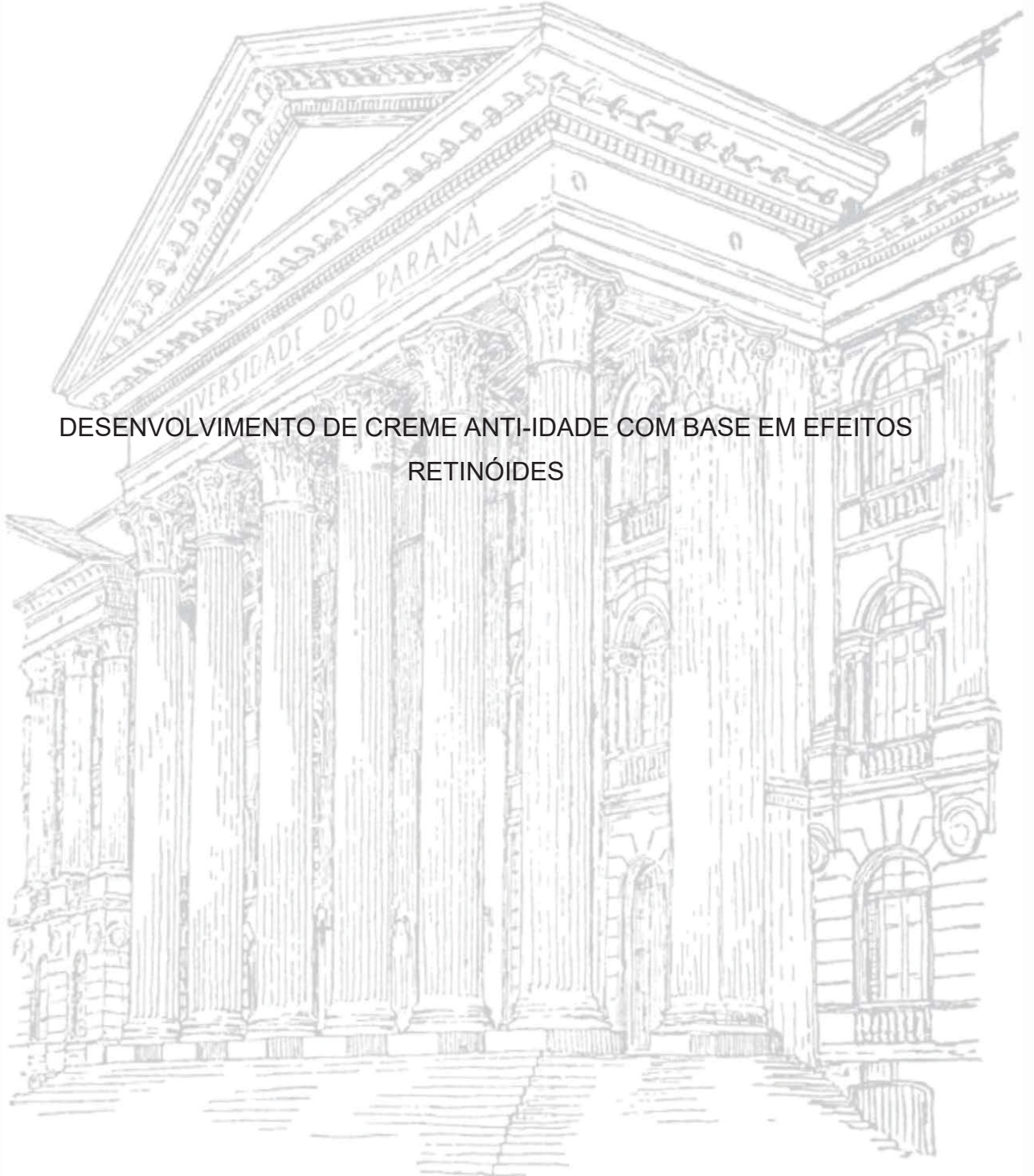


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUAN LUIZ SCARPIN

DESENVOLVIMENTO DE CREME ANTI-IDADE COM BASE EM EFEITOS
RETINÓIDES



CURITIBA

2021

LUAN LUIZ SCARPIN

DESENVOLVIMENTO DE CREME ANTI-IDADE COM BASE EM EFEITOS
RETINÓIDES

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Universidade Federal do Paraná como
requisito à obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Profª Drª Daniela Florêncio Maluf

CURITIBA

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora Dr^a Daniela Maluf pela orientação e apoio.

À Universidade Federal do Paraná pela oportunidade de realização do curso de Farmácia.

À empresa Anne Marie Exportação Indústria e Comércio de Cosméticos Ltda por disponibilizar seu laboratório para a realização deste trabalho.

À farmacêutica Adriana Furtado pela paciência, confiança e esforço em garantir meu aprendizado.

Agradeço também a todos que de alguma forma puderam contribuir para a realização deste estudo.

RESUMO

O presente trabalho tem o intuito de abordar o desenvolvimento de um produto cosmético através da avaliação das recentes tendências presentes no mercado. Pelo aparecimento da pandemia mundial, muitos dos consumidores de cosméticos se conduziram para produtos que promovessem efeitos anti-idade, como diminuição de rugas, melhora da firmeza, elasticidade e aparência da pele, além de sua hidratação e proteção contra oxidação. O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de um creme anti-idade baseado na demanda de mercado e no entendimento do metabolismo cutâneo para atenuação dos processos do envelhecimento. A partir disso foi realizada uma pesquisa bibliográfica, para demarcar os mecanismos responsáveis pelas mudanças ocasionadas pela idade. E, elaborou-se um creme que proporciona o comprazimento da população consumidora, por interferir em tais mecanismos com enfoque na utilização retinol e extrato supercrítico de picão preto (*Bidens pilosa*) por possuir efeito "retinol-like", diminuindo adversidades proporcionadas pelo excesso de retinol aplicado à pele. Concluindo, o produto estaria aprovado por apresentar sua estabilidade mantida sem alteração. Para garantir a eficácia do produto, sugere-se como próximas etapas o teste de longa duração, assim constatando sua validade, um estudo de eficácia, para comprovar seus efeitos anti-idade na pele humana

Palavras-chave: Cosmético, Retinol, Anti-idade.

ABSTRACT

The present work has the intention of approaching the development of a cosmetic product through the evaluation of the tendencies present in the market. Due to the appearance of the worldwide pandemic, many cosmetic consumers turned to products that promote anti-aging effects, such as reducing wrinkles, improving the skin's firmness, elasticity and appearance, in addition to its hydration and protection against oxidation. The objective of this work was the development of an anti-aging cream based on market demand and on the understanding of cutaneous metabolism to attenuate aging processes. From this, a bibliographical research was carried out to evaluate the mechanisms responsible for the changes caused by age. And, a cream was developed that offers the pleasure of the consumer population, by interfering in such mechanisms, with a focus on the use of retinol and supercritical extract of black beggartick (*Bidens pilosa*) for having a "retinol-like effect", reducing adversities caused by excess of retinol coated to the skin. In conclusion, the product was approved for presenting its stability maintained without alteration. To ensure the product's efficacy, the long-term test is to be determined as the next steps, as well as an efficacy study, as well as verifying its validity, to prove its anti-aging effects on human skin.

Keywords: Cosmetic, Retinol, Anti-aging.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURA DA PELE	12
FIGURA 2 - EXEMPLAR DO CREME REDERMIC R DA LA ROCHE-POSAY	22
FIGURA 3 - PRODUTO FINAL.....	34
FIGURA 4 - PRODUTO EM ESTABILIDADE	35

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - VARIAÇÃO DE pH.....	35
---------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - FÓRMULA 1... ..	29
TABELA 2 - FÓRMULA 2	30
TABELA 3 - FÓRMULA 3	32

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 OBJETIVO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	9
2.1 PELE.....	9
2.1.1 EPIDERME	10
2.1.2 DERME.	13
2.1.3 HIPODERME.	14
2.1.4 MICROBIOMA.....	15
2.1.5 ANEXOS.	15
2.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO.....	16
2.2.1 RETINOL E O ENVELHECIMENTO.....	18
2.3 TENDÊNCIAS DE MERCADO... ..	20
2.4 TIPOS DE FORMULAÇÕES.....	22
2.4.1 CREMES.....	23
2.4.2 LOÇÕES.	23
2.4.3 SOLUÇÕES.....	24
2.4.4 GÉIS.	24
2.5 EMBALAGENS.	24
2.6 ESTUDO DE ESTABILIDADE.	26
2.6.1 ESTABILIDADE ACELERADA.	27
2.6.2 ESTABILIDADE PRELIMINAR.....	27
2.6.3 TESTE DE LONGA DURAÇÃO.	28
2.6.4 RELATÓRIO DE CONCLUSÃO.....	28
3 MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 FORMULAÇÕES.	28
3.1.1 FÓRMULA 1	29
3.1.2 FÓRMULA 2	29
3.1.3 FÓRMULA 3.....	31
3.2 RESULTADO.....	34
4. CONCLUSÃO.....	36
4.1 PRÓXIMOS PASSOS.....	36
5. REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

Com a instalação da pandemia, as tendências do mercado cosmético se orientaram para o cuidado intensivo contra o envelhecimento na busca de uma melhora da autoestima nesse momento de caráter infausto (MINTEL, 2021). Esse aumento do consumo cosmético (ABIHPEC, 2021) revela a necessidade de novos produtos de qualidade que forneçam subsídios para suprir as necessidades do público de forma ecológica e eficaz.

Para a realização deste trabalho, se utilizou como base as tendências e produtos já existentes no mercado, buscando, a partir de mecanismos já conhecidos, o desenvolvimento de um produto cosmético que tenha capacidade de assegurar a satisfação da demanda populacional com qualidade e competência. Desta forma, para a elaboração deste projeto de conclusão de curso realizou-se a revisão e pesquisa sobre os mecanismos de funcionamento, envelhecimento e renovação cutâneo para dessa forma entender as necessidades de mercado e realizar a formulação de um produto cosmético adequado.

1.1. OBJETIVO

Esse trabalho tem o objetivo de realizar o desenvolvimento de um produto cosmético, atentando a demanda do mercado de produtos anti-idade, considerando o entendimento do metabolismo cutâneo e mecanismos existentes que são capazes de atenuar o processo de envelhecimento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo cerca de 10-15% de sua massa total. Tem função de proteção, regulação de temperatura, promover sensações, secreções e excreções, além de gerar imunidade, sendo o órgão mais complexo, dividido primariamente em 3 áreas: epiderme, derme e hipoderme, além de possuir apêndices como cabelos, unhas, glândulas sebáceas e sudoríparas (GU; HAN; JIANG; ZHANG, 2020).

