UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões à base de óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*) e extratos vegetais (*Areca catechu*, *Glycyrrhiza glabra* e *Portulaca oleracea*) para uso pós-sol

Viviane Cristina Gumiero

Ribeirão Preto
2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões à base de óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*) e extratos vegetais (*Areca catechu*, *Glycyrrhiza glabra* e *Portulaca oleracea*) para uso pós-sol

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientada: Viviane Cristina Gumiero
Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves da Rocha Filho

Ribeirão Preto
2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Gumiero, Viviane Cristina

Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões à base de óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*) e extratos vegetais (*Areca catechu*, *Glycyrrhiza glabra* e *Portulaca oleracea*) para uso pós-sol. Ribeirão Preto, 2011.
164p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Rocha Filho, Pedro Alves.

1. Nanoemulsões. 2. *Orbignya oleifera*. 3. *Areca catechu*. 4. *Glycyrrhiza glabra*. 5. *Portulaca oleracea*.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Viviane Cristina Gumiero

Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões à base de óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*) e extratos vegetais (*Areca catechu*, *Glycyrrhiza glabra* e *Portulaca oleracea*) para uso pós-sol

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Pedro Alves da Rocha Filho

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr. (a):_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.(a) Dr. (a):_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.(a) Dr. (a):_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.(a) Dr. (a):_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.(a) Dr. (a):_____

Instituição:_____Assinatura:_____

Dedico esta tese a meus pais e ao meu marido, pessoas que nunca mediram esforços para realização dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A DEUS, pela oportunidade e privilégio em vivenciar tamanha experiência.

Aos meus pais e à minha irmã, pelo estímulo e apoio incondicional; pela paciência e grande amizade com que sempre me ouviram e me ajudaram, apesar do 'débito' de atenção para com vocês.

Ao Thiago Santos Hirose, pelas inúmeras trocas de impressões, comentários do meu trabalho e agradeço também pela paciência e compreensão reveladas ao longo destes anos.

Ao Prof. Dr. Pedro Alves da Rocha Filho pela disponibilidade de tempo e paciência revelada ao longo destes anos e pelas críticas e sugestões relevantes feitas durante a orientação.

Aos estimados colegas da equipe KOSMOS, Odila Felipe de Souza, Luciana Carvalho Agostinho, Talita Pizza Anunciatto, Cindy Hana Okuma, José Fernando Topan, Daniela Spuri Bernardi, Natália Fidelis Giancotti, Gisely Spósito Vieira, Iris Sperchi Camilo, Josiane Bortoloto, Carolina Morgon Guerreiro, Tatiana Aparecida Pereira, Erika Cristina Vargas de Oliveira e Naira Rezende Maciel e a todos aqueles que saíram do nosso convívio, agradeço de coração a atenção, amizade e consideração dispensada por vocês.

Aos professores Ana Maria de Souza, Maria J. V. Fonseca e Maria Vitória L. B. Bentley que abriram as portas de seus laboratórios para a realização do projeto.

Aos técnicos Manuel Eduardo Bortolin, Geórgius Luiz de Oliveira, Antônio Flávio Quintanilha Marongio, Jennifer Michiko Chauca Yokoya, José Roberto Jabor e José Orestes Del Ciampo.

Às empresas Croda do Brasil, Oxiteno e Lipo do Brasil por gentilmente cederem matérias-primas essenciais ao desenvolvimento deste trabalho.

Considerando esta tese como resultado de uma caminhada que não começou na USP, agradecer pode não ser tarefa fácil e para não ser injusta, agradeço de antemão a todos que de alguma forma passaram pela minha vida e contribuíram para a construção de quem sou hoje.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida durante os anos do curso.

“O ignorante afirma, o sábio duvida, o sensato reflete.”

Aristóteles

RESUMO

GUMIERO, V. C. **Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões à base de óleo de babaçu** (*Orbignya oleifera*) **e extratos vegetais** (*Areca catechu*, *Glycyrrhiza glabra* e *Portulaca oleracea*) **para uso pós-sol**. 2011. 164f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

A nanotecnologia é aplicada em praticamente todos os setores da ciência, incluindo a área cosmética. Nanoemulsões apresentam-se mais estáveis do que macroemulsões, possuem boa espalhabilidade e facilitam a penetração de ativos na pele. O óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*) é utilizado no tratamento de várias afecções da pele, devido às propriedades anti-inflamatória, cicatrizante e antiséptica. O extrato de sementes de *Areca catechu* inibe a produção de elastase e colagenase, enzimas responsáveis pela flacidez e perda de elasticidade da pele no envelhecimento. Além disso, possui ação antioxidante, anti-hialuronidase, estimulante da proliferação de fibroblastos e inibidor da melanogênese. Outro extrato muito utilizado em cosméticos é o de raízes de *Glycyrrhiza glabra* que possui atividade antioxidante, anti-inflamatória, adstringente, bactericida e inibidor da tirosinase. Já o extrato de portulaca (*Portulaca oleracea*), possui propriedades anti-alérgica, anti-inflamatória, anti-irritante e cicatrizante. Nesta pesquisa, desenvolveu-se nanoemulsões contendo óleo de babaçu adicionadas ou não de extratos vegetais e avaliou-se a estabilidade físico-química e propriedades biológicas das mesmas, como potencial antioxidante, anti-irritante, anti-inflamatório, influência na hidratação, valor de pH e oleosidade cutânea. A ordem de adição dos componentes, temperatura, velocidade e tempo de agitação foram críticos na obtenção das nanoemulsões. No estudo de estabilidade acelerada, a 45°C, observou-se alteração significativa dos valores de diâmetro dos glóbulos, pH e condutividade elétrica no final de 120 dias, além da ocorrência simultânea dos processos de *Ostwald ripening* e coalescência nas duas nanoemulsões. Os extratos de areca, alcaçuz e a formulação aditivada apresentaram atividade antioxidante pelos métodos $DPPH^{\bullet}$ e xantina oxidase. Nos testes *in vitro* de irritação, as formulações foram classificadas como ligeiramente irritantes e não-irritantes pelos métodos HET-CAM e RBC, respectivamente. Por meio dos testes *in vivo*, observou-se que ambas as formulações apresentaram atividade anti-inflamatória, hidratante, aumento da oleosidade e nenhuma alteração no valor de pH cutâneo. Os resultados obtidos sugerem a segurança e eficácia do uso destas nanoemulsões após exposição solar.

Palavras-chave: Nanoemulsões. *Orbignya oleifera*. *Areca catechu*. *Glycyrrhiza glabra*. *Portulaca oleracea*.

ABSTRACT

GUMIERO, V. C. **Development and evaluation of nanoemulsions containing babassu oil** (*Orbignya oleifera*) **and vegetable extracts** (*Areca catechu*, *Glycyrrhiza glabra* e *Portulaca oleracea*) **for after sun use**. 2011. 164f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Nanotechnology is applied in all science fields, including the cosmetic. Nanoemulsions are more stable than macroemulsions, have good spreadability and facilitate the active skin penetration. Babassu oil (*Orbignya oleifera*) is used to treat various skin disorders due to anti-inflammatory, healing and antiseptic properties. *Areca catechu* seed extract inhibits the collagenase and elastase production, enzymes responsible for sagging and loss of skin elasticity in aging. It also has antioxidant, anti-hyaluronidase, and melanogenesis inhibitor properties. Another extract often used in cosmetics is the *Glycyrrhiza glabra* roots extract. It has antioxidant, anti-inflammatory, adstringent, antibacterial and tyrosinase inhibitor activities. Yet the portulaca (*Portulaca oleracea*) extract is anti-allergic, anti-inflammatory, anti-irritant and healing. In this research, babassu nanoemulsions with or without extracts were developed and evaluated for physicochemical stability and biological properties as antioxidant, anti-irritant, anti-inflammatory, hydration, pH value and oily skin. The components addition order, temperature, stirring and time speed were critical in obtaining the nanoemulsions. In accelerated stability tests at 45°C, there was significant change in the droplets size, pH and electrical conductivity values at the end of 120 days. In addition, the Ostwald ripening and coalescence processes occurred simultaneous in nanoemulsions. The areca, licorice and the formulation containing this extracts showed antioxidant activity by DPPH$^{\bullet}$ and xanthine oxidase methods. In vitro tests of irritation, the formulations were classified as slightly irritating and non-irritating by HET-CAM and RBC methods, respectively. Both nanoemulsions showed anti-inflammatory, moisturizing characteristic, increased oiliness and none changing in the pH skin value. The results obtained suggest the safety and efficacy of these nanoemulsions after sun exposure.

