

# ASPECTOS RECENTES NO TRATAMENTO DA CASPA E DERMATITE SEBORRÉICA

GUERRA, Luciana B. <sup>1</sup> e GUTERRES, Sílvia S. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia da UFRGS; <sup>2</sup> Docente do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

**RESUMO:** O presente trabalho tem por objetivo apresentar uma revisão na qual foram abordados aspectos sobre a caspa e a dermatite seborréica, desde a etiologia, a incidência e os tratamentos possíveis. A caspa é uma doença caracterizada pela descamação exacerbada do couro cabeludo, é esteticamente indesejada e freqüentemente correlacionada com o fungo *Malassezia furfur*, também denominado *Pityrosporum ovale*. Isso explica porque a maioria das substâncias utilizadas no seu tratamento são agentes antifúngicos. Algumas dessas substâncias foram comentadas neste trabalho, onde também é possível constatar, que a dermatite seborréica é uma doença altamente relacionada com a caspa, pois é ocasionada pelos mesmos fatores e responde aos mesmos tratamentos.

**UNITERMOS:** caspa, dermatite seborréica, tratamentos.

**ABSTRACT:** *RECENT ASPECTS ON THE TREATMENT OF DANDRUFF AND SEBORRHOEIC DERMATITIS.* This work reviews aspects about dandruff and seborrhoeic dermatitis, considering the etiology, the incidence and the possible treatments. Dandruff is a disease characterized through an exacerbate desquamation of the hair skin, which is esthetically undesirable, and related to the presence of the fungus *Malassezia furfur*, also known as *Pityrosporum ovale*. This fact explains why most substances used in this treatment are antifungal agents. Several examples of such substances are discussed in this article. It could be observed that seborrhoeic dermatitis is highly related to dandruff, because they are caused by the same factors and respond to the same treatments.

**KEYWORDS:** dandruff, seborrhoeic dermatitis, treatment

## 1. Introdução

A caspa e a dermatite seborréica são doenças correlacionadas e amplamente discutidas no âmbito da dermatologia. Ambas são caracterizadas por uma descamação, que atinge o couro cabeludo em casos de caspa, e pode afetar, também, outras partes do corpo, normalmente ricas em glândulas sebáceas, mais especificamente no caso da dermatite seborréica. Vários estudos confirmam o envolvimento do fungo, *Pityrosporum ovale* no desenvolvimento dessas afecções. A descamação tem impacto altamente negativo nos indivíduos acometidos, pois causa uma imagem socialmente inadequada. Aliado a este fator, também é importante ressaltar que cerca de 10 % da população adulta tem sido afetada por esta doença, que muitas vezes é recorrente.

O objetivo deste trabalho é discutir alguns aspectos relevantes e atuais no que se refere ao tratamento destas doenças, enfocando formas

farmacêuticas, mecanismo de ação e concentrações de uso das substâncias empregadas nestas patologias.

## 2. Etiologia da doença

A caspa (*Pityriasis capitis*) é uma condição caracterizada pela descamação do couro cabeludo, com ou sem irritação, e que pode causar acentuado desconforto (HAY & BROWN, 1997). Sua presença pode levar à perda da auto-estima e a uma imagem social negativa (WARNER *et al.*, 2001).

A caspa pode progredir para a dermatite seborréica, já que as ambas condições são consideradas expressões da mesma doença (FRANCHIMONT *et al.*, 2001). A dermatite seborréica é uma doença inflamatória crônica caracterizada por descamação, vermelhidão e lesões em regiões onde glândulas sebáceas são abundantes, como o couro cabeludo, face e a parte superior do tronco (JOHNSON & NUNLEY,

2000). Há evidências de que a caspa é uma forma menor da dermatite seborréica, que ambas as lesões coexistem e podem ser indistinguíveis e que respondem similarmente aos mesmos tratamentos (SHUSTER, 1989).

A formação da caspa afeta principalmente a epiderme. Esta camada superior da pele é composta por uma porção viva, o estrato germinativo, e por uma porção morta, o estrato córneo. A epiderme renova-se constantemente resultando num processo sincronizado de regeneração e deposição celular. As novas células formadas pela divisão celular são impelidas em direção à superfície da pele e, nesse caminho, transformam-se em células corneificadas. Várias pesquisas demonstram que a epiderme de pessoas com caspa se regenera mais rapidamente que a epiderme normal (RÖTHLISBERGER, 1989). Em ambas as doenças há uma hiperproliferação da epiderme do couro cabeludo e, segundo estudos por microscopia eletrônica, a ultraestrutura do estrato córneo é anormal (WARNER *et al.*, 2001). A caspa também produz ruptura da coesão entre os corneócitos, causando, freqüentemente, separações entre estes (FRANCHIMONT *et al.*, 2000a).

Vários estudos indicam que o *Pityrosporum ovale* desempenha um importante papel na dermatite seborréica (FAERGEMANN *et al.*, 1996). Esta levedura também conhecida pelo nome *Malassezia furfur*, tem sido amplamente relacionada com a caspa, já que clinicamente foi demonstrada melhora do quadro patológico pela administração de agentes antifúngicos (BULMER & BULMER, 1999). Em pacientes com caspa, a densidade da população dessa levedura no couro cabeludo parece ser superior (aproximadamente o dobro) à dos indivíduos não afetados (SCHMIDT *et al.*, 1997). *Malassezia furfur* coloniza áreas da pele em que há grande produção de sebo talvez por apresentar deficiência na síntese de ácidos graxos e requerer uma fonte exógena dos mesmos (BARONI *et al.*, 2000).

Fatores ambientais, como a luz ultravioleta e os agentes irritantes transportados pelo ar ou aplicados no couro cabeludo, como certos cosméticos, podem potencializar a descamação (FRANCHIMONT *et al.*, 2000a).

### 3. Incidência

A caspa é um problema de elevada incidência na população. Prevalence em homens jovens, enquanto que sua ocorrência em crianças e idosos é mais rara (FRANCHIMONT *et al.*, 2000a). Via de regra, a condição manifesta-se primeiramente na puberdade, pois este é a fase

em que os folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas estão em maior atividade. A incidência decresce a partir dos 40 anos (RÖTHLISBERGER, 1989). A dermatite seborréica afeta cerca de 3 a 10 % da população (DRENO *et al.*, 2002), sendo mais comum em homens do que em mulheres (ALY *et al.*, 2003).

Em estudo sobre a variação sazonal da caspa foi constatado que as quantidades médias de descamação, geradas em 150 voluntários, aumentaram significativamente no inverno, em relação ao observado durante o verão. Como o intervalo entre as lavagens foi padronizado, a possibilidade do fato ser devido à freqüência distinta entre as lavagens no cabelo foi descartada. Uma explicação possível seria a maior perda de água transepidermica durante o inverno, causando maior ressecamento do couro cabeludo (SAKAMOTO *et al.*, 1993).