2.1.1. EPIDERME

A epiderme é a parte mais externa e possui camadas cornificada, granular, espinhosa e basal, sendo os queratinócitos o tipo celular mais comum, cerca de 95%. Os melanócitos também estão presentes de forma espalhada na camada basal, determinando a coloração do órgão e promovendo a fotoproteção, além das células de Langerhans, células apresentadoras de antígenos, que também se encontram espalhadas na epiderme (GU; HAN; JIANG; ZHANG. 2020).

Durante sua diferenciação, os queratinócitos se tornam anucleados e repletos de queratina, se posicionando na superfície da pele. O processo de diferenciação dos queratinócitos formam 5 subcamadas na epiderme, que podem ou não estar presentes, dependendo da região da pele, como, por exemplo, áreas de pele fina não possuem camadas granulosa e lúcida (SOUSA et al., 2020).

A camada basal ou região germinativa, é a parte mais profunda da epiderme, com intensa atividade mitótica de queratinócitos ligados entre si por hemidesmossomos, colágeno, lâminas e integrinas formando a lâmina basal. Esta lâmina possui funções como a troca de moléculas e células entre epiderme e derme, regulação de adesão, migração e proliferação dos queratinócitos e fibroblastos da derme, além de promover o suporte estrutural da epiderme, mantendo-a unida à derme (BOUWSTRA; HELDER; GHALBZOURI, 2021).

Os queratinócitos da lâmina basal são chamados cubóides, e possuem núcleos grandes e ovais, que se dividem numerosas vezes. Conforme estas células vão envelhecendo, seu núcleo vai atrofiando até que deixe de existir sobrado apenas queratina em seu interior, ao fim deste processo, estas células são chamadas de corneócitos. Na formação de novas células, estas dão origem à camada espinhosa, que são empurradas para fora conforme a mitose vai acontecendo, fator responsável pela taxa de renovação da epiderme ou turnover, que tem a duração de, em média, 28-50 dias (SOUSA et al., 2020; PORTILHO, 2020).

Outra célula importante da camada basal é a célula de Merkel, com a função de manter a coesão celular através de desmossomos, os quais se aderem às células vizinhas como queratinócitos, melanócitos ou outra célula de Merkel. Estas células de formato elíptico se encontram em maior quantidade em locais onde a pele é mais espessa auxiliando na sensibilidade, trabalhando em conjunto com terminações

nervosas da derme (SOUSA et al., 2020).

Melanócitos são células dendríticas que também estão presentes na camada basal da epiderme. Produzem e liberam melanina através de seus prolongamentos citoplasmáticos que se estendem entre as demais células da epiderme, assim mantendo uma homogeneidade de melanina por toda esta estrutura gerando a coloração da pele. Os melanócitos realizam a produção de melanina através da síntese de tirosinase pelo retículo endoplasmático rugoso, que é transportada até o aparato de Golgi que a armazena em vesículas, local onde ocorre a melanogênese, para então ser liberada na matriz extracelular (LAMBERT et al., 2019).

A melanina formada pode ser: eumelanina, caracterizada por possuir a coloração marrom/preta e feomelanina, de coloração amarela/vermelha. Assim, a proporção de ambos os tipos, gerada por fatores genéticos e exposição a raios UV, determinam a coloração da pele (LAMBERT et al., 2019).

Na camada espinhosa, com espessura de cerca de 10 células, ocorre o achatamento dos queratinócitos e a biossíntese de componentes precursores da matriz lipídica, como fosfolipídeos, ceramidas e esfingomielina. Os tipos celulares presentes envolvem, além dos queratinócitos, as células de Langerhans, responsáveis pela apresentação de antígenos e proporcionando a resposta imune (SOUSA et al., 2020).

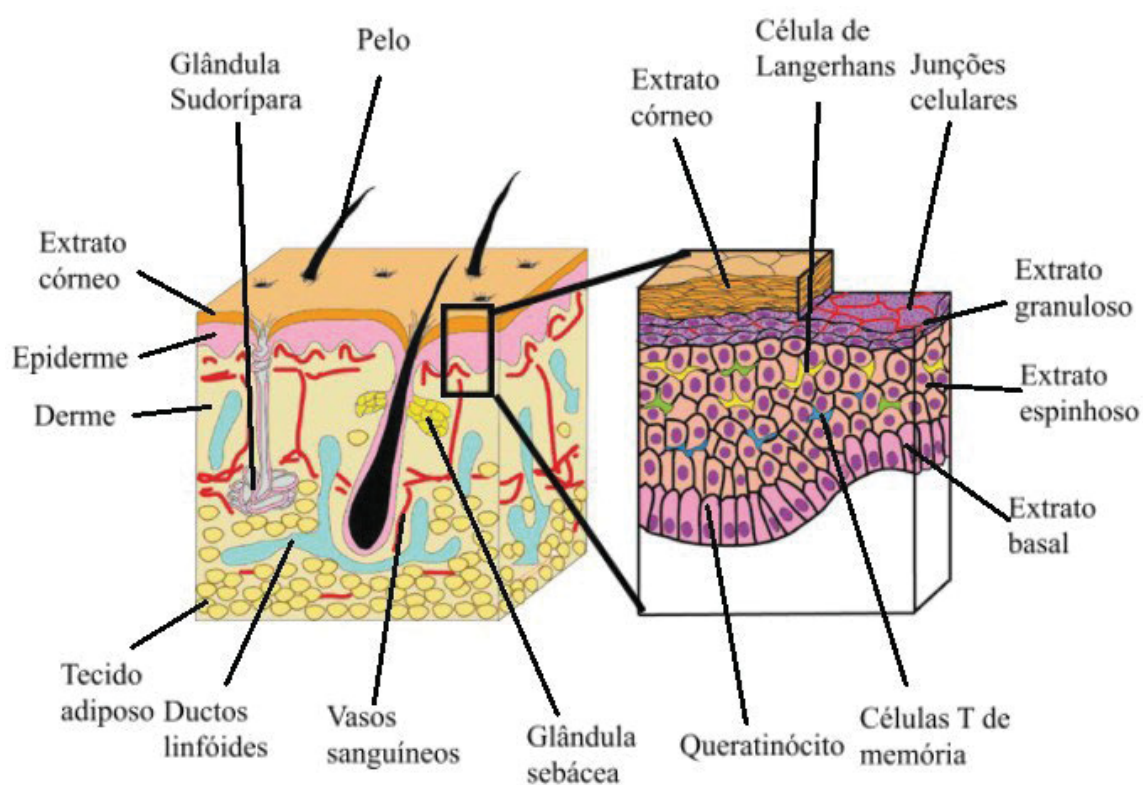
A próxima camada é a granulosa, que possui até 5 camadas de queratinócitos repletos de grânulos de querato-hialina, resultando na formação de filagrina, que quando desfosforilada, é liberada na forma de monômeros que possuem ação na manutenção da justaposição das lamelas da camada córnea. Esses monômeros também são degradados por cisteína-peptidases gerando o Fator Natural de Hidratação, ou do inglês *Natural Moisturizing Factor* (NMF), incluindo aminoácidos, ácido urocânico e ácido pirrolidônico carboxílico, responsáveis por recolher água e garantir a estabilidade ácida da pele. Além destes compostos, a camada granulosa também libera glicosilceramida, esfingomielina e fosfolipídeos, que quando degradados por enzimas, convertem-se em colesterol, ácidos graxos e ceramidas, que também participam do NMF (CARDILI; MELO; ARRUDA, 2013).

Em epidermes mais espessas como palma das mãos e planta dos pés (GHELLERE; BANDÃO, 2020), existe a camada lúcida, formada por até 3 camadas de queratinócitos que se apresentam muito achatados, sem núcleo e translúcidos fortemente ligados (SOUSA et al., 2020). Esses queratinócitos transformam a

querato-hialina em eleidina que tem a função de fortalecer a hidratação e lubrificação dessa estrutura (GHELLERE; BANDÃO, 2020).

Estrato córneo ou camada córnea é a parte mais externa da epiderme, constituída de queratinócitos já mortos ou corneócitos, sendo estes anucleados, e com citoplasma repleto de queratina (SOUSA et al., 2020). Mesmo mortos ainda existe a liberação de substâncias que auxiliam a defesa da pele, como as beta-defensinas, peptídeos antimicrobianos de baixo peso molecular que possuem atividade contra bactérias, fungos e alguns vírus, modelando a microbiota da pele (RASCHIG; MAILÄNDER-SÁNCHEZ; BERSCHIED, 2017).

FIGURA 1 – ESTRUTURA DA PELE



FONTE: ADAPTADO DE EGAWA; KABASHIMA (2020)

Todas as camadas da epiderme possuem uma porção fluida composta de constituintes polares derivados da filagrina, componentes do suor como água e sais, e triglicerídeos provenientes das glândulas sebáceas e do extrato córneo, gerando o NMF denominada manto hidrolipídico. Sua função é de hidratação, defesa, elasticidade, controle da permeabilidade, manutenção de pH e da microbiota da pele (GUNNARSSON et al., 2021). A hidratação ocorre por meio de componentes altamente higroscópicos que sequestram a água, a aprisionando na pele, auxiliando

também na elasticidade da mesma, além de fornecer subsídios para a presença de microbiota, entre eles estão o ácido pirrolidônico carboxílico, ácido urocânico, lactato e uréia; além disso a hidratação é mantida por oclusão e emoliência lipídica, reduzindo a evaporação da água (SOUSA et al., 2020).

Entre as proteínas presentes na pele destacam-se a loricrina, involucrina, filagrina e queratina. A loricrina tem caráter insolúvel e, é expressa na camada granular na cornificação. A involucrina permanece adjacente à membrana da célula, assim sendo um substrato de reticulação de outras proteínas garantindo uma boa adesão do envelope corneificado. A filagrina é uma agregadora de proteínas na superfície da pele, proporcionando a formação do estrato córneo com a agregação da queratina (SOUSA et al., 2020).

A Perda Transepidérmica de Água ou do inglês Transepidermal Water Loss (TEWL) ocorre graças aos fatores ambientais e desequilíbrio homeostático, sendo a área de maior prejuízo o extrato córneo, que depende da regulação do NMF para sua homeostasia. O TEWL e a hidratação da pele são grandezas inversamente proporcionais, portanto um baixo valor de TEWL constata uma pele bem hidratada, sendo este valor é obtido por um cálculo envolvendo mudanças da evaporação da água na pele, sendo esta água retida em uma câmara aberta posicionada sobre a pele com uma quantidade considerável de sal higroscópico. Essa perda de água é avaliada pela diferença de peso do sal antes e depois do procedimento (MELO; CAMPOS, 2016).