Keywords: Nanoemulsions. *Orbignya oleifera*. *Areca catechu*. *Glycyrrhiza glabra*. *Portulaca oleracea*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema das camadas da pele 7
Figura 2. Fruto do babaçu 13
Figura 3. *Areca catechu* com infrutescência. 16
Figura 4. *Glycyrrhiza glabra*. 18
Figura 5. *Portulaca oleracea*. 20
Figura 6. Estrutura química do BHT. 29
Figura 7. Estrutura química do álcool cetílico.. 30
Figura 8. Estrutura química do álcool oleílico 30
Figura 9. Estrutura química do monoestearato de sorbitano 31
Figura 10. Estrutura química do monolaurato de sorbitano. 31
Figura 11. Estrutura química do mono-oleato de sorbitano 31
Figura 12. Estrutura química geral dos derivados de óleo de rícino etoxilados 32
Figura 13. Estrutura química do óleo de rícino hidrogenado etoxilado 33
Figura 14. Estrutura química do polissorbato 20 33
Figura 15. Estrutura química do polissorbato 60. 33
Figura 16. Estrutura química do polissorbato 80. 34
Figura 17. Estrutura química do conservante antimicrobiano. 35
Figura 18. Representação do preparo do meio reacional para a reação do DPPH$^{\bullet}$. 44
Figura 19. Teste de solubilização do óleo e das emulsões. 45
Figura 20. Representação do preparo da mistura quimioluminescente 46
Figura 21. Ilustração do teste de HET-CAM. 48
Figura 22. Avaliação do edema de orelha. 51
Figura 23. Locais demarcados para a aplicação de formulações do teste de atividade cosmética *in vivo*. 53
Figura 24. Aparelho acoplado de Corneometer®/Skin-pH-Meter®/Sebumeter® para avaliação da biometria cutânea 53
Figura 25. Diagrama pseudoternário de fases. 63
Figura 26. Representação da classificação de Winsor 65
Figura 27. Formulação 38 69
Figura 28. Condutividade elétrica da emulsão 38 *versus* temperatura 74
Figura 29. Análise da distribuição granulométrica de nanoemulsões de babaçu *versus* intensidade.. 79

Figura 30. Variação dos valores de pH das nanoemulsões conforme temperatura de armazenamento (4, 25, 45°C), durante o período de 120 dias.. 84
Figura 31. Variação dos valores de condutividade elétrica das nanoemulsões conforme temperatura de armazenamento (4, 25, 45°C), durante o período de 120 dias.....85
Figura 32. Variação dos valores de índice de refração das nanoemulsões conforme temperatura de armazenamento (4, 25, 45°C), durante o período de 120 dias.. 87
Figura 33. Variação dos valores de tamanho dos glóbulos das nanoemulsões conforme temperatura de armazenamento (4, 25, 45°C), durante o período de 120 dias.....88
Figura 34. Variação dos valores de índice de polidispersividade das nanoemulsões conforme temperatura de armazenamento (4, 25, 45°C), durante o período de 120 dias.....89
Figura 35. Processo de *Ostwald ripening* (A) e de coalescência (B) dos glóbulos das nanoemulsões das nanoemulsões 38 e J conforme temperatura de armazenamento (45°C), durante o período de 120 dias..... 90
Figura 36. Atividade antioxidante do extrato de areca em diferentes concentrações95
Figura 37. Atividade antioxidante do extrato de alcaçuz em diferentes concentrações. 95
Figura 38. Porcentagem de atividade hemolítica *versus* concentração da solução de tensoativos 109
Figura 39. Edema de orelha (espessura) induzido pelo óleo de cróton em grupos não tratados e tratados 112
Figura 40. Edema de orelha (massa) induzido pelo óleo de cróton em grupos não tratados e tratados 112
Figura 41. Hidratação relativa do estrato córneo em função tempo. 117
Figura 42. Valor de pH cutâneo em função do tempo. 118
Figura 43. Oleosidade cutânea em função do tempo 120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Composição lipídica do óleo de babaçu. 14
Tabela 2- Composição das formulações do diagrama de fases pseudoternário (p/p) 37
Tabela 3- Pontuação referente ao aparecimento dos fenômenos em função do tempo. 48
Tabela 4- Classificação dos produtos de acordo com a pontuação dos fenômenos.48
Tabela 5- Classificação das amostras quanto ao potencial de irritação. 50
Tabela 6- Resultados da análise macroscópica das emulsões desenvolvidas em função da determinação do valor EHL requerido 59
Tabela 7- Resultados da análise macroscópica das emulsões desenvolvidas em função da determinação de outros pares de tensoativo. 61
Tabela 8- Análise da estabilidade macroscópica obtida no teste de estresse térmico.....64
Tabela 9- Composição da formulação 36. 66
Tabela 10- Composição das emulsões, variando as proporções entre os componentes e resultados da análise macroscópica. 66
Tabela 11- Variação das proporções entre os componentes das emulsões e resultados da análise macroscópica. 69
Tabela 12- Análise de estabilidade macroscópica das emulsões. 70
Tabela 13- Características macroscópicas das formulações em função da temperatura de emulsificação. 71
Tabela 14- Características macroscópicas das formulações em função da velocidade e tempo de agitação. 73
Tabela 15- Proporções de extratos incorporados separadamente nas nanoemulsões e resultados da análise macroscópica. 77
Tabela 16- Proporções de extratos associados incorporados nas nanoemulsões e resultados da análise macroscópica 78
Tabela 17- Análise da estabilidade física obtida no teste de estresse térmico. 80
Tabela 18- Análises físico-químicas antes e após o teste de estresse térmico 81
Tabela 19- Análises físico-químicas antes e após o teste ciclo gela e degela.....82
Tabela 20- Porcentagem de redução do radical DPPH$^{\bullet}$ das diferentes concentrações do extrato de areca em meio reacional. 94

Tabela 21- Porcentagem de redução do radical DPPH$^{\bullet}$ das diferentes concentrações do extrato de alcaçuz em meio reacional. 94
Tabela 22- Solubilidade do óleo de babaçu e das nanoemulsões 38 e J 98
Tabela 23- Atividade antioxidante do óleo de babaçu e da nanoemulsão 38 99
Tabela 24- Composição das nanoemulsões J, variando as proporções entre os extratos e avaliação da atividade antioxidante. 100
Tabela 25- Comparação entre a atividade antioxidante da formulação J com os possíveis interferentes da mesma. 102
Tabela 26- Porcentagem de inibição da emissão luminescente na avaliação da atividade sequestradora do radical superóxido gerado pelo sistema xantina/luminol/XOD 104
Tabela 27- Tempo, pontuação e classificação das formulações e soluções tensoativas submetidas ao teste HET-CAM..... 106

SUMÁRIO

Resumo ..... **i**
Abstract ..... **ii**
Lista de figuras ..... **iii**
Lista de tabelas ..... **v**

1. INTRODUÇÃO **3**

2. REVISÃO DA LITERATURA **7**
2.1 A pele 7
2.2 Fotoenvelhecimento 9
2.3 Óleos vegetais 12
2.3.1 Óleo de babaçu 12
2.4 Extrato de areca 16
2.5 Extrato de alcaçuz 17
2.6 Extrato de portulaca 19
2.7 Nanoemulsões 21

3. OBJETIVOS **26**
3.1 Objetivo geral 26
3.2 Objetivos específicos 26

4. MATERIAL E MÉTODOS **29**
4.1 Material 29
4.1.1 Matérias-primas 29
4.1.2 Equipamentos 35
4.2 Métodos 36
4.2.1 Preparo das emulsões contendo óleo de babaçu 36
4.2.2 Determinação do EHL (Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo) requerido para o óleo de babaçu 36
4.2.3 Determinação do sistema tensoativo 36
4.2.4 Obtenção das emulsões pelo diagrama de fases pseudoternário 37
4.2.5 Influência da ordem de adição no processo de obtenção das emulsões 39

