

REVISÃO DE LITERATURA

Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica

Penetration of actives on the skin: a literature review

Natália Cristina Alves¹

RESUMO

Introdução: O uso de produtos cosméticos é datado desde a pré-história até a rotina atual. A penetração destes é através da pele, que possui diversas camadas, sendo necessário o desenvolvimento de formulações com propriedades de alcançar o local de ação através do uso de sistemas de liberação de ativos.

Objetivo: Elucidar sobre o processo de absorção na pele e os fatores que influenciam a penetração cutânea dos ativos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura através da utilização de livros e artigos científicos disponíveis nas bases de dados Scielo, Capes Periódicos, USP, UFRGS, Science Direct, utilizando os descritores tensoativos, absorção cutânea, cosméticos, em português e inglês.

Resultados: A pele é considerada a maior

interface entre o ambiente e o organismo possuindo diversas funções, destacando-se a de barreira de substâncias e microrganismos exercida em especial, pelo estrato córneo. A penetração cutânea das substâncias ocorre através de três vias, a intracelular, a transcelular e a transperpendicular. Este processo pode ser facilitado pelo uso de promotores de penetração, como os tensoativos, que são substâncias anfífilas, que além disso, permitem a formação dos sistemas de liberação, que redundam na entrega do ativo no local desejado por um período prolongado. **Considerações Finais:** É necessário o desenvolvimento de alternativas promissoras na escolha de um veículo para a penetração de ativos em produtos cosméticos.

Descritores: Tensoativos. Absorção cutânea. Cosméticos.

ABSTRACT

Introduction: The use of cosmetics is dated from pre-history to the current routine. The penetration of these is through the skin, which has several layers, which required the development of formulations with properties to reach the site of action by the use of active release systems.

Objective: To elucidate on the process of absorption into the skin and the factors that influence the skin penetration of the assets.

Methods: A literature review was conducted through the use of books and scientific articles available in Scielo databases, Capes, USP, UFRGS, Science Direct, using surfactants descriptors, skin absorption, cosmetics, Portuguese and English. **Results:** Results: The skin is considered the largest interface between

the environment and the body having various functions, especially the barrier substances and microrganismos exerted especially by the stratum corneum. The skin penetration of substances occurs by three pathways, intracellular, the transcellular and transperpendicular. This process can be facilitated by the use of penetration enhancers, such as surfactants, that are amphiphilic substances which, moreover, allow the formation of delivery systems that result in delivering the active in the desired location over a prolonged period. **Final Thoughts:** Developing promising alternatives in choosing a vehicle for the penetration of actives in cosmetics is required.

Descriptors: Surface-active agents. Skin absorption. Cosmetics.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário UnirG. Farmacêutica pelo Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA, 20011). Gurupi-TO, Brasil. E-mail: nataliaalves@outlook.com

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Natália Cristina Alves, Rua 08, nº 572, Jardim Eldorado,
Gurupi-TO. CEP: 77403-280
E-mail: nataliaalves@outlook.com

INTRODUÇÃO

Nas antigas civilizações verificou-se o início do uso de cosméticos, como maquiagem para face, lábios e área dos olhos.¹ Nos últimos anos, a utilização destes está sendo mais intensa, fazendo parte integralmente da rotina diária.² Por isso, a pele está profundamente exposta às formulações cosméticas, podendo sofrer manifestações benéficas ou nocivas.¹

A pele funciona como barreira³ e local ideal para aplicação de ativos. Diante disto o uso da via tópica expõe a pele ao veículo, que libera quantidades de substâncias, permitindo a interação do veículo e da pele, proporcionando a passagem da substância ativa.⁴ Com isso, o cosmético adequado deve possuir ativos com atividade específica e ter a capacidade de penetrar na pele.⁵

A absorção dos ativos acontece por difusão, pela epiderme ou pelos apêndices cutâneos, sendo menos frequente no último por estarem em menor porcentagem na superfície. Quando a difusão ocorre pela epiderme, pode ser entre ou através dos queratinócitos, respectivamente, pelo meio intercelular ou transcelular. Assim existem três vias de penetração, a intercelular, a transcelular e pelos apêndices.⁶

Este processo pode ser facilitado pelo uso de promotores de penetração, como os tensoativos, que são substâncias anfífilas, que, permitem a formação dos sistemas de liberação de ativos, e redundam na entrega da substância no local desejado por um período prolongado.