Micoses tendem a ocorrer em pacientes imuno-comprometidos devido ao oportunismo dos organismos, neste caso, da *Malassezia* (BARONI *et al.*, 2000). Pacientes com AIDS apresentam dermatite seborréica mais difundida e mais severa associada com a imunossupressão. Entretanto, a relação entre as respostas imunes e a dermatite seborréica ainda não está bem esclarecida (HAY & BROWN, 1997).

### 4. Tratamentos

A caspa pode ser tratada utilizando-se diferentes substâncias ativas. Alguns produtos são comercializados como medicamentos, por vezes sob prescrição médica, e outros na forma de cosméticos de venda livre (RÖTHLISBERGER, 1989).

Xampus são as formas mais comuns de tratamento capilar. Sua função primária é a limpeza do cabelo e couro cabeludo. O usuário de hoje espera, ainda, um benefício cosmético e alívio de problemas relativos às condições do couro cabeludo, como caspa e seborréia (TRUBE, 1998). A RDC nº 79/2000, da ANVISA estabelece que xampus convencionais são enquadrados na categoria de produtos de higiene de grau 1 (produtos com risco mínimo), enquanto que xampus anticaspa são produtos de higiene de grau 2 (produtos com risco potencial) (BRASIL, 2000).

O controle da caspa requer cuidados apropriados e o tratamento de escolha dependerá dos resultados obtidos, freqüência de administração, custos e efeitos colaterais dos agentes terapêuticos (SATCHELL *et al.*, 2002). Freqüentemente, a lavagem do couro cabeludo com um xampu comum é suficiente para o controle da caspa em casos leves. Assim, os

2000). Há evidências de que a caspa é uma forma menor da dermatite seborréica, que ambas as lesões coexistem e podem ser indistinguíveis e que respondem similarmente aos mesmos tratamentos (SHUSTER, 1989).

A formação da caspa afeta principalmente a epiderme. Esta camada superior da pele é composta por uma porção viva, o estrato germinativo, e por uma porção morta, o estrato córneo. A epiderme renova-se constantemente resultando num processo sincronizado de regeneração e deposição celular. As novas células formadas pela divisão celular são impelidas em direção à superfície da pele e, nesse caminho, transformam-se em células corneificadas. Várias pesquisas demonstram que a epiderme de pessoas com caspa se regenera mais rapidamente que a epiderme normal (RÖTHLISBERGER, 1989). Em ambas as doenças há uma hiperproliferação da epiderme do couro cabeludo e, segundo estudos por microscopia eletrônica, a ultraestrutura do estrato córneo é anormal (WARNER *et al.*, 2001). A caspa também produz ruptura da coesão entre os corneócitos, causando, freqüentemente, separações entre estes (FRANCHIMONT *et al.*, 2000a).

Vários estudos indicam que o *Pityrosporum ovale* desempenha um importante papel na dermatite seborréica (FAERGEMANN *et al.*, 1996). Esta levedura também conhecida pelo nome *Malassezia furfur*, tem sido amplamente relacionada com a caspa, já que clinicamente foi demonstrada melhora do quadro patológico pela administração de agentes antifúngicos (BULMER & BULMER, 1999). Em pacientes com caspa, a densidade da população dessa levedura no couro cabeludo parece ser superior (aproximadamente o dobro) à dos indivíduos não afetados (SCHMIDT *et al.*, 1997). *Malassezia furfur* coloniza áreas da pele em que há grande produção de sebo talvez por apresentar deficiência na síntese de ácidos graxos e requerer uma fonte exógena dos mesmos (BARONI *et al.*, 2000).

Fatores ambientais, como a luz ultravioleta e os agentes irritantes transportados pelo ar ou aplicados no couro cabeludo, como certos cosméticos, podem potencializar a descamação (FRANCHIMONT *et al.*, 2000a).

### 3. Incidência

A caspa é um problema de elevada incidência na população. Prevalence em homens jovens, enquanto que sua ocorrência em crianças e idosos é mais rara (FRANCHIMONT *et al.*, 2000a). Via de regra, a condição manifesta-se primeiramente na puberdade, pois este é a fase

em que os folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas estão em maior atividade. A incidência decresce a partir dos 40 anos (RÖTHLISBERGER, 1989). A dermatite seborréica afeta cerca de 3 a 10 % da população (DRENO *et al.*, 2002), sendo mais comum em homens do que em mulheres (ALY *et al.*, 2003).

Em estudo sobre a variação sazonal da caspa foi constatado que as quantidades médias de descamação, geradas em 150 voluntários, aumentaram significativamente no inverno, em relação ao observado durante o verão. Como o intervalo entre as lavagens foi padronizado, a possibilidade do fato ser devido à freqüência distinta entre as lavagens no cabelo foi descartada. Uma explicação possível seria a maior perda de água transepidérmica durante o inverno, causando maior ressecamento do couro cabeludo (SAKAMOTO *et al.*, 1993).

Micoses tendem a ocorrer em pacientes imuno-comprometidos devido ao oportunismo dos organismos, neste caso, da *Malassezia* (BARONI *et al.*, 2000). Pacientes com AIDS apresentam dermatite seborréica mais difundida e mais severa associada com a imunossupressão. Entretanto, a relação entre as respostas imunes e a dermatite seborréica ainda não está bem esclarecida (HAY & BROWN, 1997).

### 4. Tratamentos

A caspa pode ser tratada utilizando-se diferentes substâncias ativas. Alguns produtos são comercializados como medicamentos, por vezes sob prescrição médica, e outros na forma de cosméticos de venda livre (RÖTHLISBERGER, 1989).

Xampus são as formas mais comuns de tratamento capilar. Sua função primária é a limpeza do cabelo e couro cabeludo. O usuário de hoje espera, ainda, um benefício cosmético e alívio de problemas relativos às condições do couro cabeludo, como caspa e seborréia (TRUBE, 1998). A RDC nº 79/2000, da ANVISA estabelece que xampus convencionais são enquadrados na categoria de produtos de higiene de grau 1 (produtos com risco mínimo), enquanto que xampus anticaspa são produtos de higiene de grau 2 (produtos com risco potencial) (BRASIL, 2000).

O controle da caspa requer cuidados apropriados e o tratamento de escolha dependerá dos resultados obtidos, freqüência de administração, custos e efeitos colaterais dos agentes terapêuticos (SATCHELL *et al.*, 2002). Freqüentemente, a lavagem do couro cabeludo com um xampu comum é suficiente para o controle da caspa em casos leves. Assim, os

detergentes presentes nos xampus são por si só agentes terapêuticos. Aumentando-se o efeito detergente desses xampus, melhora-se a eliminação direta da caspa, mas ao mesmo tempo aumenta-se seu poder irritante. Isso é indesejável, pois pode levar ao aparecimento de caspa pela irritação provocada (FRANCHIMONT *et al.*, 2000a).

Estudos clínicos têm demonstrado que a administração de agentes antifúngicos causa melhoras nas condições da doença. De fato, a maioria dos xampus anticaspa comercializados contém algum agente antifúngico (BULMER & BULMER, 1999).