2.1.2. DERME

Derme, tecido conjuntivo ou subcutâneo se localiza logo abaixo a epiderme, ligadas por uma camada papilar, com invaginações que aumentam a adesão entre as camadas graças ao maior contato. A espessura da derme varia de 0,5 mm a 5 mm, sendo a maior à camada reticular, possuindo tecido conjuntivo denso não modelado, com fibras de colágeno, além de vasos sanguíneos e linfáticos responsáveis pela nutrição e proteção da pele como um todo (SOUSA et al., 2020; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

A camada papilar possui tecido conjuntivo do tipo frouxo com alto teor de fibras colagenosas, também possui vasos sanguíneos e múltiplas terminações nervosas, ou corpúsculos de Meissner, que promovem a percepção sensorial ao

toque, pressão, dor e temperatura. A camada mais interna da derme é chamada de adventicial, possuindo muitos folículos pilossebáceos, glândulas e vasos, com feixes mais finos de colágeno que as outras camadas, possuindo também anexos epidérmicos como glândulas, pêlos e unhas. Todas as camadas possuem uma grande capacidade distensora pela presença de fibras elásticas, porém a maior porcentagem de fibras (70%) são de fibras colágenas, garantindo uma boa resistência ao tecido (SOUSA et al., 2020; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

O colágeno representa até 30% de toda a proteína do corpo humano atuando em tecidos como cartilagem, ossos, vasos sanguíneos e pele. A derme possui predominantemente o tipo I (85 - 90%) e pequenas quantidades do tipo III (10 -15%), gerando as características de resistência e elasticidade. Um dos fatores que diminuem a quantidade dessas proteínas por degradação são as metaloproteinasas da matriz (MMP), que possuem síntese estimulada com o avanço da idade e exposição solar excessiva, causando deterioração da pele (JIN H. C.; JIN Y. S.; HAI et al., 2001).

2.1.3. HIPODERME

A parte mais interna do órgão é a hipoderme, camada altamente vascularizada composta por adipócitos e tecido conjuntivo frouxo, que funcionam como proteção térmica, mecânica e é uma reserva energética muito eficiente (SOUSA et al., 2020). A vascularização desta área tão eficiente se torna uma alternativa à aplicação de injeções intravenosas, dependendo do medicamento (JONES et al., 2017). Sua espessura pode variar dependendo da região do corpo, sendo praticamente ausente em pálpebras, região esternal e em áreas onde há articulações, e podendo ocupar grandes áreas em partes como membros e abdômen (SOUSA et al., 2020).

Casos de celulite mostram queda do número de adipócitos com alteração de sua disposição, hiperplasia e hipertrofia de fibras reticulares com espessamento do tecido vascular, revelando que a celulite não é só um problema estético como também homeostático (SOUSA et al., 2020).

Além da barreira física, a pele possui uma barreira imunológica, que consiste de diferentes tipos celulares como células de Langerhans da epiderme, células dendríticas da derme e macrófagos, possuindo a função de causar inflamação local

através de citocinas, caso haja presença de antígenos, assim recrutando neutrófilos, monócitos e células T, fato que faz com que muitos cientistas concordam na hipótese que a pele seja um componente do sistema imune, sendo a apresentação de antígenos na pele um passo muito importante para respostas imunes (EGAWA; KABASHIMA, 2020).

2.1.4. MICROBIOMA

Staphylococcus sp, *Propionibacterium* spp e *Corynebacterium* spp são exemplos de bactérias presentes na pele, cuja presença, juntamente alguns fungos e vírus acabam auxiliando a proteção deste órgão contra patógenos invasores. Estudar as diferentes composições da microbiota da pele pode auxiliar o entendimento da etiologia de problemas como eczema e psoríase. Mudanças de microbiota acarreta na mudança nas características da pele, podendo ser mais seca, oleosa ou úmida. Peles oleosas tem predominância de *Propionibacterium*, já peles úmidas tendem a possuírem mais *Staphylococcus* e *Corynebacterium*, onde são mais comuns em áreas de maior umidade como pés e na parte interna do cotovelo (BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018).

Fungos como *Malassezia* são predominantes no centro do corpo e braços, diferente dos pés onde há uma combinação grade de espécies como *Malassezia* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Rhodotorula* spp. e *Epicoccum* spp. Porém as bactérias representam a maior população independente do local da pele (BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018).

Estudos relatam que a microbiota da pele se mantém estável por até 2 anos independente de mudanças ambientais, e como a microbiota intestinal, espécies específicas em microbiotas podem persistir por um ano ou mais. Porém as pertencentes nas áreas dos pés se mostraram menos estáveis, e parece ter relação com alta presença de fungos no local (BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018).

2.1.5. ANEXOS

Praticamente toda a superfície da pele é coberta com pêlos, sendo um total de aproximadamente 5 milhões de folículos pilosos, sendo que 100 mil estão no escalpo. Pelos terminais são encontrados no escalpo, sobrancelhas e cílios desde o nascimento, sendo o resto dos pelos chamados de velinos, que podem sofrer

mudanças no período da puberdade em áreas como rosto, axilas e genitais devido a ação hormonal. O pelo é formado por duas estruturas, o folículo, localizado na derme, e o pêlo propriamente dito, estrutura considerada morta e totalmente queratinizada (FABBRON-APPAS, 2021).

O cabelo possui em sua superfície a cutícula, uma série de células em formato de escamas que protegem a parte interna do fio, o córtex. Cada uma dessas células possui uma epicutícula, uma membrana externa formada por proteínas reticuladas e ácidos graxos. Abaixo dessa estrutura existem 3 camadas: a camada A, a exocutícula ou camada B e endocutícula, cada uma delas com diferentes teores de cistina, aminoácido formador da queratina. Quanto mais interna a camada, menor o teor de cistina (FABBRON-APPAS, 2021).

O córtex capilar é formado por fibras queratinizadas muito longas unidas por ligações peptídicas, que geram a estrutura e formato dos fios de cabelo, representando 90% do peso do cabelo. Existe também a medula capilar, porém sua função não é muito bem elucidada (CRUZ; SUZUKI; CARVALHO et al., 2020).

Outros anexos presentes são as unhas, que são placas de queratina posicionadas nas extremidades dos dedos, com função de proteção e auxílio no manuseio de objetos (BERKER, 2013), e as glândulas sebáceas e sudoríparas, possuindo sua base na epiderme e funcionando na manutenção do NMF e no controle da temperatura corporal (SOUSA et al., 2020).

2.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A evolução do perfil etário, na qual existe um aumento da importância estatística de pessoas com idade avançada e um declínio da mesma importância de pessoas com idades inferiores chama-se envelhecimento demográfico. Sua causa se correlaciona com melhoras de domínio social, como a diminuição da mortalidade e da natalidade, relacionadas a um melhor acesso ao cuidado de saúde, educação e saneamento. O envelhecimento individual é um processo contínuo que está intrinsecamente relacionado com queda de funções cognitivas e físicas (ROSA, 2020).

Existe no Brasil hoje um rápido processo de envelhecimento da população, marcado pelo declínio da taxa de natalidade (de 15,08 nascimentos a cada 1000 habitantes em 2010 para 13,99 a cada 1000 habitantes em 2020) e um baixo

aumento da taxa de mortalidade (6,36 mortes a cada 1000 habitantes em 2010 para 6,56 a cada 1000 habitantes em 2020) (IBGE, 2021).

O envelhecimento atinge a pele de duas maneiras, sendo de forma intrínseca (cronológica), sendo praticamente imperceptível seu avanço num curto espaço de tempo, porém em idades mais avançadas nota-se formação de rugas, linhas de expressão, diminuição da elasticidade, maior palidez e secura. Isso está relacionado com a diminuição da produção de mastócitos, fibroblastos, produção de colágeno, achatamento da junção derme epiderme, diminuição da vascularização local, além de sofrer influência da mudança do metabolismo do corpo como um todo. Essas mudanças ocorrem pela contínua diminuição e oxidação dos telômeros e constituintes de células causadas pelo processo natural do envelhecimento (TOBIN, 2017).

Outro fator é a mudança de níveis de estrógenos produzidos pelo organismo, pois muitos constituintes da pele como queratinócitos, fibroblastos, folículos pilossebáceos, glândulas e vasos sanguíneos possuem receptores para hormônios derivados destas moléculas. A função desses hormônios é promover a síntese e maturação do colágeno, ácido hialurônico, estimular a retenção de água e inibir secreção sebácea para manutenção do NMF (HARRIS, 2016).

As maiores mudanças ocorrem durante a menopausa, onde este hormônio tem uma mudança significativa em sua produção, acarretando em perda de elasticidade e hidratação da pele, que juntos com a diminuição proteica, promovem o aparecimento de rugas. Junto a isso também são geradas mudanças na pigmentação, diminuição na quantidade de glândulas sebáceas, afinamento da pele e diminuição da capacidade circulatória local que acaba levando a uma subtração na quantidade de nutrientes para a pele. Sua intervenção pode ser feita via suplementação hormonal, ocasionando a desaceleração desses sintomas. Já no caso dos homens, a andropausa acaba não causando uma interferência tão intensa na pele, sendo os sintomas mais recorrentes os flashes cutâneos, queda da taxa de proliferação celular. As principais características do envelhecimento intrínseco são: redução de colágeno e elastina, afinamento, clareamento, ressecamento e acromias da pele, alterações no pelo e glândulas, dificuldade na manutenção do NMF e problemas de proliferação celular (HARRIS, 2016).

A outra forma é a extrínseca, a qual se relaciona com fatores ambientais que proporcionam a oxidação da pele, sendo o maior fator a exposição solar

desprotegida. 80% do envelhecimento da pele (*photo-aging*) do rosto ocorre por exposição crônica a raios UV, podendo causar inflamação, imunossupressão e dano à derme. O segundo maior fator é o tabagismo. Raios UVA podem penetrar profundamente, causando problemas à derme aumentando o risco de câncer no local e influenciando a *photo-aging* de forma mais intensa, enquanto o UVB penetra até a epiderme onde causa queimadura solar e a probabilidade de fotocarcinogênese é menor. Os primeiros sinais de envelhecimento extrínseco podem ser percebidos em jovens caucasianos de até 15 anos expostos, em comparação aos não expostos que mantêm esse envelhecimento não aparente até os 30 anos. Photo-aging causa rugas profundas, frouxidão, mudanças de coloração, fragilidade, dificuldade na recuperação de lesões, etc (TOBIN, 2017).

Dentre as principais características do extrínseco se destacam as hiperpigmentações, degeneração da elastina e colágeno e mudança no padrão de espessamento. Todos os fatores são ocasionados pela formação de espécies reativas de oxigênio, que agem removendo átomos de hidrogênio e substituindo grupamentos e formando insaturações. Suas moléculas alvos são proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (HARRIS, 2016).