A grande evolução da cosmetologia e o crescimento mercadológico, baseados na utilização de ativos por via tópica necessitam de destaque. Para tal, torna-se necessário elucidar a capacidade de absorção da pele e os fatores que influenciam a penetração cutânea dos ativos como forma de controlar a absorção e garantir os efeitos desejados.

MATERIAL E MÉTODO

Para a elaboração desta revisão de literatura, realizou-se pesquisa bibliográfica, sendo que Rampazzo⁷ descreve que a pesquisa deve ser realizada por levantamento de dados de inúmeras fontes em versões impressas e online. O levantamento bibliográfico foi realizado através da utilização de livros e artigos científicos indexados, disponíveis nas bases de dados como Scielo, Capes Periódicos, USP, UFRGS, Science Direct, através dos descritores,

tensoativos, absorção cutânea e cosméticos; em português e inglês.

REVISÃO DE LITERATURA

Pele

O desenvolvimento da indústria cosmética está baseado no conhecimento das funções e estruturas da pele.⁶ A pele é considerada o maior órgão do corpo humano^{4,6,8} em peso e área de superfície.⁸ Esta área pode variar aproximadamente de 1,7m² a 2,0m² (em indivíduos adultos),^{6,9-10} correspondendo em torno de 5,5% da massa corporal.¹¹

Diante desta extensão, existe grande variação de estrutura de um local para outro do corpo.^{3,8} Além desta variação estrutural, observa-se uma oscilação do pH entre 5,5 a 7,0 diante de toda a extensão da pele.¹²

Enquanto a pele recobre o corpo,¹³⁻¹⁴ funcionando como invólucro de revestimento,^{6,9} é a maior interface entre o meio ambiente e o corpo humano¹³, exposta intensamente a variações como: temperatura, umidade, luz solar, xenobióticos ambientais e ocupacionais.¹⁰

Funções da Pele

Uma das principais funções da pele é a proteção do organismo, por apresentar-se como uma barreira funcional, limitando a penetração de substâncias exógenas presentes no ambiente,^{3,6,13,15} como a invasão bacteriana e fúngica.⁸ Inclui também a proteção contra estímulos danosos, como a luz ultravioleta^{8,13} e estímulos físicos.^{3,9,13}

Junqueira e Carneiro¹⁴ citam o estrato córneo como responsável pela proteção contra atrito e perda de água e a melanina como proteção dos raios ultravioletas. O filme hidrolipídico é responsável pela defesa, manutenção do pH e hidratação do estrato córneo.⁹

Outra função interessante é o fato da pele ser um órgão sensitivo^{3-4,8} isto é decorrente de diferentes receptores para tato, pressão, dor e temperatura,^{8,13} confirmado por Hernandez e Mercier-Fresnel⁹, que citam a percepção de sensações dolorosas, táteis, pressão e térmicas, definindo a pele como um dos cinco órgãos do sentido.

A termorregulação ocorre pela presença de termorreceptores nervosos na pele, estes reagem estimulando as fibras nervosas a levarem informações até o centro de regulação térmica no hipotálamo.⁹ A regulação da temperatura³ ocorre em caso de perda de calor, aumentando o fluxo sanguíneo, conseqüentemente elevando a secreção de suor

e em caso de conservação de calor possui ação mínima devido a escassez de pêlos.^{8,13}

A atividade metabólica da pele ocorre de forma constante, observada pelos processos de secreção que são realizados através de suas glândulas sebáceas com a eliminação do sebo e sudoríparas com o suor.^{9,13}

Além disso, a pele está relacionada à síntese de vitamina D^{3,8,13} que é produzida por influência dos raios ultravioletas.⁹ Esta atua no metabolismo do cálcio e formação do tecido ósseo^{8,13} funcionando como antirraquítica.⁹

Levando em consideração a pele como função de atrativo sexual, este conceito é bastante requisitado pela indústria que utiliza produtos para melhorar o aspecto da pele, escondendo ou minimizando defeitos.⁸

Segundo Young et al.⁸ a pele exibe funções, que podem ser representadas na figura 1.