A seguir serão apresentadas, algumas substâncias e/ou produtos empregados no tratamento da caspa e da dermatite seborréica e outros ainda em estudos para avaliar sua potencial eficácia.

#### 4.1. Piritiona zíncica

A substância anticaspa mais freqüentemente utilizada em cosméticos, a partir dos anos 60, é a piritiona zíncica (DCB 05606.02-0), também chamada de piritionato de zinco. Em alguns países esta é substituída pelo piritionato de enxofre livre, piritionato de alumínio ou de sódio, dependendo da legislação de cada país e também de questões farmacotécnicas. Os compostos de zinco não são solúveis na maioria dos solventes normalmente utilizados em formulações cosméticas, impossibilitando que os xampus sejam completamente transparentes. Todos os compostos que contém piritiona apresentam um bom efeito anticaspa (RÖTHLISBERGER, 1989). O uso de xampu de piritiona zíncica melhora a estrutura do couro cabeludo, aliviando a caspa. Este xampu trata direta ou indiretamente a causa da caspa e, além disso, normaliza a queratinização epitelial e a produção de sebo, contribuindo para a saúde do couro cabeludo (WARNER *et al.*, 2001). A piritiona zíncica tem propriedades bacteriostáticas e fungistáticas e é usada nas concentrações de 1 ou 2 % em xampus para o controle da caspa e da dermatite seborréica (LODÉN & WESSMAN, 2000).

#### 4.2. Cetoconazol

Lesões provocadas pela dermatite seborréica estão presentes em áreas colonizadas pela levedura *Malassezia* e há evidências de que seu tratamento com fármacos antifúngicos, como o cetoconazol (DCB 01525.01-8), confere melhora nas erupções cutâneas juntamente com a eliminação dos microrganismos (HAY & BROWN, 1997).

O cetoconazol é fungistático ou fungicida, dependendo da concentração; inibe a biossíntese de ergosterol ou outros esteróis, lesando a membrana celular fúngica e alterando sua permeabilidade. Como consequência, pode ocorrer perda de substâncias intracelulares essenciais. Também inibe a biossíntese dos triglicerídeos e fosfolípidos dos fungos, além de inibir a atividade enzimática oxidativa e peroxidativa, resultando num acúmulo intracelular, o que conduz a concentrações tóxicas de peróxido de hidrogênio, o qual pode contribuir para a deterioração das organelas subcelulares e necrose celular. O cetoconazol apresenta atividade antimicótica potente contra dermatófitos, como *Trichophyton* sp, *Epidermophyton floccosum* e *Microsporum* sp e também contra leveduras.

O cetoconazol é ativo no controle da caspa e dermatite seborréica, sendo utilizado em xampus nas concentrações de 1 % e 2 %. Foi realizado um estudo para diferenciar a efetividade dessas duas formulações e o xampu de cetoconazol a 2 % mostrou uma eficácia superior no tratamento de casos severos, enquanto que o xampu com 1 % foi mais indicado para uso em casos mais suaves. *Malassezia* spp é responsável por microinflamações superficiais em casos de caspa, o que é ainda mais pronunciado na dermatite seborréica. O cetoconazol exerce efeito antiinflamatório, que não é significativo na concentração de 1 %, mas a 2 % chega a ser similar à hidrocortisona. Esta observação pode explicar a superioridade do cetoconazol a 2 % sobre outros produtos anticaspa (FRANCHIMONT *et al.*, 2001).

#### 4.3. Climbazol

O climbazol (DCB 1750.01-1) é um agente antifúngico pertencente à classe dos antimicóticos imidazólicos, mais potente do que o cetoconazol. Apresenta alta eficácia *in vitro* e *in vivo* contra o *Pityrosporum ovale*. Mostrou ser muito eficaz contra a *Malassezia* em baixas concentrações, agindo pelo mesmo mecanismo do cetoconazol, através da desorganização da membrana celular dos fungos.

Resultados do teste de formulação de xampu de climbazol a 0,65 % demonstraram sucesso na redução da caspa e boa aceitação, embora tenham sido relatados efeitos adversos como vermelhidão e prurido por alguns dos voluntários com diagnóstico de dermatite seborréica moderada ou severa (WIGGER *et al.*, 2001).

#### 4.4. Bifonazol

O bifonazol (DCB 00963.01-1) é um antimicótico imidazólico de amplo espectro,

utilizado em casos de infecções fúngicas superficiais, embora tenha um alto poder de penetração na pele (KOROLKOVAS, 1999).

A eficácia e segurança de um xampu contendo 1 % de bifonazol foram avaliadas em pacientes portadores de dermatite seborréica e caspa. De 255 pacientes, 91 % obteve um resultado positivo na melhora do quadro, sendo que o produto foi bem tolerado. Apenas um prurido suave no local foi relatado por alguns voluntários (SHIRI & AMICHAJ, 1998).

#### 4.5. Piroctona olamina (Octopirox®)

A piroctona olamina é um derivado da piridina, a qual apresenta melhores características de segurança e efeito anticaspa comparável ao da piritiona zínica (RÖTHLISBERGER, 1989). Esta substância tem sido usada em xampus para o tratamento da caspa há vários anos apresentando alta resposta terapêutica (LODÉN & WESSMAN, 2000).

#### 4.6. Ciclopirox olamina

O ciclopirox olamina é um antifúngico tópico, derivado da cicloexilpiridinona. Deve evitar-se o contato com os olhos durante seu uso (KOROLKOVAS, 1999). Nos Estados Unidos, formulações de ciclopirox (DCB 01588.01-0) de uso tópico estão disponíveis na forma de creme, loção, suspensão, solução e gel (ADITYA & GUPTA, 2003).

Um gel contendo 0,77 % de ciclopirox foi utilizado em estudo randomizado, duplo-cego, controlado por veículo, em 178 pacientes afetados por dermatite seborréica no couro cabeludo. Houve melhora nos sinais e sintomas dos usuários do gel de ciclopirox superior aos que utilizaram apenas o veículo, principalmente a partir da segunda semana até o final do tratamento, que durou 28 dias, com aplicação das formulações duas vezes ao dia. A aceitação cosmética do gel foi boa, apenas uma pequena porcentagem dos pacientes relatou uma suave sensação de queimação durante a aplicação (13 % para o gel de ciclopirox, 9 % para o veículo), e outros sentiram prurido (3 % para o gel de ciclopirox e 2 % para o veículo) (ALY *et al.*, 2003).

Um creme de ciclopirox olamina a 1 % foi avaliado em estudo randomizado, controlado por placebo, em 129 pacientes, sendo que 57 usaram o creme de ciclopirox olamina e outros 72 pacientes apenas o veículo, em lesões faciais causadas pela dermatite seborréica. O creme foi formulado com 2-octildodecanol, ácido esteárico, ácido dietílico, ácido místico, dietanolamina, vaselina e água. O estudo demonstrou que o creme contendo ciclopirox olamina foi eficaz e

bem tolerado pelos pacientes com dermatite seborréica suave a moderada na face (DUPUY *et al.*, 2001).