A epiderme envelhecida possui menor atividade biológica dos queratinócitos, acarretando numa mudança do NMF pela diminuição da produção de filagrina, principal fonte de aminoácidos da pele, de transglutaminases, enzimas que proporcionam a formação das proteínas ligantes dos queratinócitos e do colágeno VII, responsável por formar as proteínas de ancoragem. A junção derme-epiderme é comprometida pela perda de colágeno que estabilizam a forma do tecido pela formação de fibrilas, essa falta ocasiona seu achatamento e o detrimento das papilas dermais. A diminuição de colágeno e elastina também ocorre na derme, pela diminuição do metabolismo e degradação dos fibroblastos, que acaba levando ao detrimento da firmeza da pele; como a degradação não ocorre de forma equilibrada em toda a pele, leva a um espessamento irregular por toda a superfície (HARRIS, 2016).

2.2.1 RETINOL E O ENVELHECIMENTO

Vitamina A (retinol) e seus derivados são substâncias que atrasam o processo de envelhecimento efetivamente. O retinol penetra no estrato córneo e levemente na

derme. Quando o retinol encontra um queratinócito, ele é absorvido e se liga em um receptor apropriado. O retinol estimula a atividade celular de queratinócitos, fibroblastos, melanócitos e células de Langerhans. Por interagir com receptores dentro dos queratinócitos, promove sua proliferação, fortifica a função protetora da epiderme, reduz perda de água transepidermal, protege o colágeno contra degradação e inibe a atividade de metaloproteinases que são responsáveis pela degradação da matriz extracelular. Além disso, ele aumenta a remodelação de fibras reticulares e estimula angiogênese na camada papilar da derme (ZASADA; BUDZISZ, 2019).

Os efeitos dos retinóides ocorrem pela sua ligação com receptores nucleares sendo estes os RARs (Retinoic Acid Receptors) e RXRs (Retinoids Receptors). Os retinóides, ao serem absorvidos pelas células, se ligam às proteínas de transporte denominadas CRBP ou CRABP (Cytosolic Retinol Bound Protein ou Cytosolic Retinoic Acid Bound Protein) para então poderem atravessar a membrana nuclear. No núcleo complexam-se com seus receptores permitindo sua ligação com RARE (Responsive Element Retinoic Acid), uma região do DNA que promove sua transcrição. Quando um subtipo de RAR se liga a proteínas do tipo *jus/fos*, há a formação da proteína ativadora 1 (AP-1), a qual induz resposta imune inflamatória, portanto a ligação dos retinóides no RAR promovem o bloqueio desse tipo de resposta. A AP-1 é um mediador que estimula atividade de metaloproteinases, e é induzido por radiação ultravioleta e em peles envelhecidas, logo os retinóides acabam impedindo esta atividade. Entre os efeitos dos retinóides se encontram a diminuição de rugas, acne vulgaris, hiperpigmentação, aspereza e melhora da queratose actínica. Esses efeitos ocorrem pela melhora da elasticidade da pele (CHEMYUNION, 2021).

Seu mecanismo de ação ocorre pela proliferação de queratinócitos resultando num aumento da quebra de corneócitos, estando associado com a formação de colágeno na derme, além de induzir a expressão de proteínas de ligação celular. Os efeitos do retinol na pele são substancialmente mais fracos que os vistos com ácido retinoico e concentrações muito altas de retinol são requeridas para o engrossamento da pele e aumento da expressão de genes para as proteínas ligadoras de ácido retinóico (YOURICK; JUNG; BRONAUGH, 2008)

O aumento da síntese de colágeno e crescimento de fibroblastos, diminuição da degradação de colágeno por metaloproteinases da matriz, aumento da expressão

de procolágeno tipo 1, indução da hiperplasia epidermal e aumento de glicosaminoglicanos da epiderme ocorridos pelo efeito do retinol tópico acarretam num ótimo efeito diminuidor de rugas, se mostrando uma substância ideal para utilização em cremes anti-idade (KAWADA et al., 2009).

Fatores irritantes da vitamina A e seus derivados, assim como sua instabilidade são fatores que limitam sua aplicação em produtos cosméticos (ZASADA; BUDZISZ, 2019). Estes efeitos incluem ardência, prurido, eritemas e descamação do extrato córneo pela mediação de citocinas como IL-1, TGF- α , IL-6 e IL-8 (KIM; LEE; KANG, 2003; CHEMYUNION, 2021)

Uma alternativa a esse composto é a matéria-prima desenvolvida pela Chemyunion (2021), o Revinage, que se baseia num extrato supercrítico do *Bidens pilosa* (Picão preto) sendo uma espécie herbácea da costa oeste da África, península Ibérica na Europa e América tropical, amplamente distribuída na Amazônia. Essa planta é tradicionalmente utilizada em terapias anti-inflamatórias, diuréticas, antirreumáticas e antidiabéticas. O diferencial do Revinage é seu modo de extração, ocorrendo por CO₂ supercrítico, em que o gás é exposto a uma pressão alta, se liquefazendo, então este CO₂ líquido é usado como agente extrator do Picão-preto, assim após a extração, a pressão é liberada, fazendo o CO₂ voltar ao estado gasoso, deixando os compostos extraídos. Tudo isso sem necessitar de altas temperaturas ou com ocorrência de reações entre o solvente extrator e o extrato, nem geração de resíduo tóxico.

Deste modo o extrato acaba gerando um efeito “tipo retinol”, providenciando ligações nos receptores RXR, aumentando sua expressão em até 119% e reduzindo a expressão de RAR em até 20%, causando efeitos antienvhecimento a partir da regulação da proliferação e diferenciação celular, estímulo da produção de matriz extracelular gerando melhor firmeza e diminuição de rugas, atividade antioxidante, proporciona maciez à pele, controle da oleosidade excessiva, clareamento, melhora da elasticidade, remodelação da derme e aumento em 92,78% a produção do NMF em poucas horas (CHEMYUNION, 2021).

2.3. TENDÊNCIAS DE MERCADO

Pesquisa realizada pela ABIHPEC (2021) revela uma constância no consumo de cosméticos desde o início da pandemia, valor que se elevou desde então,

principalmente na área de higiene pessoal.

De acordo com a Cosmetics online (2021), a pandemia nos traz tendências nunca vistas anteriormente como a *maskne*, sendo o surgimento de espinhas pelo uso contínuo de máscaras necessárias na pandemia.

Segundo a Mintel (2021), as quatro principais tendências de beleza para 2021 foram: *Beautiful Mind*, consistindo em produtos que estimulam um bem-estar holístico, equilibrando mente e corpo; *Beautiful Re(valued)*, sendo produtos focados em qualidade e resultado, sendo o preço um requisito mais suprimido; *Channel Changers*, voltados à transparência do comércio eletrônico, valorizando a legitimidade das marcas; e *Beauty Eco-lution*, priorizando as razões ecológicas e éticas da produção.

A fornecedora de matérias-primas e produtos Croda (2021) aponta a tendência do uso de protetores solares limpos e *upcyclin*, promovendo a sustentabilidade e utilização de subprodutos para a produção cosmética.

A revista eletrônica In-Cosmetics (2021) aborda também os problemas que surgem pela pandemia, além do *maskne* existem o *blue light*, envelhecimento cutâneo formado pela exposição à radiação emitida pela luz branca vinda de televisões e computadores; química das emoções, sendo o desequilíbrio hormonal e homeostático gerado pelo estresse da pandemia; pré-grisalho, focado na prevenção da descoloração capilar e pré-aging, sendo a prevenção de envelhecimento geral da pele.

Esses dados nos mostram a preocupação do consumidor com a ecologia e sustentabilidade dos recursos utilizados na produção cosmética, além do bem-estar e o envelhecimento precoce, que envolve não só a aparência física, mas o equilíbrio mental. Portanto objetivou-se a formulação de um produto cosmético que possua produtos naturais, com baixo impacto ambiental e que gere efeitos anti-idade na pele, proporcionando uma melhora na autoestima do usuário. Para isso realizou-se uma pesquisa de cosméticos já existentes no mercado que possuam tais características. As farmácias comerciais escolhidas foram a Droga Raia e a Panvel. E a procura de cosméticos se baseou no *claim anti-aging* ou anti-envelhecimento. Foram encontrados 36 produtos com essa alegação, sendo eles das marcas Vult, Nivea, Neutrogena, Mantecorp, La Roche-Posay, Hidrabene, Profuse, Vichy, Eau Thermale Avène, L'Oréal e SkinCeuticals. Dentre esses produtos apenas 13,9% se referiam ao uso de retinol ou vitamina A em sua composição.

Um deles é o creme anti-idade Redermic R da La Roche-Posay, que promete a redução de rugas e a melhora da textura e tonalidade da pele através de um tratamento intensivo, sendo o componente de destaque o retinol além de possuir proteção contra raios UV. Sua composição é: *Aqua / Water, Isostearyl Neopentanoate, Glycerin, Octyldodecanol, Propylene Glycol, Pentylene Glycol, Acrylamide / Sodium Acryloyldimethyltaurate Copolymer, Cetearyl Alcohol, Glycine Soja Oil / Soybean Oil, Triethanolamine, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Retinol, Retinyl Linoleate, Adenosine, Capryloyl Salicylic Acid, Caprylyl Glycol, Polysorbate 80, Phenoxyethanol, Parfum / Fragrance.*

FIGURA 2 - EXEMPLAR DO CREME REDERMIC R DA LA ROCHE-POSAY



FONTE: O autor (2021)

2.4. TIPOS DE FORMULAÇÕES

De forma geral os cosméticos são produtos destinados ao uso externo, para proteger ou embelezar o corpo. Sua grande maioria está na forma de emulsões, definidas como formas farmacêuticas líquidas com adição de princípios ativos, em que estes líquidos são imiscíveis, sendo um deles disperso em gotículas e o outro presente de forma contínua, mantendo-se estável com agentes emulsificantes (ANVISA, 2019). Quando a fase contínua é composta por substâncias polares é chamada de emulsão óleo-água (O/A), e quando composta por substâncias apolares, água-óleo (A/O) (OLIVEIRA, 2009).

Pelo fato de serem formadas de fases que não se misturam, as emulsões

são altamente instáveis podendo formar: coalescência, a separação de fases por união as gotículas da fase dispersa, formando outras de maior tamanho; sedimentação, sendo a separação de fases em que uma se compacta ao fundo, podendo ser evitada com mudanças na viscosidade; e floculação, como a coalescência, porém as gotículas não se unem formando outras maiores, apenas se agregam, portanto podem ser facilmente separadas com agitação (OLIVEIRA, 2009).

As diferentes formulações cosméticas têm o objetivo de promover uma liberação das substâncias ativas de forma local ou transdérmica, dentre elas as semi-sólidas como pomadas, cremes, géis e pastas apresentam homogeneidade dos ativos em um excipiente com função de preservá-las e também facilitar sua ação sobre a pele. A composição destas formulações se baseia em excipiente hidrofílico ou hidrofóbico, antimicrobianos, antioxidantes, mobilizador de absorção, tensoativos e espessantes (OLIVEIRA, 2009).