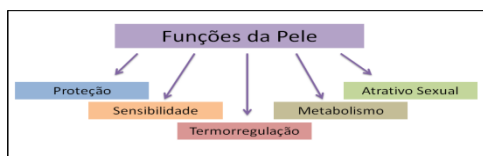


Figura 1. Descrição das funções da pele.

Estrutura da Pele

Em ligeira observação microscópica da pele, pode-se visualizar uma complexa estrutura¹⁶ ilustrada na figura 2. Estão presentes três camadas: a epiderme (camada de superfície), a derme (camada intermediária) e a hipoderme ou subcutânea (camada profunda).^{3,6,9}

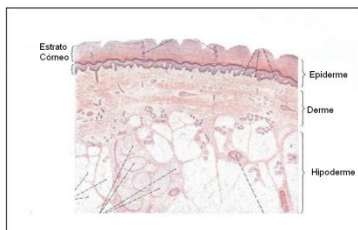


Figura 2. Ilustração da pele, com destaque ao estrato córneo da epiderme, a derme e a hipoderme, por coloração de hematoxilina-eosina (HE), no aumento de 18x.¹⁷

O estrato córneo é a principal barreira aos fármacos quando estes são aplicados topicamente, além de ser ainda barreira para substâncias exógenas.^{6,18}

A pele possui anexos cutâneos e dentre eles temos o folículo piloso, um filamento de queratina flexível, e juntamente a este folículo estão presentes as glândulas sebáceas e o músculo eretor do pelo.¹³ Na figura 3 está representada a estrutura da pele e a presença dos anexos cutâneos.

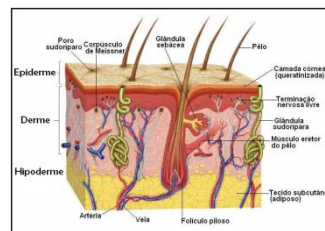


Figura 3. Representação das estruturas da pele.¹⁹

A invaginação da epiderme produz as glândulas sudoríparas, os folículos pilosos e outros anexos epidérmicos.²⁰

Penetração de Substâncias na Pele

Por se apresentar como um órgão de interface do organismo com o meio ambiente⁴, a pele está exposta às agressões exógenas: como radiações solares que influenciam diretamente no processo de envelhecimento, podendo apresentar alterações na estrutura, função e aspecto da mesma.²¹

Além de fatores exógenos, existem os endógenos, como os hormonais, nutricionais e vasculares, que estão relacionados com o tecido conjuntivo da derme.²¹

A pele consiste em uma barreira eficaz, porém pode ser atravessada por substâncias pequenas, se estas forem lipofílicas com a propriedade de penetração no estrato córneo, caso estas também sejam hidrofílicas, permite uma difusão profunda na pele.¹³

No entanto, a penetração de substâncias na pele se faz de maneira complicada, pois é dependente das propriedades do ativo e de seu comportamento quando incorporado a um veículo,²⁰ considerado um desafio, pois deve permitir a entrada do ativo e não de outros agentes exógenos.¹⁵

Quando nos referimos à penetração e absorção cutânea, estes são utilizados com o intuito de descrever ativos que atuam topicamente, como formulações cosméticas e dermatológicas. Todavia quando se utiliza permeação cutânea ou absorção transcutânea refere-se àquelas formulações com ação sistêmica que atuam pela via transdérmica.⁶

A penetração é o processo pelo qual o ativo passa somente pelo estrato córneo, enquanto que a permeação é quando o ativo passa pela epiderme e alcança a derme.²²

As substâncias ativas penetram o estrato córneo por difusão passiva, tomando este como uma membrana artificial semipermeável, a velocidade de movimentação durante este processo é definido pela concentração do ativo no veículo, sua solubilidade e o coeficiente de partição óleo/água no estrato córneo e no veículo.²³

Na absorção de ativos na pele, o estrato córneo vem sendo considerado como a maior barreira para este processo,^{6,22} isto ocorre devido a presença de lipídios na composição do estrato córneo, que formam camadas, dificultando a difusão das substâncias,⁶ com isso os componentes apresentam baixa permeabilidade cutânea.²⁰ Após a difusão pelo estrato córneo, o ativo pode penetrar camada por camada,⁴ os lipofílicos em maior grau e os hidrofílicos em menor grau.