4.2.6 Influência da temperatura de emulsificação 39
4.2.7 Influência da velocidade e do tempo de agitação 40
4.2.8 Determinação da temperatura de inversão de fases (PIT) e do ponto de turvação (*Cloud Point*) do tensoativo hidrofílico 40
4.2.9 Aditivação das emulsões com extratos de areca, alcaçuz e portulaca 40
4.2.9.1Preparo das nanoemulsões adicionadas de extratos.....40
4.2.10 Avaliação da estabilidade preliminar 40
4.2.10.1 Avaliação macroscópica..... 41
4.2.10.2 Centrifugação 41
4.2.10.3 Estresse térmico 41
4.2.10.4 Ciclo gela e degela 41
4.2.10.5 Caracterização físico-química das formulações..... 42
4.2.10.5.1 Determinação do tamanho dos glóbulos e índice de polidispersividade.42
4.2.10.5.2 Determinação do valor de pH..... 42
4.2.10.5.3 Determinação da condutividade elétrica 42
4.2.10.5.4 Índice de refração 42
4.2.11 Teste de estabilidade acelerada 42
4.2.11.1 Índice de *Ostwald ripening* e taxa de coalescência..... 42
4.2.12 Avaliação *in vitro* da atividade antioxidante 43
4.2.12.1 Medida da atividade doadora de H^+..... 43
4.2.12.1.1 Extratos..... 43
4.2.12.1.2 Óleo e emulsão 44
4.2.12.1.2.1 Escolha do melhor solvente para solubilizar o óleo de babaçu e as emulsões..... 44
4.2.12.1.3 Cálculo do IC_{50}..... 45
4.2.12.2 Atividade sequestradora do radical superóxido gerado no sistema Xantina (X)/Luminol (L)/Xantina Oxidase (XOD) por quimioluminescência..... 46
4.2.13 Ensaios de irritação *in vitro* 47
4.2.13.1 Ensaio de irritação em modelo organotípico - *Hen´s Egg Test on the Choriallantoic Membrane* (HET – CAM)..... 47
4.2.13.2 Ensaio de irritação em modelo celular (*Red Blood Cell System* - RBC) ... 49
4.2.14 Testes *in vivo*..... 50
4.2.14.1 Avaliação da atividade anti-inflamatória - edema em orelhas induzido pelo óleo de cróton..... 50

4.2.14.2 Avaliação da hidratação, pH e oleosidade cutânea..... 52
4.2.14.2.1 Critérios de inclusão e exclusão para seleção de voluntários 52
4.2.14.2.2 Aplicação das formulações 52
4.2.14.2.3 Avaliação do potencial hidratante 54
4.2.14.2.4 Avaliação do valor de pH cutâneo 54
4.2.14.2.5 Avaliação da oleosidade cutânea 54
4.2.15 Análise Estatística 55

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 58
5.1 Determinação do valor de EHL requerido para o óleo de babaçu 58
5.2 Determinação do sistema tensoativo 60
5.3 Obtenção das emulsões pelo diagrama de fases pseudoternário 62
5.4 Influência da ordem de adição no processo de obtenção das emulsões 70
5.5 Influência da temperatura de emulsificação 71
5.6 Influência da velocidade e do tempo de agitação 72
5.7 Determinação da PIT e do ponto de turvação (*Cloud Point*) do tensoativo hidrofílico..... 74
5.8 Aditivação da emulsão 38 com extrato de areca, alcaçuz e portulaca..... 76
5.8.1 Análise macroscópica e centrifugação..... 76
5.9 Estresse térmico..... 78
5.10 Ciclo gela e degela..... 81
5.11 Teste de estabilidade acelerada..... 82
5.11.1 Valor de pH..... 83
5.11.2 Condutividade elétrica..... 84
5.11.3 Índice de refração..... 86
5.11.4 Determinação do tamanho dos glóbulos, índice de polidispersividade, fenômeno de *Ostwald ripening* e taxa de coalescência..... 87
5.12 Avaliação *in vitro* da atividade antioxidante..... 93
5.12.1 Medida da atividade doadora de H^+..... 93
5.12.2 Atividade sequestradora do radical superóxido gerado no sistema Xantina (X)/Luminol (L)/Xantina Oxidase (XOD) por quimioluminescência..... 103
5.13 Ensaios de irritação *in vitro*..... 106
5.13.1 Ensaio de irritação em modelo organotípico – HET – CAM (*Hen´s Egg Test on the Choriallantoic Membrane*)..... 106

5.13.2 Ensaio de irritação em modelo celular (RBC - *Red Blood Cell*)..... 108
5.14 Testes *in vivo*..... 111
5.14.1 Avaliação da atividade anti-inflamatória - edema em orelhas induzido pelo óleo de cróton..... 111
5.14.2 Avaliação do potencial hidratante..... 116
5.14.3 Avaliação do valor de pH cutâneo..... 118
5.14.4 Avaliação da oleosidade cutânea..... 119

6. CONCLUSÕES..... 123

7. REFERÊNCIAS..... 126

APÊNDICES..... 157

ANEXOS 163

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A pele, após intensa exposição ao sol, apresenta sinais imediatos de agressão (hiperemia, ardor e ressecamento) e ao longo do tempo, sofre danos crônicos e permanentes tais como o aparecimento de manchas e rugas, mudanças na textura, comedões, envelhecimento precoce e dermatoses solares (BEITNER; 2003; DAMIANI *et al.*, 2006, NICOLLE *et al.*, 2009). A pele humana possui um sistema de defesa contra as agressões do meio ambiente, porém, a super exposição à radiação ultravioleta (UV) pode ultrapassar a capacidade desse sistema (DE LA ROCHE *et al.*, 2010; MUTHUSAMY; PIVA, 2010), provocando queimaduras solares, reações fotossensibilizantes (INAL; KAHRAMAN, 2000), indução da síntese de metaloproteinases, fotoenvelhecimento, liberação de células inflamatórias e tumores malignos (AFAQ; ADHAMI; MUKHTAR, 2005).

Considerando-se os hábitos da população em geral, observa-se que a maioria das pessoas submete-se de maneira excessiva às radiações solares quase que diariamente e, com isso, a pele perde gradualmente a capacidade de reparo, principalmente com o aumento da idade (GOMES, 1995).

Com a finalidade de proteger a pele dos danos provenientes da exposição solar, existem diversas classes de produtos a serem utilizados antes, durante ou após a essa exposição. Estes produtos são utilizados como fotoprotetores, sequestradores de radicais livres, anti-inflamatórios, anti-idade e minimizam a ardência e desidratação cutânea, por meio da atuação de ativos hidratantes, anti-inflamatórios, cicatrizantes e antioxidantes (DE CAMARGO-JÚNIOR, 2006; BORGES; RANGEL; CORREIA, 2002; KULLAVANIJAYA; LIM, 2005; MARQUELE-OLIVEIRA, 2007).

Os produtos pós-solares atuam amenizando o ardor característico de queimaduras solares e eritemas, promovendo sensação imediata de frescor e suavidade à pele ressecada pelo sol. Nos últimos anos, matérias-primas vegetais são utilizadas com o objetivo de proteger a pele da ação nociva do sol. Muitos produtos, disponíveis comercialmente para uso pós-sol, contêm associações de extratos e óleos vegetais.

Nesta pesquisa, foram desenvolvidas e avaliadas nanoemulsões contendo óleo vegetal (babaçu) e extratos vegetais (obtidos a partir de sementes de areca,

raízes de alcaçuz e folhas de portulaca) quanto à estabilidade físico-química e propriedades biológicas e cosméticas, como potencial antioxidante, anti-irritante, anti-inflamatório, hidratante e influencia na oleosidade e no valor de pH cutâneo.

.

Revisão da Literatura

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 A pele

A pele é um órgão complexo com a função de revestimento corporal, na qual se distingue a camada epidérmica que está sobre a camada dérmica, tecido de sustentação que, por sua vez repousa sobre o panículo adiposo da camada hipodérmica (Figura 1). Possui, juntamente com os anexos cutâneos, funções de proteção mecânica, regulação térmica, permeabilidade seletiva e absorção (NASH; MATTS; ERTEL, 2007).