#### 4.7. Ácido salicílico

O ácido salicílico (DCB 00227.01-3) altera a queratina e possui fraca atividade antibacteriana e antifúngica. Por sua ação queratolítica é usado, em associação com outros antifúngicos, para o tratamento de infecções fúngicas superficiais (KOROLKOVAS, 1999). O ácido salicílico facilita a descamação pela solubilização do cimento intercelular e união das escamas no estrato córneo, liberando a queratina. Seu efeito queratolítico proporciona uma ação antifúngica porque a remoção do estrato córneo inibe o crescimento do fungo, além de auxiliar na penetração de outros agentes antifúngicos. Esta substância possui ainda uma suave ação anti-séptica.

Xampu com ácido salicílico, em concentrações de 2 a 4 %, usado uma ou duas vezes por semana, é indicado para auxiliar no controle da descamação do couro cabeludo associada à caspa e à dermatite seborréica (USP DI, 1997).

#### 4.8. Alcatrão mineral (Coal tar)

O alcatrão mineral é reconhecido como um produto efetivo no tratamento da caspa ou dermatite seborréica. Nos EUA xampus contendo essa substância são classificados como produtos de venda livre e considerados seguros. Na Europa, entretanto, cosméticos a base de *coal tar* foram banidos devido a incertezas quanto a sua segurança, sugerindo potencial carcinogenicidade, o que ainda é discutido frente à falta de estudos mais conclusivos e devido à eficácia clínica estabelecida dos produtos de alcatrão (FRANCHIMONT *et al.*, 2000b).

Um gel a base de alcatrão mineral foi analisado quanto a sua atividade antifúngica *in vitro* frente a 54 diferentes amostras de *M. furfur* provenientes de pacientes sofrendo de caspa e dermatite seborréica. A atividade do gel base também foi analisada. As concentrações inibitórias mínimas (MIC) foram determinadas pela técnica de diluição em ágar. O gel de alcatrão mineral, na concentração equivalente a 3 a 5 µg/ml de *coal tar*, inibiu 52 dos isolados fúngicos. O gel base, por si, também causou uma inibição, só que menos potente, no crescimento de *M. furfur*. O alcatrão também foi avaliado isoladamente, demonstrando poder inibitório. Assim, o estudo revelou que o alcatrão mineral é um agente realmente efetivo na inibição *in vitro* da *M. furfur* e que o gel base contribuiu para esta efetividade (NENOFF *et al.*, 1995).

#### 4.9. Sulfeto de selênio

O sulfeto de selênio é uma das substâncias utilizadas há mais tempo contra a caspa. Em alguns países esta substância é substituída pelo sulfeto de cádmio devido a restrições sanitárias impostas aos derivados de selênio (RÖTHLISBERGER, 1989).

O mecanismo de ação sugerido para essa substância parece ser a redução da renovação das células epidérmicas. Apresenta também atividades irritante, antibacteriana e antifúngica leve, que podem contribuir para sua eficácia como antisseborréico. O sulfeto de selênio pode ocasionar efeitos indesejados, tais como irritação da pele, ressecamento do cabelo ou perda capilar (KOROLKOVAS, 1999). Oleosidade excessiva pode ser observada com o uso regular de xampu de sulfeto de selênio, o que não é ocasionada por outras preparações, como as de Octopirox® e cetoconazol (FRANCHIMONT & PIÉRARD, 2000c).

Os compostos de selênio são efetivos, mas não são cosmeticamente atraentes, pois apresentam normalmente uma cor escura e não são agradáveis ao uso, devendo-se ter cuidado para não haver contato com os olhos. Devem ser restritos ao uso sob prescrição, em casos mais graves de caspa (WILKINSON, 1982).

#### 4.10. Corticosteróides

Os corticosteróides atuam na redução da atividade de divisão celular da epiderme. Este mecanismo é interessante em casos de caspa e dermatite seborréica, pois a atividade de divisão celular aumentada é um dos fatores causadores do problema. Estas substâncias são utilizadas principalmente nos casos de dermatite seborréica (RÖTHLISBERGER, 1989).

Corticosteróides de uso tópico são utilizados para reduzir a inflamação ocasionada em casos de dermatite seborréica, entretanto, tratamentos prolongados com corticosteróides no couro cabeludo e no pescoço podem causar atrofia na pele, e a aplicação periorbital pode conduzir a um aumento na pressão intra-ocular (BRAZA *et al.*, 2003). Estas substâncias reduzem rapidamente a severidade da doença, mas recidivas da dermatite podem ocorrer com a descontinuidade do tratamento. Por isso são recomendados apenas para tratar a inflamação da dermatite seborréica, por curtos períodos, e convém que sejam combinados com outras terapias (DUPUY *et al.*, 2001).

Com o objetivo de investigar a efetividade de uma loção a 0,05 % de desonida foi realizado um estudo, comparando-se com o veículo, em

pacientes com dermatite seborréica facial ou dermatite atópica. A preparação foi bem tolerada e aceita durante o período do estudo (3 semanas). Com a rápida ação na melhora da dermatite, a desonida parece ser uma alternativa à hidrocortisona, que já é usada topicamente numa concentração de 1 %, em casos de dermatite facial, devido à sua maior segurança (FREEMAN *et al.*, 2002).

A combinação de corticosteróides com antifúngicos também pode ser usada. Testou-se um gel contendo a combinação de 2 % de cetoconazol e 0,05 % de desonida frente a um gel placebo, em um estudo piloto duplo-cego, com 18 pacientes acometidos por dermatite seborréica na face. O gel contendo cetoconazol e desonida mostrou-se significativamente mais efetivo que o placebo, além de não provocar nenhum efeito colateral perceptível (FRANCHIMONT & PIÉRARD, 2002a).

#### 4.11. Óleo de *Malaleuca alternifolia* (Tea tree oil)

As propriedades antibacterianas e antifúngicas do óleo essencial da *Malaleuca alternifolia*, comumente chamado de *tea tree oil* são bem conhecidas. Esta mistura de monoterpenos, sesquiterpenos e álcoois é utilizada em muitas aplicações cosméticas e terapêuticas. Admite-se que o componente ativo deste óleo vegetal seja o terpineno-4-ol (CABOI *et al.*, 2002).

O *tea tree oil* tem atividade antifúngica frente ao *Pityrosporum ovale*, que é o provável agente causador da caspa. Isto foi demonstrado em um estudo realizado com 126 pacientes com caspa, no qual foram feitas lavagens diárias com um xampu contendo 5 % de óleo de *Malaleuca*. Os pacientes que fizeram uso desse xampu obtiveram resultados significativamente superiores na melhora do prurido, da oleosidade e da descamação do couro cabeludo frente aos usuários da formulação placebo. Portanto, o óleo de *Malaleuca* é uma opção para pacientes que não se importam com a fragrância peculiar do *tea tree oil* (SATCHELL *et al.*, 2002).