A absorção de uma substância ativa pode ser modulada utilizando-se diferentes formas farmacêuticas e a vias de administração, sendo que a de interesse para esta discussão é a epidérmica.²³ Segundo Prista et al.¹² a administração cutânea é preferencialmente usada para efeitos tópicos, e tem sido evidenciada pela criação de novos sistemas de aplicação cutânea que possibilitam uma melhor absorção através da pele.

A penetração dos ativos pode regredir quando as moléculas entram em contato com a pele, pela presença de microrganismos, sebo e outros materiais, esta penetração ocorre por três vias, (1) pelos ductos sudoríparos, (2) de forma contínua no estrato córneo e (3) pelos folículos capilares em contato com as glândulas sebáceas. Estas vias estão representadas na figura 4.^{12,23-25}

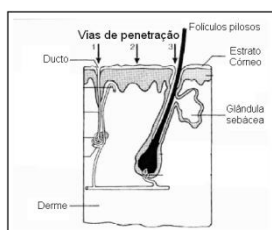


Figura 4. Esquema da pele e as rotas de penetração de ativos, onde (1) Via dos ductos, (2) Via pelo estrato córneo, (3) Via pelos folículos capilares associados às glândulas sebáceas.²⁵

O fator limitante para a maneira que os ativos serão absorvidos é determinado pela sua natureza, os lipofílicos penetram pelo estrato córneo e os hidrofílicos por poros de passagem.²⁶

A passagem pela via transcelular ocorre pela alteração na estrutura das proteínas dos corneócitos, pela via intercelular ocorre por via lipoidal ou aquosa. Na lipoidal pode-se melhorar através do aumento da hidratação da porção polar dos lipídios ou pela desordem na porção apolar, e na aquosa através dos espaços entre as bicamadas lipídicas.⁴

A penetração pelas membranas ocorre de acordo com a solubilidade dos ativos, sendo que quanto menor o coeficiente de partição

óleo/água, menor é a penetração, assim quanto maior a lipossolubilidade, maior a propriedade de permeação.¹²

A penetração de substâncias pequenas para dentro ou através da pele e o processo de penetração pela pele tem sido bastante investigado e compreendido. Relata-se que a interação da formulação com os lipídios das membranas celulares determina a capacidade de penetração da mesma, sendo que quanto melhor, maior será a absorção.⁴ Entretanto, este mecanismo é considerado complexo.¹³

Ansel et al.²³ relatam que para a penetração cutânea é interessante a utilização de substâncias com propriedade de solubilização em água e lipídios.

Existe um interesse em melhorar a absorção cutânea e sabe-se que alguns agentes tem essa ação, são eles, tensoativos, azones, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, álcool, polietilenoglicol²³ e propilenoglicol²², sendo que usam mecanismos como alterações da resistência e hidratação do estrato córneo,⁶ das estruturas lipídicas e lipoprotéicas dos canais intercelulares, desnaturação ou ação de solvente, e mecanismos de transportes dos princípios ativos ionizáveis.^{4,23}

Os veículos podem ser compostos por promotores de absorção, que alteram a resistência da pele pela interação com o estrato córneo⁶ entre os promotores, podemos mencionar agentes químicos, por exemplo, os solventes (água e etanol), os tensoativos e moléculas lipídicas, que atuam pela sua capacidade de causar desordem no empilhamento do estrato córneo, acelerando assim a penetração cutânea. Esta desordem está ilustrada na figura 5.²⁷

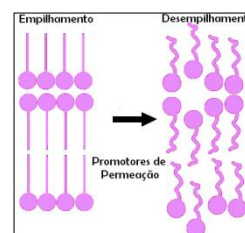


Figura 5. Esquema com representação da ação dos promotores de permeação no estrato córneo, demonstrando o desempilhamento dos lipídios da bicamada.