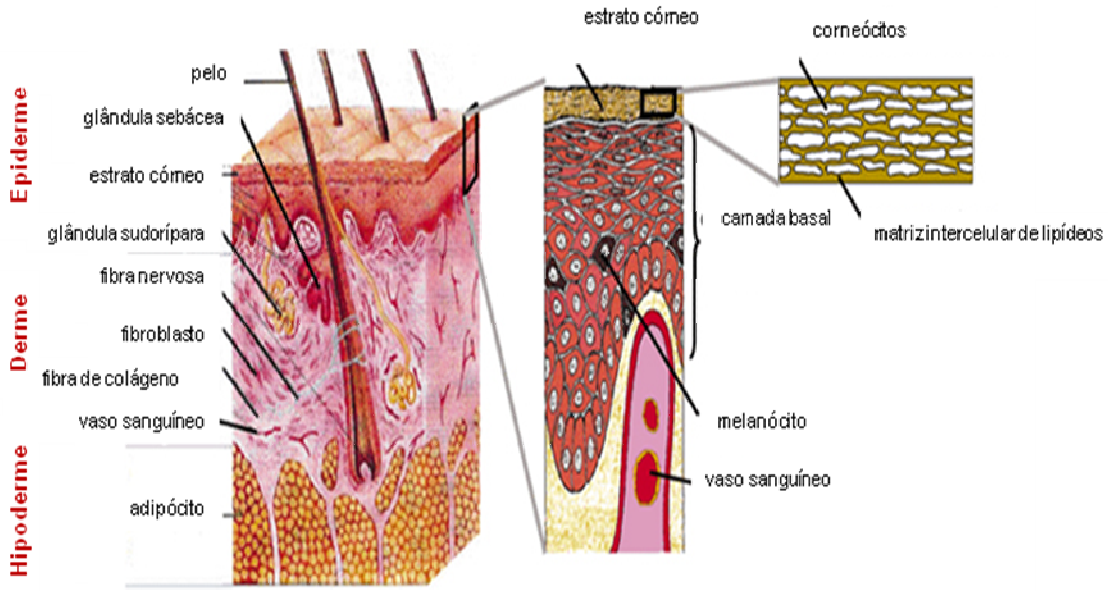

Figura 1: Esquema das camadas da pele (adaptado de ROSAS; SÁNCHEZ, 2002).

A pele é dividida em:

a) Epiderme

A epiderme é formada por três camadas básicas: a mais externa, composta por células queratinizadas (camada córnea); uma intermediária, formada por células viáveis, denominada camada espinhosa; e uma interna (germinativa) que a separa da derme, composta por células geradoras das camadas superiores (DANGELO; FANTINI, 2005; MONTEIRO, 2008).

A epiderme humana não possui vasos sanguíneos e se renova a cada 20 ou 30 dias. À medida que as células se afastam de sua fonte de nutrição, tornam-se

menores e mais achatadas e são preenchidas por uma proteína insolúvel chamada queratina (PEYREFITTE; MARTINI; CHIVOT, 1998).

A epiderme é subdividida em quatro camadas principais:

- ✓ Estrato córneo: camada mais externa da epiderme, formada por queratina. O transporte da queratina até a camada superficial ocorre por meio do processo de queratinização ou corneificação, originando assim, a camada córnea. O estrato córneo tem função protetora e possui permeabilidade seletiva, retendo água; proteínas e eletrólitos e impedindo a entrada de agentes agressores exógenos, de natureza química ou biológica. O controle da secreção sebácea e a regulação das sensações táteis também são de controle desta camada (BENY, 2000; CUCÉ; NETO, 1990; TOLEDO, 2004).
- ✓ Estrato granuloso: apresenta grânulos arredondados de querato-hialina (proteína que auxilia a agregação da queratina em filamentos paralelos). É a camada mais superficial em que as células ainda possuem núcleo (MENON, 2002).
- ✓ Estrato espinhoso: camada formada por cinco a dez camadas de células com citoplasma amplo e desmossomos responsáveis pela grande coesão celular dos epitélios. A camada espinhosa produz substâncias impermeáveis que dificultam a passagem de compostos presentes no interior do nosso corpo, sobretudo a água, para o exterior e da mesma forma, impede a entrada de muitos compostos em nosso corpo (MENON, 2002; MONTEIRO, 2008).
- ✓ Estrato basal (epitélio germinativo): constitui a camada de células mais interna, sendo formada por queratinócitos e melanócitos. A camada germinativa é formada por células com intensa atividade mitótica que promovem a rápida renovação celular, compensando assim, a descamação constante do estrato córneo (MORAIS, 2006; NASH; MATTS; ERTEL, 2007).

b) Derme

Constitui a segunda camada da pele e é formada por tecido conjuntivo (fibras colágenas e elásticas envolvidas por glicoproteinas e proteoglicanos), vasos (sanguíneos, linfáticos), glândulas (sudoríparas, sebáceas) e terminações nervosas (AZULAY, 1999; DANGELO; FANTINI, 2005; RIBEIRO, 2010).

c) Hipoderme (tecido subcutâneo)

A hipoderme é composta por feixes de tecido conjuntivo que envolvem células gordurosas (adipócitos). Sua estrutura fornece proteção aos traumas físicos, além de ser depósito de calorias. O tecido subcutâneo afina e diminui com o envelhecimento (PEYREFITTE; MARTINI; CHIVOT, 1998).

2.2 Fotoenvelhecimento

A pele é a primeira camada de proteção do corpo humano de todos os tipos de agressões, acumulando danos crônicos com o aumento da idade. O sistema reparador endógeno humano é o responsável pela defesa da pele (BARRY, 2002). A radiação UV ao reagir com estruturas celulares promove a formação das espécies reativas de oxigênio (EROs), ocasionando danos profundos no tecido cutâneo. Apesar das defesas antioxidantes serem capazes de inibir a formação das EROs, estas defesas são facilmente saturadas não só pelo estresse oxidativo decorrente da radiação solar, como também por agentes do meio ambiente. Muitas doenças de pele são caracterizadas por uma deficiência na capacidade antioxidante (BAENA, 2003; KAUR; KAPILA; AGRAWAL, 2007).

A radiação UV é dividida em UVC (100-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm) (MERWALD *et al.*, 2005). Estas radiações são importantes do ponto de vista biológico, pois podem causar diversas reações como, por exemplo, o desencadeamento de estresse oxidativo às células, causando uma série de alterações bioquímicas e fisiológicas com mutações e alterações no DNA, lipoperoxidação, foto-oxidação de proteínas e desequilíbrio na produção de enzimas antioxidantes (MUTHUSAMY; PIVA, 2010; SHAATH *et al.*, 2005).

Os efeitos bioquímicos da radiação solar sobre a pele são causados, principalmente pelas radiações UVA e UVB. Por ser mais penetrante, a radiação UVA atinge a derme profundamente, tornando-se o principal responsável pelo fotoenvelhecimento. A radiação UVB, apesar de a penetração cutânea ser menos profunda, pode provocar alterações às fibras de elastina e de colágeno, além de ter ação eritematosa e carcinogênica (HARRIS, 2005; RIBEIRO, 2010).

A primeira alteração induzida pela exposição solar na pele é a inflamação, caracterizada por eritema, edema e calor (MATSUMURA; ANANTHASWAMY, 2004). As EROs promovem ativação de diversos receptores de membrana para mediadores

pró-inflamatórios, tais como o TNF-α (*tumor necrosis factor-alpha*) e interleucinas (IL-1, IL-6). Estas citocinas atuam como mediadores dos mecanismos de lesões celulares e teciduais, de modificações de vias metabólicas e de mensageiros secundários. Ou seja, as EROs atuam na ativação da cascata intracelular de sinalização dos fatores de transcrição tais como, MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), p38, *c-Jun amino terminal kinase* (JNK), *activator protein* 1 (AP-1) e NF-kB (*nuclear factor-kappaB*) (HILDESHEIM; AWWAD; FORNACE, 2004; MUTHUSAMY; PIVA, 2010). Estes fatores de transcrição são importantes na regulação de diversos genes envolvidos na patogenia da inflamação (iNOS - *inducible nitric oxide synthas*e), COX-2 (ciclo-oxigenase-2), na regulação do ciclo celular, proliferação e apoptose (FISCHER *et al.*, 2002; GUARATINI *et al.*, 2009).

Os queratinócitos e fibroblastos da pele são capazes de responder a fatores de crescimento tumoral (TGF-α) e citocinas (IL-1) e TNF-α. A ativação exacerbada de AP-1 induz à transcrição dos genes formadores metaloproteinases da matriz (MMPs). As MMPs são um grupo de enzimas (endopeptidases) responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular e das membranas basais. As MMPs degradam o colágeno intersticial, a fibronectina, a laminina e a proteoglicana, danificando o tecido dérmico (NAVARRO *et al.*, 2006). As alterações dos mediadores inflamatórios associadas com a alteração da expressão dos genes podem promover o fotoenvelhecimento e, principalmente, o câncer de pele (GUARATINI *et al.*, 2009).