#### 4.12. Mel

O mel tem propriedades antibacterianas, antifúngicas e antioxidantes, além de apresentar alto valor nutritivo. Pacientes com dermatite seborréica crônica no couro cabeludo, face e peito foram submetidos a um estudo para avaliar o uso potencial da aplicação tópica de mel com o objetivo de alívio dessas manifestações. Os pacientes aplicaram uma solução a 90 % de mel em água morna. Esta preparação foi deixada no local por 3 horas antes do enxágüe suave com

água morna. O tratamento persistiu por 4 semanas. Após o período, os voluntários obtiveram melhora significativa no quadro, inclusive com diminuição na perda de cabelo. Portanto, o mel, usado topicamente, pode ser uma alternativa de tratar a dermatite seborréica e a perda capilar (WAILI, 2001).

#### 4.13. Metronidazol

O metronidazol (DCB 04589.01-7) é um antibiótico imidazólico com eficácia estabelecida frente a bactérias anaeróbicas, sendo considerado eficaz e seguro para o tratamento da rosácea. Para avaliar sua efetividade e tolerabilidade no tratamento da dermatite seborréica, foi realizado um estudo duplo-cego, randomizado, em 44 pacientes clinicamente diagnosticados com dermatite seborréica. Dois grupos de tratamento foram feitos: um deles utilizando um gel contendo 1 % de metronidazol e outro, o veículo. O tratamento durou 8 semanas e foi possível demonstrar que o uso tópico do gel com metronidazol foi mais efetivo que o placebo e representa, portanto, uma alternativa para o tratamento da dermatite seborréica (PARSAD *et al.*, 2001).

#### 4.14. Terbinafina

A terbinafina (DCB 6608.01-9) é um antifúngico sintético que atua inibindo a biossíntese do ergosterol do fungo pela inibição da enzima esqualeno epoxidase. Um estudo foi realizado com 20 pacientes com dermatite seborréica, utilizando uma solução a 1 % de terbinafina, diariamente, por 4 semanas. O tratamento foi efetivo e houve baixa recorrência da doença, além da ausência de efeitos colaterais representativos. Entretanto, estudos duplo-cegos controlados são necessários para a confirmação do potencial terapêutico da terbinafina em dermatite seborréica (FAERGEMANN *et al.*, 1996).

#### 4.15. Gliconato de lítio

A eficácia do tratamento com lítio foi primeiramente observada em pacientes psicóticos, e tem sido investigada em triagens controladas por placebo, demonstrando ocasionar melhora do eritema e da descamação. Um estudo randomizado, duplo-cego, avaliou a eficácia clínica de um unguento de gliconato de lítio a 8 % frente a um placebo, em pacientes com dermatite seborréica. Foi demonstrado que o unguento de gliconato de lítio é uma terapia efetiva e segura em casos de dermatite seborréica, com 29,1 % de remissão completa após 8 semanas de tratamento. A tolerância ao produto foi boa, apesar de um prurido apresentar-se como o efeito adverso mais freqüente da utilização. O mecanismo de ação do gliconato de lítio na

dermatite seborréica permanece desconhecido. Parece ser diferente do verificado no uso sistêmico de lítio por pacientes psiquiátricos, que se supõe aumentar a produção de citocinas inflamatórias (TNF e IL6). A aplicação tópica parece exercer um efeito antiinflamatório. Um estudo *in vitro* mostrou que o sal de lítio pode inibir a proliferação de *Malassezia furfur*, talvez por inibir a produção de ácidos graxos livres necessários ao crescimento da levedura (DRENO *et al.*, 2002).

#### 4.16. Hamicina

A hamicina é um antibiótico macrolídeo poliênico que demonstrou possuir atividade *in vitro* marcante contra *Malassezia ovalis*. Duas linhagens distintas dessa levedura foram utilizadas na avaliação de sua inibição *in vitro* pela hamicina através do método de difusão em ágar. As MIC foram determinadas tanto para a hamicina sozinha como também para a hamicina na presença de cátions divalentes. Ambas demonstraram eficácia, mas na presença de cátions divalentes, como Zn e Cu, a atividade da hamicina foi mais pronunciada. Os cátions, principalmente o  $Cu^{++}$ , fizeram com que a absorção da hamicina na membrana celular do *M. ovalis* aumentasse, diminuindo a viabilidade de suas células. Este estudo revela a hamicina como uma substância potencialmente útil no tratamento da caspa e dermatite seborréica, sozinha ou associada a cátions divalentes, especialmente o Cu (GUPTE *et al.*, 1999).

#### 4.17. Rilopirox

O rilopirox (DCB 0618.01-7) é um antifúngico da classe das piridonas, desenvolvido posteriormente à ciclopirox olamina. Em relação a esta, o rilopirox exibe maior eficácia, especialmente contra leveduras.

A atividade *in vitro* do antimicótico rilopirox foi avaliada frente a 29 isolados de *Malassezia furfur* obtidos de pacientes com dermatite seborréica e caspa. As MIC foram medidas pela técnica de diluição em ágar e por outro método, baseado em microdiluição com detecção colorimétrica dos pontos finais de concentração inibitória. O rilopirox inibiu o crescimento dos isolados fúngicos, demonstrando ser uma substância potencialmente útil no tratamento desta condição, o que justifica a realização de avaliações clínicas para confirmação da efetividade já estabelecida *in vitro* (NENOFF & HAUSTEIN, 1997).

#### 4.18. Tacrolimo

O tacrolimo (DCB 06468.01-2) é um imunossupressor não-corticosteróide, de uso tópico, recentemente aprovado nos EUA para o tratamento da dermatite atópica, que devido as

suas propriedades antiinflamatórias pode ser útil no tratamento da dermatite seborréica. Foi realizado estudo piloto para avaliar a eficácia e segurança do uso tópico de pomada a 0,1 % de tacrolimo, por 6 semanas. Os resultados sugerem que a pomada é eficaz e segura para tratamento em curto prazo, por proporcionar melhora na dermatite seborréica. A melhora pode ser atribuída à sua atividade antiinflamatória, mas evidências *in vitro* sugerem que o tacrolimo pode exercer

atividade antifúngica frente a *Malassezia furfur* (BRAZA *et al.*, 2003).