A desordem do empilhamento ocorre por alteração da função de barreira da pele, de forma reversível, e a interação com a bicamada lipídica, tanto nos grupos das cabeças polares dos lipídios quanto nas cadeias hidrofóbicas, redonda no aumento da fluidez da membrana,²⁸ este processo de perturbação reversível ocorre no estrato córneo.¹⁸

Podem-se definir três mecanismos neste processo, são eles: o rompimento da estrutura dos lipídeos intercelulares, a interação com o corneócito e suas estruturas protéicas intracelulares, e a partição da substância ativa.⁴

A penetração cutânea ocorre após a dissolução do ativo no sistema de liberação, que permite a difusão na superfície da pele, através do estrato córneo, penetrando as camadas mais profundas por transporte passivo.³

Wiechers et al.²⁹ relatam que os conceitos das indústrias cosméticas vem se transformando, devido à incorporação de ativos em formulações para penetração cutânea, assim estes novos produtos permitem aprimorar a eficácia clínica, através da capacidade de ação do ativo e a capacidade de liberação no local de ação.

Fatores que influem na penetração cutânea

Baby²² relata que a eficácia dos ativos presentes em produtos cosméticos é dependente da penetração na pele, sendo que existem alguns fatores que podem influenciar na penetração, são eles, a área de superfície da pele, o tempo de contato da formulação com a pele e a variação da permeabilidade cutânea.⁶

Souza¹³ define os três fatores preponderantes à absorção cutânea, como sendo, a pele (íntegra ou não), a natureza dos ativos (lipossolúveis ou hidrossolúveis) e o veículo dos mesmos.

Em relação à pele, Souza¹³ afirma que o local de aplicação, a existência de folículos pilosos, a concentração do estrato córneo e o grau de hidratação da pele influenciam diretamente na penetração cutânea.

Esta citação é confirmada por Ansel et al.²³ que quanto maior a extensão da área de aplicação, maior será a quantidade absorvida, ademais, quanto menor a espessura do estrato córneo, melhor é a absorção, e quanto maior o período de permanência do ativo na pele, melhor será a absorção.

Além disso, o estado em que a pele se encontra, estando esta escoriada pode aumentar a absorção.^{13,23} Ainda podemos ressaltar a influência do local de aplicação da formulação, onde a absorção é considerada praticamente nula como na planta dos pés e palma da mão,¹³ pois existe menor presença de pelos.^{6,13}

As características dos ativos influenciam na absorção levando em consideração a atração destes pela pele, devendo ser maior que pelo veículo, e isso é determinado pela sua hidrossolubilidade.²³

Assim, a natureza do princípio ativo e sua solubilidade são preponderantes na absorção, onde substâncias voláteis e hidrossolúveis são absorvidas por difusão osmótica e quanto maior for a solubilização em água e nos veículos,

melhor é a absorção do ativo. Por outro lado, baixa viscosidade e pequenas partículas aumentam a absorção.¹³

Entretanto, sabe-se que o veículo pode não penetrar e nem transportar a substância ativa através da pele, ou seja, o veículo influencia diretamente na velocidade e grau de penetração do ativo, sendo de extrema relevância identificar o veículo e ativo mais adequados para certa formulação e efeito desejado.²³

Além dos fatores já descritos, o uso de promotores de penetração cutânea é considerado uma estratégia para facilitar a passagem de substâncias na pele, sendo estes componentes químicos que melhoram o fluxo dos difusantes.²² Souza¹³ ressalta que a presença de tensoativos em uma formulação pode alterar a penetração cutânea.

Alguns dos fatores existentes que influenciam no processo da absorção cutânea são: (1) uso de promotores de permeação cutânea, (2) as características físico-químicas dos ativos, (3) interação do ativo com os componentes da formulação e (4) o uso de sistemas de liberação de ativos, como lipossomas, microemulsão e nanossomas.^{22,30}

Schmaltz et al.³¹ descrevem esses fatores como sendo, as características físico-químicas do ativo, as especificações do veículo, e o estado fisiológico da pele. Em relação ao veículo utilizado nas formulações, este exerce função preponderante no resultado final do produto, sendo ferramenta chave para tal.