Muitas alterações, sistêmicas e localizadas, da pele são resultantes da exposição à radiação UV. Em resposta à exposição solar, a pele tende a se tornar mais ressecada, o que propicia eventos inflamatórios. Na derme, ocorrem os primeiros indícios de perda da capacidade de retenção hídrica e de manutenção do equilíbrio na produção de fibras de colágeno e elastina, responsáveis pela sustentação da pele. Os vasos sanguíneos perdem a capacidade de eliminar toxinas do organismo e também de nutrir e oxigenar as células da epiderme. Dessa forma, a renovação celular fica prejudicada (BAENA, 2003; AHSHAWAT; SARAF; SARAF, 2008; BENNETT *et al.*, 2008).

Os raios solares nocivos aumentam a formação de melanócitos de maneira acelerada, causando manchas senis. Além disso, com o envelhecimento da pele, as células de Langerhans sofrem alterações morfológicas e funcionais. Isso diminui a

capacidade em capturar antígenos, prejudicando a função imune cutânea (GREWE, 2001; MATSUI *et al.*, 2009).

Uma alternativa considerada terapêutica e profilática para a redução dos danos da radiação UV é o uso de antioxidantes por via oral ou tópica (MARQUELE-OLIVEIRA, 2007). Antioxidantes são compostos que podem prevenir a formação descontrolada de EROS ou inibir o mecanismo de reação destas com estruturas biológicas. Incluem enzimas, tais como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutationa peroxidase (GPx) e glutationa redutase (GR) e antioxidantes não-enzimáticos como glutationa (GSH), vitamina C e E (HONG *et al.*, 2009).

Considerando que a proteção da pele fornecida pelos bloqueadores solares não é suficiente contra as EROs e que, a quantidade de antioxidantes endógenos diminui bruscamente com a exposição solar, o uso de formulações à base de antioxidantes parece ser promissora para ampla fotoproteção (DAL'BELO, 2008; DAMIANI *et al.*, 2006).

O sol, banhos de mar ou piscina e agressões externas do meio ambiente ressecam a pele, causando aspereza. Os hidratantes apresentam ampla utilização tanto para ação preventiva (no retardamento do envelhecimento precoce) como também por sua utilidade como coadjuvante da terapêutica dermatológica numa ampla variedade de disfunções cutâneas.

Em meio aos diversos recursos usados para cuidados com a pele, a adição de ativos em formulações cosméticas é um fato bastante frequente, sobretudo quando se trata de produtos oriundos de fontes naturais. Essas matérias-primas, geralmente, possuem vários compostos com propriedades biológicas e podem conter substâncias antioxidantes, cicatrizantes, anti-inflamatórias, hidratantes e refrescantes e serem veiculadas em géis ou emulsões (KAUR; KAPILA; AGRAWAL, 2007).

Desta forma, é preocupação constante da Cosmetologia atenuar o fotoenvelhecimento cutâneo por meio do estudo de substâncias ativas eficazes, oferecidas em produtos cosméticos. A aplicação tópica de ativos pode reduzir os danos oxidativos causados pela radiação UV.

2.3 Óleos vegetais

Os óleos vegetais possuem enorme demanda no mercado mundial de produtos cosméticos devido ao interesse por parte dos consumidores em produtos oriundos de fontes naturais. Tradicionalmente, muitos são utilizados na indústria alimentícia, farmacêutica e cosmética (HETTIARACHCHI *et al.*, 2010).

A indústria cosmética requer óleos que possuam elevada estabilidade contra oxidações, sejam insípido e inodoro. A presença de diferentes componentes químicos em um óleo pode favorecer a presença de inúmeras atividades biológicas dessa matéria-prima assim como a vida útil de uma formulação (AHSHAWAT; SARAF; SARAF, 2008; HETTIARACHCHI *et al.*, 2010).

Muitos óleos vegetais possuem propriedades biológicas para uso tópico como antioxidantes, fotoprotetoras, antimicrobianas e anti-inflamatórias e por isso, são utilizados em tratamentos dermatológicos. Em cosméticos, atenuam linhas de expressão, rugas e mantêm a hidratação da pele, além de garantir resultados efetivos nos tratamentos de fotoenvelhecimento, cicatrizes cirúrgicas e queloides, escaras produzidas pela psoríase, acne ou queimaduras, pele seca e eczemas. Extraídos principalmente das sementes de plantas e frutos, esses óleos aumentam a proteção da pele contra a perda excessiva de líquidos e são menos oclusivos. Além disso, possuem boa penetração cutânea e capacidade de transporte de agentes terapêuticos, podendo também fornecer nutrientes como tocoferóis, carotenoides e ácidos graxos essenciais (BLOISE, 2003; OYEDEJI; OKEKE, 2010).

A constituição lipídica dos óleos vegetais é semelhante; entretanto, a composição centesimal de cada ácido graxo é variável, justificando propriedades determinantes da boa aceitação para o uso tópico dos óleos. Estas matérias-primas diminuem a obstrução dos poros e surgimento de comedões e espinhas em relação aos óleos minerais. Finalmente, possuem outra característica também muito importante: são biodegradáveis, não poluem e nem agridem o meio ambiente (CERIANI *et al.*, 2008; DE CAMARGO, 2008; GIOIELLI, 1998; PEREIRA, N., 2008.).

2.3.1 Óleo de babaçu

Babaçu é o nome genérico dado às palmeiras oleaginosas pertencentes à família Palmaceae e integrantes dos gêneros *Attalea* e *Orbignya*. O segundo gênero inclui espécies predominantemente nativas da região norte do Brasil (Maranhão,

Piauí, Pará e Tocantins), tais como: *Orbignya phalerata* Martins, *Orbignya oleifera*, *Orbignya teixeirana* e *Orbignya microcarpa* Martins. Apesar de *Orbignya phalerata* ser a espécie de maior distribuição, a espécie *Orbignya oleifera* (Figura 2) produz maior quantidade de frutos sendo, portanto, maior a extração de óleo (ANDERSON; BALICK, 1988; TEIXEIRA, 2008).

Figura 2: Fruto do babaçu (PEREIRA, N., 2008).

O babaçu é considerado um dos maiores recursos oleíferos nativos do mundo (DE MAGALHÃES, 2007). O óleo de babaçu possui grande utilidade nas indústrias de alimentos, combustíveis e lubrificantes. A extração deste óleo apresenta, no mínimo cerca de 68,0% de rendimento e é rico em ácido láurico, com concentração acima de 40,0% (ABOISSA, 2010; URIOSTE *et al.*, 2008). Os óleos que possuem esse ácido são muito importantes na indústria por serem resistentes à oxidação não-enzimática e, ao contrário de outros óleos saturados, tem temperatura de fusão baixa e bem definida (MACHADO; CHAVES; ANTONIASSI, 2006).

No Brasil, é uma das principais fontes de ácido láurico, mas a importância cosmetológica deste óleo também se deve à presença de compostos, como os ácidos mirístico, palmítico e oleico (Tabela 1) (SILVA *et al.*, 2000). É emoliente e pode ser utilizado em várias formulações para o cuidado da pele e cabelo. Apresenta vantagem especial sobre outros óleos vegetais, por não se rancificar facilmente (ATHAR; NASSIR, 2005; MACHADO; CHAVES; ANTONIASSI, 2006).

Tabela 1 - Composição lipídica do óleo de babaçu.

Ácidos graxos	**(%)**
Ácido caprílico	4,0-10,0
Ácido cáprico	4,0-12,0
Ácido mirístico	12,0-28,0
Ácido palmítico	4,0-12,0
Ácido láurico	38,0-54,0
Ácido esteárico	1,0-7,0
Ácido oleico	5,0-15,0
Ácido linoléico	<3,0
Ácido linolênico	<1,0
Ácido araquídico	<1,0

Fonte: Catálago Técnico Croda do Brasil (2002).

Vários estudos comprovaram as atividades antitumoral (FORTES *et al.*, 2009; NASCIMENTO *et al.*, 2006; RENNÓ *et al.*, 2008), anti-inflamatória (AMORIM *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2006; SILVA; PARENTE, 2001) e cicatrizante (AMORIM *et al.*, 2006; BALDEZ *et al.*, 2006; BATISTA *et al.*, 2006; DE BRITO FILHO *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2006) do óleo de babaçu.