A tabela 1 sistematiza, em termos de forma farmacêutica/cosmética, mecanismo de ação e concentrações de uso, as substâncias utilizadas para o tratamento da caspa e dermatite seborréica

**Tabela 1.** Substâncias ativas / produtos utilizados no tratamento da caspa e da dermatite seborréica

Substância ativa/ produto	Forma Farmacotécnica	Concentração de uso	Mecanismo de ação	Referências
Ácido salicílico	Xampu	2-4%	Ação queratolítica	KOROLKOVAS, 1999 USP DI, 1997
Alcatrão mineral ( <i>Coal tar</i> )	Xampu	0,5%	Ação queratolítica Estudo <i>in vitro</i> propõe atividade antifúngica	FRANCHIMONT <i>et al.</i> , 2000b NENOFF <i>et al.</i> , 1995
Bifonazol	Xampu	1%	Antifúngico cuja ação se dá pela inibição do citocromo P450	KOROLKOVAS, 1999 SHIRI & AMICHAJ, 1998
Cetoconazol	Xampu	1-2%	Antifúngico azólico que atua bloqueando a síntese do ergosterol, interagindo com a enzima necessária à conversão de lanosterol em ergosterol	FRANCHIMONT <i>et al.</i> , 2001 RANG <i>et al.</i> ,
Ciclopirox olamina	Gel Creme	0,77% 1%	Antifúngico que inibe o transporte de certos substratos essenciais, como aminoácidos, para o interior das células fúngicas, interferindo na síntese de proteínas, RNA e DNA celular	ALY <i>et al.</i> , 2003 DUPUY <i>et al.</i> , 2001 KOROLKOVAS, 1999
Climbazol	Xampu	0,65%	Antifúngico	WIGGER, <i>et al.</i> , 2001
Desonida	Loção	0,05%	Antiinflamatório corticosteróide	FREEMAN <i>et al.</i> , 2002
Gliconato de lítio	Ungüento	8%	Não encontrado	DRENO <i>et al.</i> , 2002
Mel	Solução	90%	Propriedades antifúngicas	WAILI, 2001
Metronidazol	Gel	1%	Antibiótico imidazólico que além de atividade antimicrobiana, possui suposta ação antiinflamatória	PARSAD <i>et al.</i> , 2001
Óleo de <i>Malaleuca alternifolia</i>	Xampu	5%	Propriedades antifúngicas e antiinflamatórias	CABOI <i>et al.</i> , 2002 SATCHELL <i>et al.</i> , 2002
Piritiona zíncica (priritionato de zinco)	Xampu	1-2%	Fungistático, reduz o <i>turnover</i> das células epidérmicas.	LODÉN & WESSMAN, 2000 USP DI, 1997
Piroctona olamina (Octopirox®)	Xampu	0,75%	Fungistático, reduz o <i>turnover</i> das células epidérmicas	FRANCHIMONT <i>et al.</i> , 2000b USP DI, 1997
Sulfeto de selênio	Xampu	2,5%	Redução da renovação das células epidérmicas; Ação antifúngica	DANBY <i>et al.</i> , 1993 KOROLKOVAS, 1999
Tacrolimo	Ungüento	0,1%	Imunossupressor não corticoesteróide; Propriedades antiinflamatórias	BRAZA, <i>et al.</i> , 2003
Terbinafina	Solução	1%	Antifúngico que atua inibindo a biossíntese do ergosterol do fungo pela inibição da enzima esqualeno epoxidase	FAERGEMANN <i>et al.</i> , 1996

#### 4.19. Estudos comparativos

Muitos estudos sobre a eficácia dos tratamentos foram feitos através da comparação dos resultados obtidos utilizando-se duas ou mais substâncias. Foram realizados desde estudos *in vitro* até estudos clínicos para a verificação do potencial terapêutico das mesmas

Realizou-se ensaio randomizado com xampus de cetozonazol a 2 % e piritiona zíncica a 1 % em pacientes com caspa severa e dermatite seborréica. Avaliações clínicas indicaram efeitos benéficos para ambos os produtos, sendo ambos bem tolerados, sem efeitos colaterais significativos. O efeito após a quarta semana de tratamento foi superior com o cetozonazol a 2 % e a recorrência da caspa foi menor com esta substância, em relação à piritiona zíncica (FRANCHIMONT *et al.*, 2002b).

Um estudo comparou a atividade de diferentes antifúngicos azólicos, tais como bifenazol, clotrimazol, flutrimazol, miconazol, sertaconazol e cetozonazol. As atividades desses agentes foram testadas *in vitro* frente a 23 isolados de *Malassezia furfur* pelo método de diluição em ágar. Através da avaliação das MIC, concluiu-se que o inibidor mais potente *in vitro* do fungo foi o cetozonazol, seguido do bifenazol, depois do miconazol, clotrimazol e flutrimazol. O menos efetivo foi o sertaconazol.

Avaliações *in vivo* também foram realizadas, utilizando-se modelos animais. Oitenta e oito cobaias foram inoculados com suspensões de cultura de *M. furfur*, na pele intacta do dorso raspado, por 7 dias consecutivos. Para todos os produtos, 1 g ou 1 ml foi aplicado na parte infectada, e a formulação foi deixada em contato com a área por 30 minutos e depois enxaguada com água morna. Dos agentes testados, apenas o gel e o creme de sertaconazol a 2 % não foram efetivos. As outras preparações (creme de clotrimazol e de miconazol, ambos a 2 %) foram similarmente ativas na redução das lesões provocadas pela infecção (GERVEN & ODDS, 1995).

Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo teve por objetivo comparar a eficácia de um xampu de cetozonazol a 2 % frente a um xampu de sulfeto de selênio 2,5 %. Ambos os xampus conferiram melhora na caspa significativamente superior ao placebo, sem apresentarem entre si diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, os efeitos colaterais relatados, tais como prurido, sensação de queimação, alteração na cor cabelo ou sabor químico durante a lavagem, ocorreram

com o uso do sulfeto de selênio. O cetozonazol foi, enfim, melhor tolerado (DANBY *et al.*, 1993).

Verificou-se a ação de uma formulação combinando imidazol com piritiona zíncica. Esta formulação foi comparada com outra contendo apenas a piritiona zíncica e com um placebo. Vinte e um voluntários sofrendo de descamação no couro cabeludo foram divididos nos três grupos para a pesquisa. A formulação combinada com mostrou-se significativamente efetiva, após 4 semanas, comparada com a que continha apenas a piritiona zíncica. Houve redução na hiperqueratinização e na caspa, mostrando ser uma alternativa de tratamento (PARK *et al.*, 2002).

Um estudo randomizado, duplo-cego, foi realizado com dois grupos de trinta voluntários, um grupo usando um xampu de alcatrão a 0,5 %, e o outro um xampu, formulado com 2 % de ácido salicílico, 0,75 % de piroctona olamina (Octopirox®) e 0,5 % de elubiol. Avaliações clínicas demonstraram que ambas as formulações foram efetivas, provocando melhora na caspa. Portanto, pode-se considerar a associação de ácido salicílico, Octopirox e elubiol uma opção de tratamento alternativa aos produtos à base de alcatrão (FRANCHIMONT *et al.*, 2000b).

A comparação da eficácia terapêutica de um xampu contendo 1,5 % de ciclopirox olamina e 3 % de ácido salicílico com um xampu de cetozonazol a 2 % foi realizada com 154 pacientes com caspa, dos quais 70 também apresentavam dermatite seborréica no couro cabeludo. Os xampus foram usados três vezes por semana por 4 semanas. Sinais e sintomas foram avaliados clinicamente. Nos dois grupos houve melhora significativa da condição, mas o xampu com ciclopirox olamina e ácido salicílico mostrou ser mais efetivo na redução do prurido decorrente da dermatite seborréica (SQUIRE & GOODE, 2002).