Atualmente vem se empregando mais pesquisas em relação a liberação, buscando elucidar a solubilização dos ativos, minimização da degradação do ativo, a redução da toxicidade do ativo e, além disso, a utilização de veículos que podem controlar a absorção e o efeito esperado.³²

Tensoativos

Os tensoativos têm sido usados na aplicação em formulações tópicas,⁴ pois estes aumentam a penetração cutânea,¹³ além de permitirem a formação de uma diversidade de estruturas.³²⁻³³

A concentração dos tensoativos e cotensoativos pode levar a solubilização dos ativos na pele, porém pode ocasionar irritação na pele.⁵

A presença destas substâncias na formulação proporciona uma redução da tensão superficial, ou seja, redução da resistência à fragmentação, permitindo assim a formação de partículas menores, o que leva a um aumento de superfície.²³

Os tensoativos são geralmente empregados na liberação de ativos, estes

possuem baixo peso molecular, uma porção hidrofóbica (solúvel em óleo), e uma porção hidrofílica, (insolúvel em óleo)³⁴⁻³⁷ ademais os tensoativos tendem a acumular nas interfaces que permite a formação das estruturas.³²⁻³³

Na figura 6 está ilustrada a estrutura do tensoativo, sabe-se que as cadeias de hidrocarbonetos saturados ou insaturados, e às vezes, heterocíclicos ou sistemas aromáticos formam a porção hidrofóbica.^{35,37}

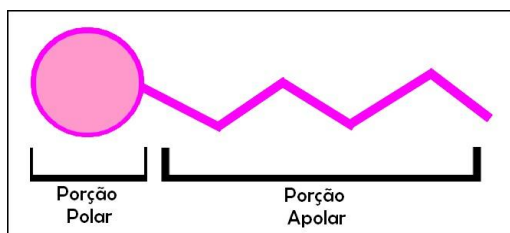


Figura 6. Esquema representando uma molécula de tensoativo.

Alta concentração de tensoativos pode formar agregados de tamanho coloidal, sendo eles as micelas que buscam atingir o mínimo de energia livre para sua formação, seu núcleo é formado pela porção hidrofóbica protegida pela porção hidrofílica.³⁵

Sua concentração é mensurada pelo aumento da concentração micelar crítica (CMC), sendo que o aumento da cadeia hidrofóbica leva a diminuição da CMC.³⁴⁻³⁶

Os tensoativos dispõem-se na fronteira de duas fases, por causa de sua estrutura química anfifílica, permitindo a diminuição da tensão interfacial entre óleo e água.^{35,37}

O arranjo dos tensoativos na fase aquosa e oleosa está demonstrado na figura 7. Sabe-se que o grupo polar encontra-se na fase aquosa e o grupo apolar na fase oleosa.³⁷

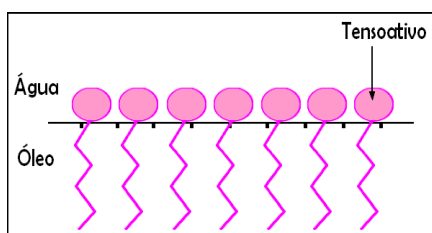


Figura 7. Esquema representando o agrupamento dos tensoativos na interface água/óleo.

Os tensoativos são divididos, levando em consideração sua porção polar, sendo eles, carregados negativamente (aniônicos), carregados positivamente (catiônicos), não possuindo carga (não-iónicos) e carregados negativamente e positivamente (zwitteriônico), conforme a figura 8.^{32,35,37}

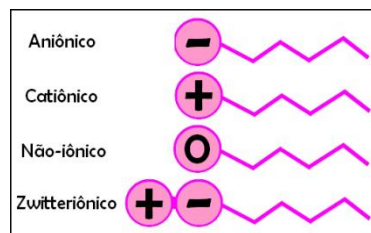


Figura 8. Representação da classificação dos tensoativos.

Em relação a natureza iônica, esta característica é essencial para a definição do tensoativo a ser utilizado, os não-iónicos são eficazes na faixa de pH 3 a 10, catiônicos, na faixa de pH 3 a 7 e aniônicos, pH superior a 8.²³

Prista et al.¹² relata que a hidrofília e a lipofília destes compostos influenciam diretamente nas fases da formulação, sendo que estes deverão ser equilibrados, para que não ocorra a adsorção em só uma das fases.