Na indústria cosmética, o óleo pode ser empregado em cremes faciais, corporais e emulsões de limpeza. Em formulações para o cuidado dos cabelos, o óleo de babaçu é útil, pois o ácido láurico presente auxilia na reposição lipídica e na elasticidade da fibra capilar (CRODA, 2002; LIMA *et al.*, 2008, 2010; SOLER; VITALI; MUTO, 2007; TEIXEIRA, 2005).

O ácido láurico é o principal componente responsável pelas qualidades terapêuticas do babaçu por possuir propriedades antivirais, antifúngicas e bactericidas. O ácido láurico é um componente do sebo humano que revelou atividade bactericida contra ampla gama de bactérias Gram-positivas. Recentemente, foi demonstrado que esse ácido tem potencial antimicrobiano *in vitro* contra bactérias presentes na pele, incluindo *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium acnes,* sendo maior que a ação do peróxido de benzoila (YANG, D. *et al.*, 2009).

Além disso, no teste realizado *in vivo*, o ácido láurico não induziu citotoxicidade nos sebócitos humanos. A aplicação intradérmica ou tópica de ácido láurico mostrou eficácia terapêutica marcante contra o *Propionibacterium acnes*, reduzindo a inflamação causada por essa bactéria (NAKATSUJI *et al.*, 2009; 2010). Os dados obtidos evidenciaram o potencial do uso de ácido láurico como alternativa natural aos tratamentos antiobióticos convencionais da acne vulgar.

Para a veiculação de fármacos, a via de administração tópica oferece vários benefícios, tais como a diminuição de efeitos colaterais sistêmicos. No entanto, o estrato córneo forma uma excelente barreira contra a permeação de fármacos. Neste caso, a permeação de fármacos pode ser melhorada por meio do uso de promotores de absorção (KOLESNIKOV; SÕRITSA, 2008).

Kolesnikov e Sõritsa (2008) comprovaram que, a adição do ácido láurico com propilenoglicol na proporção 1:9, melhorou significativamente a permeação de vários opioides. Esses resultados sugeriram que, o tratamento tópico com ácidos graxos aumenta significativamente a permeabilidade de substâncias na pele.

Souza *et al.* (2011) avaliaram a frequência e as principais formas de uso terapêutico de produtos e subprodutos de babaçu nas comunidades quebradoras de coco no Maranhão. Observaram que, algumas das atividades biológicas dos produtos derivados do babaçu relatado pelas pessoas, já foram confirmadas cientificamente em estudos clínicos. O óleo de babaçu era utilizado por via oral para tratamento de gastrite, na cicatrização de feridas cutâneas e em forma de banhos de assento para o tratamento de vulvovaginites.

De acordo com Silva e Parente (2001), o uso frequente de produtos derivados do babaçu para o tratamento de processos inflamatórios do trato genital feminino pode ser explicado pela ação anti-inflamatória do babaçu. Como demonstração desta atividade, esse grupo de pesquisa isolou um polissacarídeo do mesocarpo do babaçu, que apresentou ação anti-inflamatória. Estes dados contribuíram para a validação do conhecimento popular sobre a utilidade do babaçu para o tratamento de doenças inflamatórias.

Martins *et al.* (2006) realizaram estudos que comprovaram a atividade anti-inflamatória e cicatrizante da espécie *Orbignya phalerata* em camundongos, demonstrando a capacidade dessa planta em aumentar a produção de óxido nítrico, liberação de histamina e do processo de cicatrização.

Nos estudos de Amorim *et al.* (2006), observou-se que o extrato aquoso de *Orbignya phalerata* apresentou atividade anti-inflamatória por uso tópico. Além disso, o extrato contribuiu positivamente para o processo de cicatrização, tanto no nível microscópico quanto no macroscópico das feridas cutâneas em ratos, principalmente no 7º dia, onde a diferença em relação ao controle foi maior.

2.4 Extrato de areca

Areca (*Areca catechu*) (Figura 3) é uma planta de uso medicinal tradicional em muitos países. Pertence à família Arecaceae. Nativa da Malásia, essa palmeira é muito cultivada na índia, Sri Lanka, Tailândia e Filipinas. Seu cultivo nessas regiões é de grande interesse socioeconômico no setor alimentício, fonte de energia elétrica e de combustível, produção de papéis e de cosméticos (CROUCHER; ISLAM, 2003).

Figura 3: *Areca catechu* com infrutescência.
Fonte: http://www.pacsoa.org.au/palms/Areca/catechu.html

A seiva das folhas de areca é utilizada topicamente para pruridos, feridas e queimaduras da pele. Essa seiva também é incorporada na forma de xampus (FASIHUDDIN; AHMAD; HOLDSWORTH, 2003). No entanto, a semente é a parte da planta de maiores estudos por possuir atividade anti-helmíntica, antifúngica, antibacteriana, anti-inflamatória e antioxidante (WETWITAYAKLUNG *et al.*, 2006; YENVIT *et al.*, 2010). O extrato metanólico da semente inibe a produção de elastase e colagenase, enzimas responsáveis pela flacidez e perda de elasticidade da pele

no envelhecimento. Também possui ação anti-hialuronidase, inibe a melanogênese e estimula a proliferação de fibroblastos (ADHIKARI *et al.*, 2008; LEE; CHOI, 1999a, 1999b; LEE *et al.*, 1997, 1999, 2001; LIPO DO BRASIL, 2010), podendo ser utilizado em produtos para pele acneica e anti-idade.

A elastase é uma enzima responsável pela degradação das fibras de elastina, importante na constituição da matriz extracelular cutânea. Lee e Choi (1999a) analisaram *in vitro* e *in vivo* o extrato de areca como ativo anti-idade. Observaram que, o extrato inibia a atividade da elastase de 37,0 a 85,0%, além de aumentar a síntese de colágeno e favorecer a proliferação de fibroblastos a 85,0% em relação ao controle, sendo superior ao ácido ascórbico. O tratamento com o extrato promoveu maior hidratação, elasticidade e redução de rugas.

Em estudo anterior, Lee *et al.* (1999) ao avaliarem 150 plantas com atividade anti-idade por inibição da elastase, observaram que, o extrato de areca possui efeito inibitório significativo dessa enzima e da inflamação cutânea. Os compostos fenólicos presentes no extrato inibiram a atividade da hialunoridase, sugerindo que, o efeito anti-idade deve se à proteção do tecido conjuntivo da pele, ou seja, por proteger as proteínas da matriz extracelular, ativar a reconstrução destas e, indiretamente, melhorar o tônus das paredes capilares. Portanto, sugerem que a aplicação tópica de cosméticos que contém o extrato dessa planta pode ter efeitos benéficos em pele seca ou irradiada pela luz UV.

Ahshawat *et al.* (2007) avaliaram a capacidade de hidratação e viscoelasticidade da pele após aplicação de emulsões contendo extratos etanólicos de sementes de areca e raízes de *Glycyrrhiza glabra*. Os resultados da pesquisa revelaram melhora significativa da hidratação e de propriedades mecânicas da pele e baixo potencial irritativo. Os autores acreditam que isso se deve ao fato do sinergismo dessas plantas em cremes avaliados em relação às atividades anti-inflamatória, antioxidante e fotoprotetora contra a radiação UV.

2.5 Extrato de alcaçuz

O gênero *Glycyrrhiza* consiste de cerca de 30 espécies incluindo *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Glycyrrhiza inflata*, *Glycyrrhiza aspera*, *Glycyrrhiza korshinskyi* e *Glycyrrhiza eurycarpa*. A espécie de alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) (Figura 4), pertencente à família Fabaceae, é uma erva perene nativa da região do

Mediterrâneo. Atualmente, é bastante cultivada na Europa, Oriente Médio e Ásia, pois é utilizada medicinalmente desde 500 a.C (ASL; HOSSEINZADEH, 2008).

Figura 4: *Glycyrrhiza glabra*.
Fonte: http://www.freewebs.com/siddhapapers/Untitled-3.jpg

O extrato de raízes de alcaçuz possui atividade anti-inflamatória, bactericida, anti-alérgica, adstringente, antioxidante e inibidora do processo de melanogênese (ASL; HOSSEINZADEH, 2008; CRONIN; DRAELOS, 2010; KHATTAK; SIMPSON, 2010; ZHANG; YE, 2009), podendo ser utilizado em produtos anti-idade e para pele acneica. Em outros estudos, Gupta *et al.* (2008) relataram que o extrato também possuía atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-negativas e positivas.