2.4.1. CREMES

Os cremes são emulsões semi-sólidas compostas de fases lipofílicas e hidrofílicas, contendo princípios ativos dispersos homogeneamente (ANVISA, 2019). São a forma cosmética mais utilizada pois possui grande afinidade com a superfície da pele; tem a capacidade de, em um mesmo produto, abrigar substâncias lipofílicas e hidrofílicas; possui facilidade em ajuste de textura, podendo ser facilmente adaptado a diferentes tipos de necessidades em relação à pele; seus próprios veículos podem apresentar propriedades hidratantes e emolientes; e são bons agentes limpantes (OLIVEIRA, 2009).

A fase aquosa possui água purificada, umectantes, estabilizantes, conservantes e substâncias ativas polares. Já a oleosa pode ser constituída de hidrocarbonetos, álcoois graxos, ésteres, ceras e silicones, com o intuito de terem melhor compatibilidade com a estrutura da pele. Para a manutenção de uma emulsão é essencial um bom sistema emulsionante, composto por substâncias capazes de se posicionar na interface entre os constituintes polares e apolares aprimorando sua estabilidade, gerando um equilíbrio hidrofílico lipofílico (EHL) (OLIVEIRA, 2009).

2.4.2. LOÇÕES

São emulsões, soluções ou suspensões de baixa viscosidade, com princípios ativos, podendo ser aquosa ou hidroalcoólica para aplicação na pele. Sua composição pode variar em O/A ou A/O misturadas de forma homogênea (ANVISA, 2019; GASPERI, 2015).

2.4.3. SOLUÇÕES

São formas farmacêuticas líquidas, límpidas e homogêneas, com princípios ativos solubilizados em solventes miscíveis (ANVISA, 2019). No caso de não ser límpida, se caracteriza por suspensão. Pode ainda ser caracterizada como dispersão coloidal caso as partículas não homogeneizadas sejam microscópicas, como no caso dos géis (GASPERI, 2015).

2.4.4. GÉIS

São formas farmacêuticas semi-sólidas constituídas por princípios ativos e agentes gelificantes, dando firmeza a uma dispersão coloidal, podendo conter partículas suspensas (ANVISA, 2019).

Os géis podem ser classificados como hidrófilos, com seu excipiente polar, geralmente uma mistura de água, propilenoglicol e glicerina, adicionados de gelificante, como derivados de celulose ou carbômeros; e lipófilos, com excipiente apolar, como parafina líquida (OLIVEIRA, 2009).

Sistemas coloidais são definidos pela dispersão de partículas de tamanho variando entre 1 nm e 1 μ m, em um solvente formado de moléculas muito menores, podendo ser polidisperso quando as partículas dispersas têm diferentes tamanhos ou monodispersos se possuírem mesmo tamanho (RAMOS et al., 2018).

2.5. EMBALAGENS

Um fator importante para a produção do cosmético é sua embalagem, que deve obedecer requisitos para a manutenção das características do produto, assim como ser atrativo para o consumidor e viabilizar seu transporte (CINTRA; VESCIA; BROD JUNIOR, 2021). Ela possui diferentes funções como armazenar, proteger, agregar valor, cativar e informar (CRUZ NETO; CARMO; MATA, 2021). Além disso, deve ser um fator que possua sustentabilidade, já que ao final do uso do produto, essa embalagem é descartada e pode se tornar um risco para o meio ambiente se a

mesma não puder ser reciclável ou reutilizável (CINTRA; VESCIA; BROD JUNIOR, 2021). Nesse sentido existe a logística reversa, que se baseia em gerar destinos para o pós-consumo do produto, sendo alguns desses: revenda (reutilização do produto original), reparo (restauração), renovação (gerar melhorias a um produto utilizado), remanufatura (fabricar novamente o produto reaproveitando o original), entre outros, com o intuito de minimizar o impacto do descarte inapropriado das embalagens (BEILER, 2019).

Para alcançar um menor impacto ambiental, se recomenda que as embalagens utilizem o mínimo de materiais, possam ser reutilizáveis, sejam feitas de materiais renováveis, reciclados ou incinerados, além do uso de energia renovável durante seu processo de criação, fabricação e transporte.

Exemplos de materiais que se enquadram nessas características são vidros, plásticos, PET e alumínio reciclados e/ou biodegradáveis (CRUZ NETO; CARMO; MATA, 2021).

Para a realização deste trabalho foi escolhida uma embalagem de vidro cedida pela indústria Anne Marie Exportação e Comércio de Cosméticos LTDA. Apesar de o vidro ser produzido por materiais naturais que não agredem o meio ambiente, ele não é biodegradável, portanto deve ser reaproveitado e reciclado para que sua presença não gere impactos na natureza (ARMELLINI; FERNANDES, 2004). O vidro é o produto reciclável que menos emite CO₂ ao ser reaproveitado, porém entre 2018 e 2020, cerca de 52 mil toneladas de vidro foram recuperadas, sendo 15% do total produzido, esse valor baixo ocorre pelo custo barateado do vidro em relação aos outros materiais recicláveis, mostrando a necessidade de uma melhor campanha para o estímulo do reaproveitamento deste material (BRITO, 2021).

Como embalagem secundária sugere-se a utilização de poliácido láctico (PLA), um polímero biodegradável proveniente de fontes agrícolas renováveis, como o milho. Esse material já possui utilização na produção de sacolas de mercado, utensílios domésticos, embalagens alimentícias, além de poder passar por processo de fiação. Esse polímero é formado pela fermentação de açúcares por bactérias *Lactobacillus* sp., que gera ácido láctico, o qual é polimerizado por um catalisador metálico como o octoato de estanho em temperaturas elevadas. Esta reação não libera CO₂ na atmosfera, pelo contrário, ela consome a molécula, auxiliando a desaceleração do aquecimento global, além de ser um produto reciclável que pode

gerar benefícios econômicos na área agrícola (OLIVEIRA; BORGES, 2020).

2.6. ESTUDO DE ESTABILIDADE

Para garantir a segurança do consumidor é dever da empresa responsável pela produção do cosmético realizar a avaliação de parâmetros da estabilidade do produto, como mudanças nas propriedades organolépticas, microbiológicas e físico-químicas. As informações sobre a estabilidade são obrigatórias para a elaboração da regularização do produto e quando a autoridade sanitária realizar fiscalização. O conhecimento da estabilidade é essencial para a estimativa do prazo de validade, monitoramento da segurança, orientar mudanças na formulação e seu acondicionamento. O estudo de estabilidade deve ser realizado durante o desenvolvimento de novas fórmulas ou lotes; na validação de novos equipamentos ou processos; e nas mudanças dos tipos de processos, matérias-primas e do material de acondicionamento do produto final (ANVISA, 2004).

Esse tipo de estudo possui caráter preditivo, indicando as possíveis mudanças que podem ocorrer no produto, para isso existe a exposição do mesmo em condições onde ocorre a aceleração do processo de alteração sendo considerado ideal a conservação dos aspectos químicos, físicos e microbiológicos iniciais para garantir a qualidade. Para entender que tipo de condições geram essa aceleração deve se levar em conta os tipos de fatores que afetam a manutenção do produto, sendo possível a classificação desses fatores em extrínsecos e intrínsecos (ANVISA, 2004).

Os fatores extrínsecos são as condições ambientais nas quais o produto cosmético é exposto, sendo estas: o tempo de exposição, temperatura, luz, oxigênio, umidade, material em que o produto se acondiciona, microrganismos contaminantes e a vibração. Todos esses fatores geram alterações por promover mudanças na composição e na velocidade das reações presentes no produto, gerando oxidação, facilitando o crescimento microbiano, favorecendo a separação da emulsão, mudando a viscosidade e compactando suspensões (ANVISA, 2004).

Fatores intrínsecos são gerados pela interação dos componentes que formam o produto entre si mesmos ou com o material em que estão acondicionados, assim gerando incompatibilidades físicas e químicas como mudanças de pH e

reações de oxirredução e hidrólise (ANVISA, 2004).

2.6.1 ESTABILIDADE ACELERADA

O teste de estabilidade acelerada ocorre em diferentes condições, sendo a amostra (provinha de lotes de escala laboratorial, piloto de fabricação ou das primeiras produções) fracionada em, de preferência, frascos de vidro mantendo um *head-space* (espaço vazio de cerca de um terço da capacidade do frasco, proporcionando melhores trocas gasosas), para então ser exposta nas condições de: temperatura ambiente (utilizada como controle), temperatura elevada (estufa em temperaturas variando de 37°C a 50°C de acordo com o tipo de produto), temperatura baixa (geladeira em $5 \pm 2^\circ \text{C}$ ou freezer $-5 \pm 2^\circ \text{C}$ ou $-10 \pm 2^\circ \text{C}$) e exposição à luz (ANVISA, 2004).

O teste dura 90 dias podendo ser estendido por até 1 ano. A avaliação é feita no tempo zero, 24 horas, após 7, 15, 30, 60 e 90 dias, podendo haver variações de acordo com tipo de produto, matéria-prima utilizada e conservantes. Caso estabelecido que o teste deve possuir mais de 90 dias, o ideal é realizar uma avaliação mensal até a conclusão do teste. Os critérios de avaliação envolvem características organolépticas como cor, odor e aspecto; características físico-químicas como pH, viscosidade e densidade; e características microbiológicas avaliando o sistema conservante com testes desafio antes e após o teste acelerado (ANVISA, 2004).

2.6.2. ESTABILIDADE PRELIMINAR

O teste de estabilidade preliminar é realizado no início do desenvolvimento do cosmético, utilizando as mesmas condições do teste acelerado porém com duração de até 15 dias e com adição de ciclos de congelamento podendo variar em ciclos de 24 horas a $40 \pm 2^\circ \text{C}$, e 24 horas a $4 \pm 2^\circ \text{C}$ por 4 semanas; $45 \pm 2^\circ \text{C}$, e -5 ± 2 por 12 dias ou $50 \pm 2^\circ \text{C}$, e $-5 \pm 2^\circ \text{C}$ por também 12 dias. Este teste também se difere da estabilidade acelerada pois tem o intuito de auxiliar na seleção dos compostos das formulações, e não de estabelecer um prazo de validade aproximado (ANVISA, 2004).

2.6.3. TESTE DE LONGA DURAÇÃO

Utilizado para validar o prazo de validade estimado e o limiar da estabilidade dos parâmetros do produto cosmético alvo. Seu tempo de duração é o tempo estimado para sua validade através do teste de estabilidade acelerado, e a condição em que as amostras serão expostas será a temperatura ambiente (ANVISA, 2004).