Estes agentes são classificados pelo equilíbrio hidrófilo-lipofílico ou "EHL", este sistema indica a polaridade da substância, em uma faixa usual de 0 a 20. O valor de EHL de 3 a 6 são considerados lipofílicos, e permitem a formação de sistemas água/óleo, e de 8 a 18, formam óleo/água.^{23,37}

Para definir a utilização de um tensoativo, utiliza-se o valor de EHL mais próximo da fase oleosa escolhida,²³ na figura 9 estão descritos os valores de EHL e suas funções.³⁵

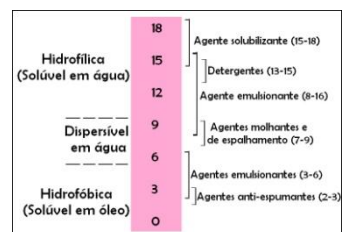


Figura 9. Demonstração dos valores de EHL e suas funções.

A utilização desses agentes deve obedecer à algumas características como, compatibilidade com outras matérias-primas, não interferência na estabilidade ou eficácia do ativo, possuir estabilidade, não deteriorar-se após a preparação, ser atóxico para o uso e quantidade pretendidos, não possui cor, odor e sabor fortes, e a principal é produzir a emulsificação, mantendo a estabilidade durante o prazo de validade do produto.²³

Os tensoativos e a presença do excesso de água possibilitam a formação de agregados supramoleculares, como micelas, monocamadas, multicamadas, microemulsões e lipossomas.³⁴

Mesmo que de maneira preliminar, a revisão de literatura contribui com informações científicas, para renovar o conhecimento

profissional permitindo o entendimento das propriedades de cada veículo e possibilitando um embasamento para uma escolha mais crítica em razão do efeito desejado. Sendo este um tema atual, faz-se necessário o desenvolvimento de mais estudos para elucidação de outros efeitos e propriedades, pois a veiculação de ativos com liberação em seu local de ação é uma estratégia promissora em inovações tecnológicas no campo da cosmetologia. Apesar do crescimento na área de cosmética, é necessário um aprimoramento por parte desta para satisfazer o público consumidor que ao longo dos anos se torna mais exigente e busca inovações nos produtos cosméticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se uma grande evolução em estudos baseados em sistemas de liberação de ativos como alternativa na penetração cutânea, decorrentes da mudança de escala dimensional, sendo citado o uso de lipossomas, microemulsões e nanocápsulas. Estes sistemas mostraram-se bastante eficazes, pois permitem uma liberação prolongada do ativo, consequentemente permite o contato do ativo por mais tempo com a pele, onde este atuará para geração dos efeitos desejados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz AS. Teste de citotoxicidade in vitro como alternativa ao teste in vivo de draize na avaliação de produtos cosméticos. [tese doutorado em Fármacos e Medicamentos]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo; 2003. 119 p.
2. Chaudhri SK, Jain NK. History of Cosmetics. Asian Journal Pharmacology. 2009; 3: 164-7.
3. Zorzi GK. Nanoemulsões contendo solução extrativa de *Achyroclinesatureioides*: formulação, permeação cutânea e atividade antioxidante. [dissertação mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007. 100 p.
4. Foldvari M. Non-invasive administration of drug through the skin: challenges in delivery system design. PSTT. 2008; 3(12): 417-25.
5. Magdassi S. Delivery Systems in Cosmetics. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp. 1997; 123-124: 671-9.
6. Leonardi GR. Cosmetologia Aplicada. 2ª Ed. São Paulo: Santa Isabel; 2008.
7. Rampazzo L. Metodologia Científica: para alunos dos cursos de graduação e pós-graduação. 3ª Ed. São Paulo: Loyola; 2005.
8. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. Pele. In: Wheater Histologia Funcional: Texto e Atlas em cores. Tradução de Raimundo Rodrigues Santos. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p.167-85.
9. Hernandez M, Mercier-Fresnel M. Manual de Cosmetologia. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1999. 353 p.
10. Carvalho D. Pele – abordagem cosmetológica. Cosmet toiles. 2010; 22: 30.
11. Camargo-Junior FB. Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo pantenol e avaliação dos seus efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea. [dissertação mestrado em Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos]. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2006. 152 p.
12. Prista LVN, Alves AC, Morgado RMR, Lobo JMS. Tecnologia Farmacêutica. 6ª Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003. Volume 1. 786p.
13. Souza VM. Ativos dermatológicos. São Paulo: Tecnopress; 2003. Volume 1. 214p.
14. Junqueira LCU, Carneiro J. Histologia Básica. 11ª Ed. Guanabara Koogan; 2008.
15. Arayachukeat S, Wanichwecharungruang SP, Tree-Udom T. Retinyl acetate-loaded nanoparticles: dermal penetration and release of the retinyl acetate. Int j pharm. 2011; 404: 281-8.
16. Elder DE, Junior BJ, Elenitsas R. Lever's histopathology of the Skin. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
17. Sá AB, Borges FGM, Santos FPM, Arruda ICS, Araujo JEB, Rebouças LWC, Cordeiro MD, Lucena RF, Fontes TVL. Atlas de Histologia: Pele e Anexos. Cajazeiras: UFCG; 2009. 30p.
18. Donnelly RF, Singh TRR, Woolfson AD. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety. Drug deliv. 2010; 17(4): 187-207.
19. Vilela ALM. Anatomia e Fisiologia Humana: a pele e o sentido do tato. [acesso em: 2011]. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/sentidos/sentidos10.asp>>
20. Chorilli M, Brizante AC, Rodrigues CA, Salgado HRN. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. Rev bras farm. 2007; 88(1): 7-13.
21. Chorilli M. Desenvolvimento e caracterização físico-química de sistemas nanoestruturados