O extrato de raízes de alcaçuz possui alta atividade antioxidante devido à presença de vários isoflavonoides, incluindo glabridina e seus derivados (KONOVALOVA; TIKHAZE; LANKIN, 2000). Diversas pesquisas destacam a atividade antioxidante *in vitro* e *in vivo* de extratos das raízes, seja no sistema gastrointestinal (BAFNA; BALARAMAN, 2005), hepatoprotetor (TRIPATHI; SINGH; KAKKAR, 2009), cerebral (SHARIFZADEH *et al.*, 2008) ou tópico (DI MAMBRO; FONSECA, 2005). Esses extratos demonstraram atividade antioxidante contra espécies reativas de oxigênio tais como radicais hidroxila, peroxila e íons superóxido, desempenhando papel importante no tratamento de doenças que envolvem EROs ou em mecanismos relacionados ao fotoenvelhecimento.

O extrato de alcaçuz é utilizado há séculos devido às atividades cosmecêuticas tais como anti-inflamatória e inibidor da melanogênese. Em sua

maioria, os componentes ativos responsáveis por essas propriedades são os flavonoides, pois atuam como quelantes de íons cobre do sítio ativo da tirosinase, inibindo essa enzima (ADHIKARI *et al.*, 2008; DAVIS; CALLENDER, 2010; TADOKORO *et al.*, 2010).

Em cultura de células de melanoma B16, a glabridina, um dos compostos majoritários do extrato de alcaçuz, inibiu a atividade da tirosinase sem afetar a síntese de DNA (RESZCO *et al.*, 2009). Além disso, reduziu a pigmentação induzida por radiação UVB e eritema na pele de porcos após uso tópico, sugerindo que, quando combinado a outros agentes clareadores pode-se obter ótimos resultados clínicos em humanos (EBANKS; WICKETT; BOISSY, 2009).

Apesar da melanina na pele humana atuar como mecanismo de defesa importante contra a luz UV solar, o surgimento de melasma, sardas e manchas senis geram graves problemas estéticos. Por isso, muitas empresas cosméticas buscam encontrar extratos vegetais com propriedades de clareamento cutâneo. Adhikari *et al.* (2008) selecionaram cinquenta e dois extratos metanólicos (50,0 µg/mL) de plantas utilizadas pela população do sudoeste da Ásia para essa finalidade. Dentre todos, o extrato de alcaçuz demonstrou maior inibição da tirosinase (78,9±7,4%).

No mercado de cosméticos, a empresa Avon utiliza o extrato de alcaçuz na linha Renew para prevenir/combater a hiperpigmentação e o envelhecimento da pele (AVON, 2010).

2.6 Extrato de portulaca

A espécie *Portulaca oleracea* (Portulacaceae) (Figura 5) tem uma distribuição cosmopolita. No Brasil é conhecida como beldroega. É uma herbácea suculenta, com cerca de 30 cm de cumprimento, possui caule cilíndrico com diâmetro entre 2 e 3 mm. Normalmente, a planta é cortada em pequenas partes e suas folhas e sementes são ingeridas para uso medicinal. A planta é rica em ácido alfa-linoleico e beta-caroteno, possui flavonoides, cumarinas e glicosídeos monoterpenos (CHAN *et al.*, 2000; DI STASI; HRUMALIMA, 2002; KUMAR *et al.*, 2008). De acordo com Zhu *et al.* (2010), essa planta é uma importante matéria-prima para a indústria alimentícia e química. Além disso, possui óleos voláteis que podem ter utilidade na produção de inúmeros cosméticos. Na linha Renew, essa planta é utilizada com apelo anti-idade,

ou seja, atua nas linhas de expressão causadas pela contração muscular (AVON, 2010).

Figura 5: *Portulaca oleracea*.
Fonte: http://www.floridafriendlyplants.com/DatabaseImages/PurslaneBigBloomPeach.jpg

Portulaca oleracea possui propriedades anti-alérgica, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, relaxante muscular, anti-irritante e cicatrizante. Tradicionalmente, é utilizada no Oriente para o tratamento de furúnculos, eczemas, feridas, antiséptico, picadas de insetos e de cobras, podendo ser usada topicamente aplicando-a sobre a pele edemaciada (KUMAR *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2009; SHOBEIRI *et al.*, 2009).

Chan *et al.* (2000) avaliaram a atividade analgésica e anti-inflamatória do extrato de *Portulaca oleracea*. O extrato etanólico a 10,0% das partes aéreas (folhas e caule) apresentou significativo efeito anti-inflamatório e analgésico após administração intraperitoneal e tópica em ratos, quando comparado com a droga sintética, diclofenaco de sódio.

Resultados obtidos nos estudos de Rashed, Afifi e Disi (2003) indicaram que o extrato de *Portulaca oleracea* acelerou significativamente o processo de cicatrização de feridas cutâneas de camundongos em relação ao grupo controle. Isso foi confirmado pelo aumento da contração e resistência à tração, provocadas provavelmente pelo aumento da síntese e estabilização das fibras de colágeno na região ferida. Isso justifica pelo menos parcialmente, o uso dessa planta no tratamento de cicatrização de feridas na medicina popular.

Outro grupo de pesquisa também avaliou em cérebros de rato o potencial antioxidante de três alcaloides extraídos de portulaca, oleraceina A, B e E, frente ao radical DPPH$^{\bullet}$ e peróxido de hidrogênio. A atividade antioxidante dos alcaloides foi inferior ao ácido cafeico, mas superior ao ácido ascórbico e α- tocoferol, sendo a oleraceina B mais potente. A oleraceina B, demonstrou maior atividade antioxidante na prevenção da formação de malondialdeido em relação aos outros alcaloides, sendo similar ao ácido cafeico. Esses resultados sugerem o potencial dessa planta na atividade antioxidante (YANG, Z. *et al.*, 2009).

2.7 Nanoemulsões

A área de cosméticos emprega a nanotecnologia nos mais diversos produtos e finalidades como: partículas metálicas para aumento de brilho em maquiagens; nanoemulsões hidratantes; proteção de ativos contra a degradação; liberação de ativos antirrugas em camadas mais profundas da pele; melhora da textura do creme e formação de uma película mais eficiente de protetores solares, como exemplo, o emprego de nanopartículas de dióxido de zinco.

As nanoemulsões podem ser classicamente definidas como dispersão nanométrica de gotículas oleosas em uma fase aquosa, estabilizada por um sistema tensoativo adequado. Apresentam-se como emulsões de aspecto leitoso, reduzido diâmetro de gotícula, frequentemente de tamanho entre 50-200 nm, baixa viscosidade e são transparentes ou translúcidos com intenso reflexo azulado (CALDERÓ; GARCÍA-CELMA; SOLANS, 2011; WANG, L. *et al.*, 2008). Os ativos veiculados encontram-se preferencialmente dispersos e/ou adsorvidos na fase interna da nanoestrutura, sendo esta envolvida por uma camada de tensoativos (GARG; KOKKOLI, 2005; MAESTRO *et al.*, 2008; SPINELLI *et al.*, 2010; TADROS *et al.*, 2004; WANG *et al.*, 2009).

As nanoemulsões, assim como as macroemulsões, são cineticamente estáveis, no entanto, por um período de tempo maior em virtude de uma estabilização estérica, principalmente quando formulada com tensoativos não-iônicos (TADROS *et al.*, 2004; ZANATTA, 2008).

O pequeno tamanho dos glóbulos torna as nanoemulsões resistentes à instabilidade física por floculação, cremeação, sedimentação ou coalescência. Estes sistemas são resistentes à cremeação e sedimentação porque seu movimento

browniano é suficiente para superar a força de separação gravitacional, e à floculação, devido à alta estabilização estérica. A granulometria do sistema também é responsável por prevenir a coalescência devido à deformabilidade dos glóbulos e a espessura da camada interfacial de tensoativos, evitando qualquer diminuição e rompimento do filme dos glóbulos dispersos (NAM *et al.*, 2010; WOOSTER; GOLDING; SANGUANSRI, 2008).