2.6.4. RELATÓRIO DE CONCLUSÃO

Ao final dos testes realiza-se o relatório de conclusão dos estudos de estabilidade, devendo apresentar a identificação do produto, o material do frasco onde foi acondicionado, as condições em que a amostra foi exposta, os resultados observados, conclusão aprovando ou rejeitando o cosmético e a assinatura do responsável (ANVISA, 2004).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 FORMULAÇÕES

Para atingir o objetivo de formular um produto anti-idade baseado nos mecanismos de ação do retinol, foi escolhida a forma farmacêutica creme por apresentar boa adaptabilidade às condições da pele e abrigar naturalmente componentes hidrofílicos e lipofílicos (OLIVEIRA, 2009). O fato da pele do rosto apresentar linhas de expressão e rugas pelas mudanças na musculatura, perda de tecido subcutâneo e perda de componentes presente nos ossos e cartilagens do local, sendo que esses problemas que se acentuam com a idade avançada (PUIZINA-IVIÉ, 2008), foi resolvido que a finalidade do produto seria para uso facial, assim podendo atenuar os problemas listados.

Primeiramente se realizou a formulação de um creme base para a adição dos ativos conforme descrito na tabela 1. A composição se baseia em Hidroxietilcelulose pela sua ação umectante e espessante (ASHLAND, 2021), EDTA como quelante (BASF, 2011), propilenoglicol para a hidratação da pele e melhor espalhabilidade do produto (JOVER, 2021(b)), Fenoxietanol como conservante (GALAXY, 2016), álcoois cetoestearílico 30/70 e cetoestearílico etoxilado como emulsificantes e doadores de consistência (CRODA, 2013; SOLVAY, 2018), e silicone DC 245 para um sensorial

mais seco e boa espalhabilidade na pele (DOW, 2017).

3.1.1. FÓRMULA 1

TABELA 1 - FÓRMULA 1.

FASE	Ingrediente	Função	%
A	água	Veículo	Qps
A	Natrosol	Umectante	2
A	EDTA	Quelante	0,1
A	Propilenoglicol	Hidratante/umectante	4,8
O	Fenoxietanol	Conservante	0,2
O	Álcool cetoestearílico etoxilado	Emulsificante	1
O	Álcool cetoestearílico 30/70	Emulsificante	2
O	DC 245	sensorial	3

FONTE: O autor (2021)

O procedimento se baseou na pesagem e mistura dos componentes da fase aquosa, os mantendo em agitação em cerca de 40 rpm em hélice dentada. Durante esse processo foram pesados os componentes da fase oleosa e os aquecendo em banho-maria até uma temperatura de aproximadamente 80°C para a fusão dos mesmos. Após isso, as fases foram misturadas, mantendo a agitação em 40 rpm até resfriar.

A formulação apresentou-se com aspecto muito pegajoso, o que está atrelado ao excesso de natrosol, que deve ser utilizado na proporção de até 1% (ASHLAND, 2021). Outro problema relatado foi o excesso de propilenoglicol que, por ser um solvente, pode ocasionar lesões na pele, portanto optou-se por diminuir sua quantidade (GARDEN, 2014).

Optou-se pela adição de glicerina por sua ação umectante e compatibilidade com NMF (JOVER, 2021 (a)). Além disso, foi resolvido diminuir a quantidade do silicone DC 245 e adicionar outro para ajudar no ajuste do sensorial e adição de antioxidante e regulador de pH. Há também a necessidade de regular o espessamento da fórmula, que se mostrou elevado, fazendo do creme muito firme.

3.1.2. FÓRMULA 2

TABELA 2 - FÓRMULA 2

Fase	Ingrediente	função	%
A	água	veículo	qsp
A	natrosol	umectante	0,2
A	EDTA	quelante	0,15
A	propilenoglicol	hidrat/umec	0,5
A	glicerina	hidrat/umec	5
A	acrypol	reologia	0,15
A	BHT	conservante	1
B	Álcool cetoestearílico etoxilado	emulsificante	1
B	Álcool cetoestearílico	emulsificante	2
C	TEA	ph acrypol	0,15
D	DC 245	sensorial	2
D	cetiol CC - Dicaprylyl Carbonate	emoliente toque sedoso	2
E	Essência	essência	0,1
E	Manteiga de karitê	emoliente	0,5
E	REVINAGE	ATIVO	2
E	óleo de semente de uva	emoliente	0,5
F	Ac lático/ TEA	pH	qsp

FONTE: O autor (2021)

Foi adicionado o hidroxitolueno butilado (BHT) para que os componentes presentes fossem estáveis à oxidação, garantindo a ação dos mesmos e a manutenção das características organolépticas do produto (VIGON, 2020).

Para agir em conjunto com o silicone DC 245 foi adicionado o Cetiol CC (Dicaprylyl Carbonate), um emoliente promove um toque mais sedoso, seco e uma alta espalhabilidade, características essenciais para um creme facial (BASF, 2013).

A manteiga de karitê foi escolhida por ser conter grande variedade de ácidos graxos garantindo uma boa emoliência, além de conter propriedades antioxidantes, prevenção de ressecamento, além de ser rica em ácido cinâmico que garante proteção contra raios UV (MAPRIC, 2021 (a)).

O ativo principal da formulação é o Revinage, um extrato supercrítico de picão preto (*Bidens pilosa*), essa extração é feita com CO₂ supercrítico, assim é possível

obter compostos em maior concentração e maior grau de pureza. Nesse processo é possível obter boas quantidades de fitol e seu metabólito ácido fitânico, que, em baixas concentrações, podem interagir com receptores RXR e estimular a atividade transcricional dos RAR, assim tendo o efeito “tipo retinol”. (REVINAGE, 2021).

O óleo de semente de uva foi escolhido por ser uma grande fonte de alfa-tocoferol, composto capaz de melhorar microcirculação cutânea e inibir peroxidação lipídica principalmente por exposição a radiação UV, sendo um excelente antioxidante, além de apresentar ácidos palmítico e linoleico, auxiliando na manutenção do tecido local (MAPRIC, 2021 (b); BEZERRA, 2017).

Para a manutenção do pH entre os valores de 5,00 e 7,00 foram utilizados a trietanolamina e o ácido láctico ao final da formulação, caso a mesma necessite de ajuste.

Nesta fórmula se resolveu adicionar o acrypol ET 2020, um copolímero que oferece auxílio na reologia, por ter uma capacidade de regular a viscosidade em baixas concentrações quando o mesmo é neutralizado com uma base, então para sua neutralização foi utilizado a trietanolamina. (VOLP, 2010) assim foi possível manter uma textura firme do creme mesmo após adição dos ativos.

O procedimento se iniciou com a pesagem e adição do ACRYPOL e BHT na água e esperar a hidratação do polímero. Após isso foi realizada a agitação em alta velocidade com aquecimento até 80°C para a quebra do polímero, então foram pesados e adicionados os outros componentes da fase A. Em seguida foram pesados os componentes da fase B e aquecidos até a temperatura de 80°C para sua fusão. Quando a fase B atingiu estado líquido foi adicionada à fase A e se manteve uma agitação de cerca de 40 rpm até homogeneização e resfriamento da emulsão. Em seguida foi adicionada a trietanolamina sob agitação para neutralização do polímero. Quando a temperatura se manteve inferior a 40°C foi pesada e adicionada a fase D e misturada até a homogeneização, em seguida foi feito o mesmo procedimento com a fase E. O pH manteve-se a 5,73 portanto não foi necessário seu ajuste.

A fórmula apresentou boa espalhabilidade, leve pegajosidade, secagem rápida e sem aspecto oleoso, porém sua consistência estava mais fluida que o ideal, necessitando ajustes.

3.1.3. FÓRMULA

TABELA 3 - FÓRMULA 3

Fase	Substância	ação	%
A	água	veículo	qsp
A	acrypol ET 2020	espessante	0,3
A	EDTA	quelante	0,15
A	BHT	antioxidante	0,05
A	natrosol	umectante	0,2
A	DC 245	sensorial	2
A	cetiol CC - Dicaprylyl Carbonate	emoliente toque sedoso	2
B	Álcool cetoestearílico 20EO	emulsificante	1
B	Monoestearato de glicerila	espessante	1
B	Álcool cetoestearílico 30/70	espessante	2
C	TEA	pH acrypol	0,3
D	propilenoglicol	hidrat/umec	0,5
D	glicerina	hidrat/umec	5
D	Dry-flo	sensorial	1
E	Manteiga de Manga	Retinol	0,5
E	Manteiga de karitê	Retinol	0,5
E	REVINAGE	retinol-like	2
E	óleo de semente de uva	Vitamina E	0,25
E	óleo de argan	Vitamina E	0,25
E	Extrato glicólico de Cenoura	Retinol	0,5
E	Acquafeel	extrato Viola tricolor, ácido hialurônico, d-pantenol	2
E	Fenoxietanol	conservante	0,8
E	Corpo e alma B	essência	0,15
F	Ac láctico/ TEA	pH	qs

FONTE: O autor (2021)

Optou-se por misturar os compostos DC 245 e Cetiol CC na fase A pela compatibilidade deles com a fase aquosa. Foi adicionado o Monoestearato de Glicerila à fase B na tentativa de melhorar a consistência e a estabilização do creme e auxiliando e auxiliando sua espalhabilidade (DIPA, 2019). Na tentativa de corrigir a

pegajosidade foi adicionado o *Dry-flo*, um polímero modificado que auxilia no ajuste do sensorial, o tornando mais sedoso e de aspecto seco (NOURYON, 2020), como ele é um pó, foi necessário que, antes de adicioná-lo a formulação, ele fosse dissolvido, por isso a glicerina e o propilenoglicol foram unidos com ele na fase D, o que facilitou sua dispersão.

Um novo ativo adicionado foi a manteiga e manga por conter em sua composição o ácido ascórbico, promovendo a ação antioxidante, além de beta-caroteno (provitamina A) e retinol, que promovem a atividade anti-envelhecimento alvo do estudo (NEYBER, 2021).

Outro composto escolhido foi o óleo de argan, que também é rico em carotenos, vitamina E e ácidos graxos insaturados, componentes que proporcionam essa matéria-prima obter características antioxidantes, reestruturação da barreira lipídica da pele, prevenção de perda de água transepidermal e possuir o mecanismo de ação do retinol (BIOVITAL, 2021(b)).

O aquafeel se trata de uma mistura de ativos, incluindo: ácido hialurônico, um glicosaminoglicano natural em tecido conjuntivo humano, que age preenchendo espaços intracelulares, auxilia na suavidade, elasticidade e hidratação da pele; extrato de *Viola tricolor L.* que proporciona auxílio na produção de canais aquaporine 3 promovem o transporte de água pelas camadas da pele, gerando hidratação, elasticidade e renovação celular; extrato de algas marinhas, ricas em minerais, proteínas e vitaminas importantes para o metabolismo da pele; e D-Pantenol, uma álcool do grupo das vitaminas B, que possui função umectante por auxiliar a formação da coenzima A, que participa da regeneração de lipídios importantes para o epitélio (BIOVITAL, 2021(a)).