A comparação da efetividade de um xampu contendo 0,75 % de piroctona olamina combinada com 2 % de ácido salicílico e de um xampu contendo 1 % de piritiona zíncica foi realizada em um estudo duplo-cego, randomizado, bilateral com 19 pacientes apresentando caspa. O tratamento foi seguido por 4 semanas, com aplicação dos xampus duas vezes por semana. Ambos os xampus reduziram a caspa com sucesso, porém houve uma diferença sutil em favor do xampu de piroctona olamina e ácido salicílico. Talvez isso se deva à facilitação da remoção das escamas devida à presença do agente queratolítico, o ácido salicílico. Estudos prévios mostraram, ainda, que a piroctona

olamina a 0,5 % é significativamente mais efetiva que a piritiona zíncica a 0,5 % (LODÉN & WESSMAN, 2000).

Um ensaio de difusão de culturas de *Pityrosporum ovale* em meio sólido testou a sensibilidade dessa levedura frente a três diferentes grupos de antimicóticos: cetoconazol, piritiona zíncica e ciclopirox olamina. O cetoconazol mostrou-se mais efetivo na inibição das culturas, seguido da piritiona zíncica e da ciclopirox olamina (SQUIQUERA *et al.*, 1999).

#### 4.20. Outras estratégias

Novas estratégias no tratamento da caspa vêm sendo estudadas, baseadas no controle do crescimento da *Malassezia ovalis*. O crescimento *in vitro* dessa levedura foi observado frente a efeitos do pH, força iônica e presença do ácido cinâmico e cinamaldeído.

Um pH 4,5 induziu inibição no crescimento da *M. ovalis* cerca de 95 %, enquanto que pH 3,0 inibiu 99,5 %. Esta constatação indica que o uso de cosméticos com pH ácido tamponado (pH 4,5), tanto na forma de xampus ou loções, pode representar uma alternativa no tratamento ou na terapia de manutenção em casos de caspa.

O aumento da força iônica também influenciou negativamente o crescimento do fungo. O uso de uma solução de NaCl 1M, em pH ótimo, inibiu em mais de 90 % o crescimento celular. Entretanto, o efeito inibitório da força iônica em cosméticos não tem valor prático devido ao efeito osmótico causado na pele e a possível cristalização do sal.

O ácido cinâmico e o cinamaldeído provocaram mais de 50 % de redução no crescimento da *Malassezia ovalis*. O ácido cinâmico demonstrou ser uma substância ativa em potencial para o uso em formulações cosméticas anticaspas em concentrações relativamente baixas, entre 0,005 e 0,5 g/dl. Por outro lado, o cinamaldeído, que tem efeito inibitório comparável ao do ácido cinâmico, não é compatível com o uso cosmético, devido às suas propriedades alergênicas (BARON *et al.*, 2000)

#### 5. Conclusão

A caspa e a dermatite seborréica são doenças intimamente relacionadas, ou até consideradas a mesma doença, em diferentes níveis de complexidade: têm provável correlação com o fungo *Pityrosporum ovale* ou *Malassezia furfur*, respondem similarmente às mesmas terapias. A caspa parece ser uma manifestação mais suave da dermatite seborréica.

Diferentes substâncias utilizadas no seu tratamento foram enfocadas no decorrer do trabalho, sendo que vários estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança dessas substâncias, utilizadas em diferentes formulações. Muitas delas demonstraram ser efetivas e, portanto, diferentes alternativas podem contribuir para um tratamento eficaz da caspa e da dermatite seborréica.

Dessas substâncias algumas merecem destaque pela sua ampla utilização atualmente, como a piritiona zíncica, que é o componente mais encontrado em xampus anticaspas e o cetoconazol, pela eficácia estabelecida. Estudos mais aprofundados sobre outras substâncias podem ser realizados para tornar mais confiáveis novas possibilidades de tratamento, como bifenazol, climbazol, hamicina, rilopirox e terbinafina.

#### 6. Referências bibliográficas

ADITYA, K.; GUPTA, M.D. Ciclopirox gel: an update. **The International Society of Dermatology**, v.42 (Supl.1), p.1-2, 2003.

ALY, R.; KATZ, H.I.; KEMPERS, S.E.; LOOKINGBILL, D.P.; LOWE, N.; MENTER, A.; MORMAN, M.; SAVIN, R.C.; WORTZMAN, M. Ciclopirox gel for seborrheic dermatitis of the scalp. **The International Society of Dermatology**, v.42 (Supl.1), p.19-22, 2003.

BARONI, A.; DE ROSA, R.; DE ROSA, A.; DONNARUMMA, G.; CATALANOTTI, P. New Strategies in Dandruff Treatment: Growth Control of *Malassezia ovalis*. **Dermatology**, v.201, p.332-336, 2000.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 79, de 28.ago.2000. Define e classifica produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. **Diário Oficial da União**, 31.ago.2000. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/legis/folder\\_legis\\_cosmeticos.pdf](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/legis/folder_legis_cosmeticos.pdf)>. Acesso em: 16 dez. 2003.

BRAZA, T.J.; DICARLO, J.B.; SOON, S.L.; MCCALL, C.O. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. **British Journal of Dermatology**, v.148, n. 6, p.1242-1244, 2003.

BULMER, A.C.; BULMER, G.S. The Antifungal action of dandruff shampoos. **Mycopathologia**, v.147, p.63-65, 1999. Resumo.

CABOI, F.; MURGIA, S.; MONDUZZI, M. NMR investigation on *Malaleuca alternifolia* essential oil dispersed in the monoolein aqueous system:

Phase behavior and dynamics. *Langmuir*, v.18, p.7916-7922, 2002. Resumo.

DANBY, F.W.; MADDIN, S.; MARGESSON, L.J.; ROSENTHAL, D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2.5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff. *Journal of American Academy of Dermatology*, v.29, n.6, p.1008-1012, 1993.

DRENO, B.; MOYSE, D.; CHU, N. Lithium gluconate in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo. *European Journal of Dermatology*, v.12, n.6, p. 549-552, 2002.

DUPUY, P.; MAURETTE, C.; AMORIC, J.C.; CHOSIDOW, O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of cyclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, v.144, p.10333-1037, 2001.

FAERGEMANN, J.; JONES, T.C.; HETTLER, O.; LORIA, Y. *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. *British Journal of Dermatology*, n.134 (Suppl. 46), p.12-15, 1996.

FRANCHIMONT, C.P.; HERMANN, J.F.; DEGREEF, H.; PIÉRARD, G.E. From Axioms to New Insights into Dandruff. *Dermatology*, v.200, p.93-98, 2000a.

FRANCHIMONT, C.P.; PIÉRARD, G.E.; VROOME, V.; LIN, G.C. Comparative Anti-Dandruff Efficacy between a Tar and a Non-Tar Shampoo. *Dermatology*, v.200, p.181-184, 2000b.