- contendo palmitato de retinol: controle microbiológico, avaliação da segurança e eficácia no tratamento do envelhecimento cutâneo. [tese doutorado em Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos]. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho"; 2007. 172 p.
22. Baby AR. Avaliação in vitro da permeabilidade cutânea da rutina em emulsões cosméticas. [tese doutorado em Fármacos e Medicamentos]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo; 2007. 170 p.
23. Ansel HC, Popovich NG, Junior LVA. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
24. Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur j pharm sci.* 2001; 14:101-14.
25. Barry BW. Drug delivery routes in skin: a novel approach. *Adv drug deliv rev.* 2002; 54(1): 531-40.
26. Scorisa JM. Avaliação do potencial irritativo e comedogênico na pele de sistemas microemulsionados associados ou não ao ultra-som terapêutico. In: MOSTRA ACADÊMICA, 4., 24 a 26 de out. de 2007. Resumos. São Paulo: UNIMEP; 2006. p.1-9.
27. Guimarães GN. Desenvolvimento de sistemas microemulsionados: estudo histopatológico de seu efeito na pele. In: MOSTRA ACADÊMICA, 4., 24 a 26 de out. de 2006. Resumos. São Paulo: UNIMEP; 2006. p.1-6.
28. Martins MRFM, Veiga F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *RBCF. Rev bras ciênc farm.* (Impr). 2002; 38(1): 33-54.
29. Wiechers J, Hadgraft J, Finnin BC, Roberts MS. Liberação Integral, nahoracerta e no local adequado. *Cosmet toiletries.* 2009; 31: 44-9.
30. Lombardi Borgia S, Regehly M, Sivaramakrishnan R, Mehnert W, Korting HC, Danker K, Röder B, Kramer KD, Schäfer-Korting M. Lipid nanoparticles for skin penetration enhancement-correlation to drug localization within the particle matrix as determined by fluorescence and parelectric spectroscopy. *J Control Release.* 2005 Dec 10; 110(1): 151-63.
31. Schmaltz C, Santos JV, Guterres SS. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. *Infarma.* 2005; 16(13-14): 80-5.
32. Malmsten M. Surfactants and polymers in drug delivery. New York: Marcel Dekker; 2002.
33. Formariz TP, Urban MCC, Junior AAS, Gremião MPD, Oliveira AG. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. *RBCF. Rev bras ciênc farm.* (Impr). 2005; 41(3): 301-13.
34. Chorilli M, Leonardi GR, Oliveira AG, Scarpa MV. Lipossomas em formulações dermocosméticas. *Infarma.* 2004; 16(7-8): 75-9.
35. Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
36. Twiari SB, Amiji MM. Nanoemulsion Formulations for Tumor-Targeted Delivery. In: *Nanotechnology for Cancer Therapy.* 2006. Capítulo 35. p. 723-39.
37. Manoharan C, Basarkar A, Singh J. Various Pharmaceutical Disperse Systems. In: *KULSHRESHTHA, A. K.; SINGH, O.; WALL, G. M. Pharmceutical Suspesions: from formalation development to manufacturing.* New York: Springer; 2010. Capítulo 1. 327 p.