A escolha do extrato glicólico de cenoura teve seu propósito devido ao seu elevado teor de carotenóides, que possuem uma excelente propriedade antioxidante que garante, quando em elevados teores na pele, um efeito rejuvenescedor quando comparado a uma pele com baixo teor dessa substância isso somado ao fato de muitos carotenóides funcionarem como precursores do retinol o que corrobora com o *claim* do produto (DARVIN et al., 2011; GATEFOSSE, 2016; MAYNE, 2018).

O procedimento de preparo ocorreu com a pesagem e adição dos componentes da fase A, acrescentando o Acrypol por último e deixá-lo hidratar, então iniciou uma agitação vigorosa em temperatura de até 80°C até a homogeneização. Então a fase B foi pesada e seus componentes aquecidos até

temperatura próxima a 80°C para sua liquefação para posterior adição sobre a fase A ainda sob agitação de cerca de 40 rpm até homogeneização. Em seguida foi adicionada a fase C sob agitação para neutralização do polímero e iniciou-se o resfriamento. Em seguida foram pesados os componentes da fase D e misturados com ajuda de uma espátula para dispersão do *Dry-flo*, formando uma solução homogênea que foi adicionada à fase ABC sob agitação. As matérias-primas da fase E foram pesadas e adicionadas à fase ABCD quando a temperatura da mesma estava inferior a 40°C. Então a fase E foi acrescentada para ajuste do pH.

A fórmula 3 apresentou características como consistência mais firme, boa espalhabilidade, secagem rápida e toque mais sedoso, sendo o escolhido como produto final e a partir dele se realizou o teste de estabilidade acelerado conforme disposto no item 2.6.1.

FIGURA 3 - PRODUTO FINAL



Fonte: O autor (2021).

3.2. RESULTADO

Conforme disposto no gráfico 1 (Variação do pH), o valor de pH não apresentou desvios nas análises das amostras de todos os ambientes. Embora seja esperado que as amostras se comportem de forma que altere sua escala de pH quando submetidas a calor intenso. Tanto em estufa quanto sob luz solar existe uma tendência de ocorrer alterações, podendo tanto alcalinizar, quanto acidificar o produto, porém as amostras não sofreram alterações em sua faixa de pH.

Foi observado que houve perda parcial das notas presente na amostra que ficou sob aquecimento na estufa e em exposição de luz solar.

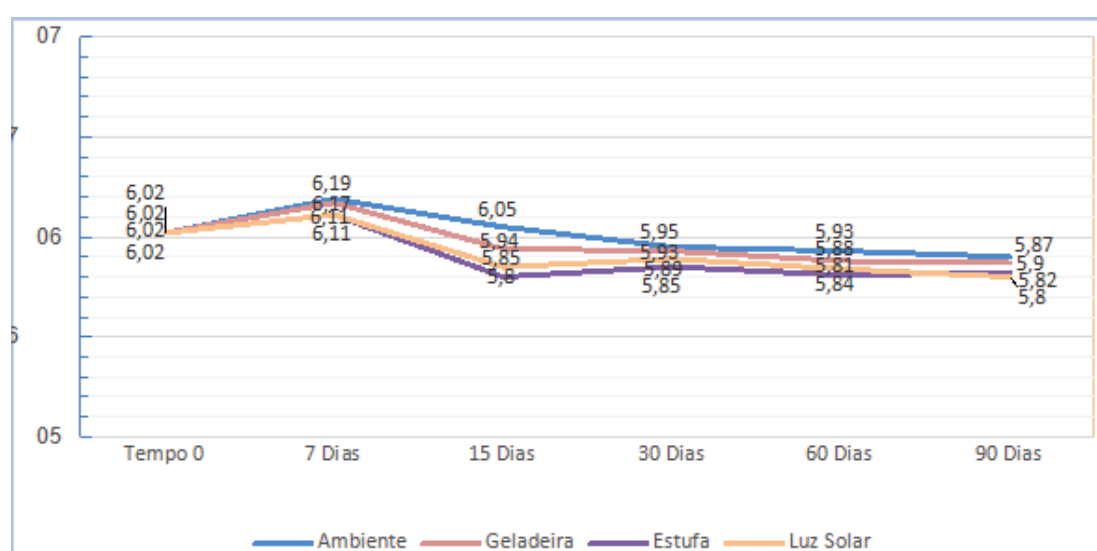
O estudo acelerado permite analisar as diferentes reações que podem ocorrer se o consumidor realizar uma má armazenagem, e mau uso. Desta forma, é especificado nos rótulos as devidas condições de uso e armazenagem, para manter o produto em estado e condições perfeitas de uso. Recomenda-se que não seja exposto em temperaturas igual ou superior a 40°C, igual ou inferior a 5°C e a luz solar, para que possa manter a integridade físico-química dos produtos e que o frasco do produto sempre seja bem fechado após o seu uso.

FIGURA 4 - PRODUTO EM ESTABILIDADE



Fonte: O autor (2021).

GRÁFICO 1. VARIAÇÃO DO pH



O gráfico demonstra, em sua abscisa, os tempos de realização das análises desde a produção das amostras até 90 dias, e em sua ordenada a variação de pH de cada amostra exposta ao teste de estabilidade acelerado. FONTE: O autor (2021).

4. CONCLUSÃO

O produto estaria aprovado por apresentar sua estabilidade mantida sem alteração, quanto ao efeito inicial proposto e por ser seguro, não ocorrendo alterações significativas que influenciam na segurança de uso e riscos à saúde do consumidor. Segundo o Guia de Estabilidade da ANVISA (2004), os 90 dias de estabilidade equivalem a 2 anos de validade, porém para sua validação deve-se realizar um estudo de longa duração.

4.1 PRÓXIMOS PASSOS

Para garantir a eficácia do produto, sugere-se como próximas etapas o teste de longa duração, assim constatando sua validade, além de um estudo de eficácia, para comprovar seus efeitos anti-idade na pele humana.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Série Qualidade em Cosméticos 1. ed. Brasília 2004.

ARMELLINI, C.; FERNANDES, D. Utilização Da Sucata De Vidro Para A Produção De Novos Produtos. **48th Annual Meeting of the Brazilian Ceramic Society**, , n. 1, p. 1–10, 2004.

ASHLAND. **Natrosol 250 hydroxyethylcellulose**. Technical Information number VC-528F. Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1193765.pdf?bs=4990&b=132317&st=1&sl=123290583&crit=TmF0cm9zb2ZihKIgMjUw&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 20 set. 2021.

ABIHPEC - Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Vendas do setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos permanecem estáveis no 1º trimestre de 2021**. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/comunicado/vendas-do-setor-de-higiene-pessoal-perfumaria-e-cosmeticos-permanecem-estaveis-no-1o-trimestre-de-2021/>> Acesso em: 20 set. 2021

BASF. **Edeta BX Powder, Edeta B Powder, Edeta BD, Edeta BS**. 2011. Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1178955.pdf?bs=1960&b=225924&st=1&sl=123000045&crit=a2V5d29yZDpbRURUQV0%3d&k=E DTA&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 17 out. 2021.

BASF. **Innovadex® Product Datasheet Cetiol® CC**. 2013. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/50769.pdf?bs=1960&b=31779&st=20&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 17 out. 2021

BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K. DOS; SILVA, D. P. DA. **Pele: Alterações Anatômicas E Fisiológicas Do Nascimento À Maturidade**. Revista Saúde em Foco, v. 11, p. 1–17, 2019.

BEILER, B. **Avaliação Da Sustentabilidade Da Logística Reversa De Garrafas De Vidro Utilizando System Dynamics**. Faculdade de Ciências Aplicadas da Universidade Estadual de Campinas, 2019.

BERKER, D. **Nail anatomy**. *Clinics in Dermatology*, v. 31, n. 5, p. 509–515, 2013. Elsevier B.V. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.06.006>>. Acesso em: 29 set. 2021.

BEZERRA, M. P. **Nanotecnologia em cosméticos: uma tendência promissora para formulações antienvhecimento**. 2017. 32 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Farmácia, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

BIOVITAL. **Aquafeel: Sacie a sede da sua pele**. São Carlos. Relatório técnico.

Disponível em:
<<https://www.biovital.ind.br/doutor/uploads/2/downloads/2020/07/download-aquafeel-8b135deff2.pdf>> Acesso em: 02 out. 2021 (a).

BIOVITAL. **Óleo de Argan Literatura Científica**. Relatório técnico. Disponível em:
<<https://www.biovital.ind.br/doutor/uploads/2/downloads/2021/01/download-oleo-de-argan-4b16a210af.pdf>> Acesso em: 02 out. 2021 (b).

BOUWSTRA, J. A.; HELDER, R. W. J.; EL GHALBZOURI, A. **Human skin equivalents: Impaired barrier function in relation to the lipid and protein properties of the stratum corneum**. Advanced Drug Delivery Reviews, 2021.

BRITO, B. R. **Efeito Da Incorporação De Vidro De Garrafas Não Retornáveis Em Matriz Cimentícia**. Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologia de Materiais Universidade Estadual Paulista, p. 1–151, 2021.

BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. **The human skin microbiome**. Nature Reviews Microbiology, v. 16, n. 3, p. 143–155, 2018. Nature Publishing Group. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>>. Acesso em: 23 set. 2021.

CARDILI, R. N.; MELO, J. M.; ARRUDA, L. K.; et al. **Dermatite atópica e filagrina : restaurando barreiras para o controle da doença**. Braz J Allergy Immunol, v. 1, n. 5, p. 239–242, 2013.

CHEMYUNION. **REVINAGE®**, v. 1, p. 1–24. Disponível em:
<<https://www.ulprospector.com/documents/1182078.pdf?bs=25305&b=237743&st=1&sl=123289716&crit=UmV2aW5hZ2XCrg%3d%3d&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 11 set. 2021

CINTRA, L. S. K.; VESCIA, J. P.; BROD JUNIOR, M. **SUSTENTABILIDADE NO DESENHO DE EMBALAGEM E ASSINATURA VISUAL PARA COSMÉTICOS NATURAIS**, UNISUL. 2021. Disponível em:
<http://www.portaldeperiodicos.unisul.br/index.php/gestao_ambiental/article/view/10609/5774> Acesso em: 26 set. 2021.

COSMETICS. **Sustentabilidade**, 2021. Disponível em:
<<https://www.cosmeticsonline.com.br/edicao-atual>> Acesso em: 20 set. 2021

CRODA. **CRODACOL™ Range**. United States of America. 2013. Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1036436.pdf?bs=1832&b=30862&st=1&sl=123291511&crit=Q3JvZGFjb2zihKI%3d&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 20 set. 2021.

CRODA. **Personal Care**. Disponível em: <<https://www.crodapersonalcare.com/pt-br/news/category/tendências>> Acesso em 21 set. 2021

CRUZ NETO, A.; CARMO, L.; MATA, R. **O MUNDO E A PELE QUE HABITO: Guia de sustentabilidade nas embalagens de produtos skincare**. Faculdade de Artes Visuais - UFG, 2021.