FRANCHIMONT, C.P.; PIÉRARD, G.E. Subjects using anti-dandruff shampoos. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, v.5, p.153, 2000c. Resumo.

FRANCHIMONT, C.P.; PIÉRARD, G.E.; ARRESE, J.E.; DE DONCKER, P. Effect of ketoconazole 1% and 2% Shampoos on Severe Dandruff and Seborrhoeic Dermatitis: Clinical, Squamometric and Mycological Assessments. *Dermatology*, v.202, p.171-176, 2001.

FRANCHIMONT, C.P.; PIÉRARD, G.E. A double-blind placebo-controlled study of ketoconazole plus desonide gel combination in the treatment of facial seborrhoeic dermatitis. *Dermatology*, v.204, p.344-347, 2002a. Resumo.

FRANCHIMONT, C. P.; GOFFIN, V.; DECROIX, J.; PIÉRARD, G.E. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrhoeic

dermatitis. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, v.15, n. 6, p. 434-441, 2002b. Resumo.

FREEMAN, S.; HOWARD, A.; FOLEY, P.; ROSEN, R.; WOOD, G.; SEE, J.; GRAY, S. Efficacy, cutaneous tolerance and cosmetic acceptability of desonide 0.05% lotion (Desowen®) versus vehicle in the short-term treatment of facial atopic or seborrhoeic dermatitis. *Australasian Journal of Dermatology*, v.43, n. 3, p. 186-189, 2002.

GERVEN, F.V.; ODDS, F.C. The anti-*Malassezia furfur* activity *in vitro* and in experimental dermatitis of six imidazole antifungal agents: bifentazole, clotrimazole, flutrimazole, ketoconazole, miconazole and sertaconazole. *Mycoses*, v.38, p.389-393, 1995.

GUPTE, T.E.; GAIKWAD, U.V.; NAIK, S.R. Experimental studies (in vitro) on polyene macrolide antibiotics with special reference to hamycin against *Malassezia ovale*. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v.22, p.93-102, 1999.

HAY, R.J.; BROWN, R.A.C.G. Dandruff and seborrhoeic dermatitis: causes and management. *Clinical and Experimental Dermatology*, v.22, p.3-6, 1997.

JOHNSON, B.A.; NUNLEY, J.R. Treatment of Seborrhoeic Dermatitis. *American Family Physician*, v.61, p.2703-2710, 2000. Resumo.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário Terapêutico Guanabara 1999/2000*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 300p.

LODÉN, M.; WESSMAN, C. The antidandruff efficacy of a shampoo containing piroctone olamine and salicylic acid in comparison to that of a zinc pyrithione shampoo. *International Journal of Cosmetic Science*, v.22, p.285-289, 2000.

NENOFF, P.; HAUSTEIN, U.F.; FIEDLER, A. The Antifungal Activity of a Coal Tar Gel on *Malassezia furfur* *in vitro*. *Dermatology*, n.191, p.311-314, 1995.

NENOFF, P.; HAUSTEIN, U.F. *In vitro* Susceptibility Testing of *Malassezia furfur* against Rilopirox. *Skin Pharmacology*, v.10, p.275-280, 1997.

PARK, W.; CHO, W.; SHIN, K. Combination of imidazole with antifungal agents effectively repaired hyperkeratinization and reduced dandruff. *Journal of Investigative Dermatology*, v.119, n.1, p.295, 2002. Resumo.

PARSAD, D.; PANDHI, R.; NEGI, K.S.; KUMAR, B. Topical Metronidazole in Seborrhoeic

Dermatitis- A Double-Blind Study. **Dermatology**, v.202, p.35-37, 2001.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. 691p.

RÖTHLISBERGER, R. Caspa: Um problema estético. **Cosmetics and Toiletries**, edição em português, v.1, jul/ago, p.18-24, 1989.

SAKAMOTO, T.; TUNODA, T.; TOMITA, K.; TANAKA, M. Cosméticos anticaspa: I. Métodos de medida de eficácia. **Cosmetics and Toiletries**, edição em português, v.5, set/out, p.48-54, 1993.

SATCHELL, A.C.; SAURAJEN, A.; BARNETSON, R.S. Treatment of Dandruff with 5% tea tree oil shampoo. **Journal of American Academy of Dermatology**, v.47, p.852-855, 2002.

SCHMIDT, A. *Malassezia furfur*. A fungus belonging to the Physiological Skin Flora and its Relevance in Skin Disorders. **Cutis**, v.59, p.21-24, 1997.

SHIRI, J.; AMICHAH, B. Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp and dandruff with a shampoo containing 1% bifenazole (Agispoo shampoo). **Journal of Dermatological Treatment**, v.9, p.95-96, 1998. Resumo.

SHUSTER, S. Caspa, dermatite seborréica e *Pityrosporum ovale*. **Cosmetics and Toiletries**, edição em português, v.1, jan/fev, p.55-56, 1989.

SQUIQUERA, L.; PLOTKIN, L.; MATHOV, I.; GALIMBARTI, R.; LEONI, J. Analysis of the antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione, and ciclopirox olamine against *Pityrosporum ovale*: A diffusion assay for cultures in solid media. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v.7, n. 1, p. 26-29, 1996. Resumo.

SQUIRE, R.A.; GOODE, K. A randomized, single-blind, single-centre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%), and salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral®) for the treatment of dandruff/seborrheic dermatitis.

**Journal of Dermatological Treatment**, v.13, p.51-60, 2002. Resumo.

TRUBE, R.M. Shampoos: Composition and clinical applications. **Hautarzt**, v.49, p.895-901, 1998. Resumo.

USP DI, **Drug Information of the Health Care Professional**. 17<sup>th</sup>. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1997. v.1. 3362p.

WAILI, N.S. Therapeutic and prophylactic effects of crude honey on chronic seborrheic dermatitis and dandruff. **European Journal of Medical Research**, v.6, p. 306-308, 2001. Resumo.

WARNER, R.R.; SCWARTZ, J.R.; BOISSY, Y., DAWSON, T.L. Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.45, p.897-903, 2001.

WIGGER, A.W.; KLUGE, K.; ELSNER, P. Clinical effectiveness and tolerance of climbazole containing dandruff shampoo in patients with seborrheic scalp eczema. **Schweizerische Rundschau für medizinische Praxis = Revue Suisse de Medicine Praxis**, v.90, n. 33, p.1346-1349, 2001. Resumo.

WILKINSON, J.B.; MOORE, R.J. **Harry's Cosmeticology**. 7th. ed. New York: Chemical, 1982. 934p.

### Endereço para correspondência:

Prof<sup>a</sup>. Dr. Sílvia Stanisquaski Guterres  
Faculdade de Farmácia/UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752  
90610-000 Porto Alegre, RS  
e-mail: nanoc@farmacia.ufrgs.br

Recebido em 13.4.2004.

Aceito em 03.5.2004.

Revisto em 29.6.2004.