CRUZ, P.; SUZUKI, V. Y.; CARVALHO, L. J.; et al. **Nutrição e saúde dos cabelos: uma revisão.** *Advances in Nutritional Sciences*, v. 1, n. 1, p. 33–40, 2020.

DARVIN, M.E.; STERRY, W.; LANDEMANN, J.; VERGOU, T. **The Role of Carotenoids in Human Skin.** *Molecules*, 16, 10491-10506, 2011.

DIPA QUÍMICA. **Monoestearato de Glicerila.** Especificação técnica do produto. 2019. Relatório técnico. Disponível em: <<http://www.dipaquimica.com.br/admin/files/arquivos/102/monoestearato-de-glicerilaespec.pdf>> Acesso em: 20 set. 2021.

DOW CHEMICAL COMPANY. **XIAMETER™ PMX-0245 Cyclopentasiloxane.** Form No. 95-513-01 F. 2017. Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1010527.pdf?bs=2668&b=103545&st=1&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 21 set. 2021.

EGAWA, G.; KABASHIMA, K. **Role of Lymphoid Structure in Skin Immunity.** *Current Topics in Microbiology and Immunology*, v. 426, p. 65–82, 2020.

FABBRON-APPAS, C. T.; **Restauração da Hidrofobicidade e da Resiliência Capilar.** *Cosmetics & Toiletries (Brasil)*, v. 33, p. 28–32, 2021.

GALAXY SURFACTANTS. **Phenoxyethanol P5.** Technical data sheet. 2016. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1555282.pdf?bs=34097&b=747078&st=1&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 21 set. 2021.

GARDEN. **Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos.** 2014. Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ict.unesp.br/Home/sobreoict/departamentosdeensino/odontologiarestauradora/lipq-laboratoriointegradodepesquisa/propilenoglicol-ilovepdf-compressed.pdf>> Acesso em: 25 nov. 2021

GASPERI, E. N.. **Cosmetologia I.** Indaial: Uniasselvi, 2015. 210 p.

GATTEFOSSE. **Technical data sheet Fresh Cells Carrot PFE.** França. 2016. Disponível em: <<https://www.ict.unesp.br/Home/sobreoict/departamentosdeensino/odontologiarestauradora/lipq-laboratoriointegradodepesquisa/propilenoglicol-ilovepdf-compressed.pdf>> Acesso em: 13 nov. 2021.

GHELLERE, I. C.; BANDÃO, B. J. F. **A pele e o melasma: prevenção e tratamento na gravidez.** *BWS Journal*, v. 3, p. 1–13, 2020.

GU, Y.; HAN, J.; JIANG, C.; ZHANG, Y. **Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging.** *Ageing Research Reviews*, v. 59, p. 101036, 2020. Elsevier B.V. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101036>>. Acesso em: 23 set. 2021.

GUNNARSSON, M.; MOJUMDAR, E. H.; TOPGAARD, D.; SPARR, E. **Extraction of natural moisturizing factor from the stratum corneum and its implication on**

skin molecular mobility. Journal of Colloid and Interface Science, v. 604, p. 480–491, 2021. The Authors. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.07.012>>. Acesso em: 23 set. 2021.

HARRIS, M. I. **Pele do Nascimento à Maturidade.** São Paulo, Senac. 2016

IBGE, I. B. DE G. E E. **Brasil em Números**, v. 29, p. 1–446, 2021.

IN-COSMETICS. **De Anti-Ageing à Pre-Ageing: A próxima tendência em beleza**, 2021. Disponível em: <<https://connect.in-cosmetics.com/pt/tendencias/pre-ageing-the-next-big-beauty-trend/>> Acesso em: 21 set. 2021.

JIN, H. C.; JIN, Y. S.; HAI, R. C.; et al. **Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo.** Journal of Investigative Dermatology, v. 117, n. 5, p. 1218–1224, 2001. Elsevier Masson SAS. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01544.x>>. Acesso em: 23 set. 2021.

JONES, G. B.; COLLINS, D. S.; HARRISON, M. W.; THYAGARAJAPURAM, N. R.; WRIGHT, J. M. **Subcutaneous drug delivery: An evolving enterprise.** Science Translational Medicine, v. 9, n. 405, p. 1–4, 2017.

JOVER. **Glycereco The Natural Glycerine.** Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1602705.pdf?bs=109394&b=1517146&st=1&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 13 out. 2021 (a).

JOVER. **Vercare PROPYECO.** Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1602812.pdf?bs=109394&b=1517139&st=1&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 13 out. 2021 (b).

KAWADA, A.; KONISHI, N.; MOMMA, T.; OISO, N.; KAWARA, S. **Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing retinol using the guideline of the Japan Cosmetic Industry Association.** Journal of Dermatology, v. 36, n. 11, p. 583–586, 2009.

KIM, B. H.; LEE, Y. S.; KANG, K. S. **The mechanism of retinol-induced irritation and its application to anti-irritant development.** Toxicology Letters, v. 146, n. 1, p. 65–73, 2003.

LAMBERT, M. W.; MADDUKURI, S.; KARANFILIAN, K. M.; ELIAS, M. L.; LAMBERT, W. C. **The physiology of melanin deposition in health and disease.** Clinics in Dermatology, v. 37, n. 5, p. 402–417, 2019. Elsevier Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.013>>. Acesso em: 13 set. 2021.

MAPRIC. **Manteiga de Karité.** Ipiranga, São Paulo Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1550077.pdf?bs=33959&b=742355&st=1&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 22 set. 2021 (a).

MAPRIC. **Óleo de Semente de Uva.** Ipiranga, São Paulo. Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ict.unesp.br/Home/sobreoict/departamentosdeensino/odontologiarestau>>

radora/lipq-laboratoriointegradodepesquisa/oleo-de-semente-de-uva.pdf> Acesso em 22 set. 2021 (b).

MAYNE, S.T. **Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans.** The FASEB Journal. Univ of Rochester Sch of Med & Dent The Edward G Miner Lib. 2018.

MELO, M. O. DE; CAMPOS, P. M. M. **Função de Barreira da Pele e pH Cutâneo.** Cosmetics & Toiletries (Brasil), v. 28, p. 34–38, 2016. Disponível em: <https://cosmeticsonline.com.br/ct/painel/class/artigos/uploads/84b9a-CT283_DIGITALFINAL.pdf>. Acesso em 15 out. 2021.

MINTEL. 2021 **Global Beauty and Personal Care Trends.** 2021 Disponível em: <<https://www.mintel.com/beauty-trends>> Acesso em: 20 set. 2021

NEYBER. **Technical Datasheet *Mangifera indica* Extract.** Cra 67 N°67^a-62. Disponível em: <<https://www.ict.unesp.br/Home/sobreoict/departamentosdeensino/odontologiarestauradora/lipq-laboratoriointegradodepesquisa/oleo-de-semente-de-uva.pdf>> Acesso em: 12 set. 2021.

NOURYON. **Dry-Flo PC.** Product Data Sheet. 2020. <<https://www.ulprospector.com/documents/1601211.pdf?bs=6486&b=652892&st=1&sl=123295420&crit=RFJZLUZMT8Ku&r=la&ind=personal care>> Acesso em: 15 set. 2021.

OLIVEIRA, A. C. S. DE; BORGES, S. **Poli (Ácido Lático) Aplicado para Embalagens de Alimentos: Uma Revisão.** Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2020.

OLIVEIRA, Â. Z. M. **DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS COM ÁCIDO HIALURÔNICO.** 2009. 99 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Farmácia, Universidade do Porto, Portugal, 2009.

PORTILHO, L. **O Paradoxo da pele: A inacreditável habilidade da pele em se renovar e ainda ser um órgão resistente.** 2020. Disponível em: <<https://www.lucasportilho.com/post/o-paradoxo-da-pele-a-inacreditavel-habilidade-da-pele-em-se-renovar-e-ainda-ser-um-orgao-resistente>> Acesso dia: 15 set. 2021.

PUIZINA-IVIÉ, N. **Skin aging.** Acta Dermatoven APA Vol 17, 47-54, No 2. 2008.

RAMOS, I. R. O.; BRAGA, J. P. M.; ATAÍDE, J. V. A.; LIMA, A. P.; HOLANDA, L. **Eletrostática em sistemas coloidais carregados.** Revista Brasileira de Ensino de Física, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 5408/1-5408/7, 18 jun. 2018.

RASCHIG, J.; MAILÄNDER-SÁNCHEZ, D.; BERSCHIED, A.; et al. **Ubiquitously expressed Human Beta Defensin 1 (hBD1) forms bacteria-entrapping nets in a redox dependent mode of action.** PLoS Pathogens, v. 13, n. 3, p. 1–18, 2017.

ROSA, M. **Envelhecimento Demográfico em Fase de COVID-19 Demographic Ageing in COVID-19 Phase.** Repositório da Universidade Nova, p. 27–30, 2020.

Disponível em: <<https://novaresearch.unl.pt/en/publications/demographic-ageing-in-covid-19-phase>>. Acesso em: 17 out. 2021.

SOLVAY. **ALKAMULS® AL CS 20**. Technical data sheet. 2018. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1583698.pdf?bs=1984&b=1008217&st=1&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 22 set. 2021.

SOUSA, I.; TAVARES, R.; BRAVO, M.; GASPAR, L. **Biologia, Histologia e Fisiologia da Pele**. Cosmetics & Toiletries (Brasil), v. 32, n. 4, p. 14–21, 2020.

TOBIN, D. J. **Introduction to skin aging**. Journal of Tissue Viability, v. 26, n. 1, p. 37–46, 2017. Elsevier Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtv.2016.03.002>>. Acesso em: 11 set. 2021.

VIGON INTERNATIONAL. **Safety data sheet BHT**. Version # 05. 2020. Relatório técnico. Disponível em: <<https://www.ulprospector.com/documents/1576717.pdf?bs=31182&b=994206&st=1&sl=123296225&crit=a2V5d29yZDpbYmh0XQ%3d%3d&k=bht&r=la&ind=personalcare>> Acesso em: 12 set. 2021.

VOLP. **Acrypol ET-2020**. São Paulo, ED nº08. 2010. Relatório técnico. Disponível em: <https://volp.com.br/docs/infotec/BT2010_08/index.html> Acesso em: 07 out. 2021.

YOURICK, J. J.; JUNG, C. T.; BRONAUGH, R. L. **In vitro and in vivo percutaneous absorption of retinol from cosmetic formulations: Significance of the skin reservoir and prediction of systemic absorption**. Toxicology and Applied Pharmacology, v. 231, n. 1, p. 117–121, 2008.

ZASADA, M.; BUDZISZ, E. **Retinoids: Active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments**. Postepy Dermatologii i Alergologii, v. 36, n. 4, p. 392–397, 2019.