No entanto, o principal processo de instabilidade das nanoemulsões é chamado de *Ostwald ripening*. Com a diminuição do tamanho dos glóbulos, aumenta a solubilidade do óleo, provocando consequentemente, o crescimento de glóbulos maiores em detrimento dos menores. Esse processo ocorre através da migração por difusão do conteúdo lipofílico de glóbulos menores para os maiores pela fase externa hidrofílica da emulsão, causando o chamado "crescimento do glóbulo" (MARUNO, 2009; TAYLOR, 2003; URBINA-VILLALBA *et al.*, 2009).

As nanoemulsões não se formam espontaneamente, sendo necessário fornecimento de energia ao sistema. Podem ser preparadas por métodos que envolvem alta ou baixa energia de emulsificação. Os métodos que utilizam alta energia são baseados na geração de energia mecânica por meio da alta tensão de cisalhamento empregada pelo uso de homogeneizadores de alta pressão, microfluidizadores ou ultrassom (KOURNIATIS *et al.*, 2010; PUGLIA *et al.*, 2010; NUCHUCHUA *et al.*, 2009; SAKULKU *et al.*, 2009).

Em contraste, os métodos de utilização de baixa energia utilizam a inversão espontânea da curvatura do tensoativo para obtenção de glóbulos reduzidos. Essa mudança da curvatura pode ser obtida pela técnica da temperatura de inversão de fases (*Phase Inversion Temperature* - PIT) ou por meio da mudança de parâmetros como valor de pH, concentração de eletrólitos e alteração da fração volumétrica conhecida como inversão de fases da emulsão (*Emulsion Phase Inversion* – EPI) (MAESTRO *et al.*, 2008; SOLÈ *et al.*, 2006).

As nanoemulsões são termodinamicamente instáveis. Suas propriedades dependem não só das condições termodinâmicas (composição, temperatura, pressão), mas também pelo método de preparação e, fundamentalmente, da ordem de adição dos componentes (CHIESA *et al.*, 2008; WANG *et al.*, 2009). Dependendo de método de preparo, diferentes distribuições granulométricas podem ser encontradas, influenciando a estabilidade do sistema (SAJJADI, 2006).

As vantagens do uso das nanoemulsões é que estes sistemas podem ser veiculados nas formas de espumas, *sprays*, líquidos, cremes e são adequados ao uso terapêutico animal e humano. A transparência e fluidez (em concentrações razoáveis de óleo) do sistema bem como a ausência de espessante conferem distribuição uniforme do produto e agradável sensorial à pele. Além disso, o pequeno tamanho dos glóbulos garante maior molhabilidade, espalhabilidade e penetração do produto na pele (BOUCHEMAL *et al.*, 2004; MARUNO, 2009; SONNEVILLE-AUBRUM; SIMMONET; L' ALLORET, 2004; TADROS *et al.*, 2004).

Ao contrário das microemulsões, que exigem alta concentração de tensoativos, normalmente na faixa de 20,0% ou mais, as nanoemulsões podem ser preparadas utilizando concentração inferior, sendo menos irritante ao estrato córneo. Além disso, podem ser usadas para liberar fragrâncias incorporadas aos produtos cosméticos, perfumes sem álcool e aplicadas como substitutas de lipossomas (os quais possuem baixa estabilidade), possibilitando, em certos casos, formar fases lamelares líquido-cristalinas (BOUCHEMAL *et al.*, 2004; SONNEVILLE-AUBRUM; SIMMONET; L' ALLORET, 2004; TADROS *et al.*, 2004; ZHOU *et al.*, 2010).

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo desta pesquisa foi desenvolver nanoemulsões, contendo óleo de babaçu adicionadas ou não de extratos vegetais e, avaliar quanto à estabilidade físico-química e propriedades como potencial antioxidante, anti-irritante, anti-inflamatório, hidratante e influência na oleosidade e no valor de pH cutâneo.

3.2 Objetivos específicos

- Desenvolver nanoemulsões contendo óleo de babaçu;
- Incorporar nessas formulações extratos vegetais;
- Avaliar a estabilidade físico-química das formulações obtidas;
- Avaliar o potencial antioxidante *in vitro* do óleo de babaçu, dos extratos e das formulações obtidas;
- Avaliar o potencial de irritação das nanoemulsões sem e com extratos;
- Avaliar a capacidade anti-inflamatória e de hidratação das formulações obtidas, além da influência destas na oleosidade e no valor de pH cutâneo.

Conclusões

CONCLUSÕES

A composição, ordem de adição dos componentes, temperatura, velocidade e tempo de agitação foram críticos na obtenção das nanoemulsões estáveis contendo óleo de babaçu. Inicialmente, não houve alteração do tamanho e do índice de polidispersividade dos glóbulos da formulação 38 com a adição de 9,0% de extratos. Embora o tamanho dos glóbulos das nanoemulsões 38 e J não se alteraram nos testes de estabilidade preliminar, o tempo prolongado de armazenamento a 45°C, provocou aumento dos mesmos, principalmente da formulação J. O mecanismo de instabilidade dos glóbulos pode ser atribuído aos processos de *Ostwald ripening* e coalescência, sendo o úlltimo provocado pela perda de água, aumento da motilidade cinética dos componentes da formulação e/ou reações de hidrólise.

O potencial antioxidante das formulações deveu-se à adição dos extratos e BHT nas formulações. Apesar de haver diferenças entre os resultados dos testes HET-CAM e RBC, as formulações 38 e J podem ser indicadas para uso cosmético. Além disso, ambas revelaram capacidade de redução de edema cutâneo, características hidratantes e nenhuma influência no valor de pH cutâneo. Relacionando os dados obtidos pelos métodos HET-CAM (vascularização), RBC (citotoxicidade), atividade antioxidante, anti-inflamatória, biometria cutânea e estabilidade das formulações, podemos concluir a viabilidade do uso corporal pós-sol das nanoemulsões contendo óleo de babaçu.

Referências

REFERÊNCIAS

ABOISSA. **Óleo de babaçu refinado**. Disponível em: <http://www.aboissa.com.br/produtos/view/535/oleo_de_babacu_refinado>. Acesso em: 12 dez. 2010.

ADHIKARI, A.; DEVKOTA, H. P.; TAKANO, A.; MASUDA, K.; NAKANE, T.; BASNET, P.; SKALKO-BASNET, N. Screening of nepalese crude drugs traditionally used to treat hyperpigmentation: in vitro tyrosinase inhibition. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 30, n. 5, p. 353–360, 2008.

AFAQ, F.; ADHAMI, V. M.; MUKHTAR, H. Photochemoprevention of ultraviolet B signaling and photocarcinogenesis. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, Amsterdam, v. 571, n. 1-2, p. 153-173, 2005.

AHSHAWAT, M. S.; SARAF, S. Preparation and characterization of herbal creams for improvement of skin viscoelastic properties. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 30, n. 3, p. 183-193, 2008.

AKAMATSU, H.; KOMURA, J.; ASADA, Y. Mechanism of anti-inflammatory action of glycyrrhizin: effect on neutrophil functions including reactive oxygen species generation. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 57, n. 2, p. 119-121, 1991.

ALVES, E. N. Red Blood Cell (RBC) – **Teste de hemólise: uma alternativa ao teste de Draize – Irritação ocular na avaliação do poder tóxico de produtos cosméticos no controle de qualidade**. 2003. 89f. Dissertação (Mestrado). Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. 2003.

AMANI, A.; YORK, P.; CRHYSTYN, H.; CLARK, B. Factors affecting the stability of nanoemulsions - Use of artificial neural networks. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 27, n. 1, p. 27-45, 2010.

AMORIM, E.; MATIAS, J. E. F.; COELHO, J. C. U.; CAMPOS, A. C. L.; STAHLKE JUNIOR, H. J.; TIMI, J. R. F.; ROCHA, L. C. A.; MOREIRA, A. T. R.; RISPOLI, D. Z.; FERREIRA, L. M. Efeito do uso tópico do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização de feridas cutâneas - estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 67-76, 2006.

ANDERSON, A. B.; BALICK, M. J. Taxonomy of the babassu complex (*Orbignya* spp. Palmae). **Systematic Botany**, Kent, v. 13, n. 1, p. 32-50, 1988.

ASHAWAT, M. S.; SHAILENDRA, S.; SWARNLATA, S. Biochemical and histopathological studies of herbal cream against UV radiation induced damage. **Trends in Medical Research**, New York, v. 2, n. 3, p. 135-141, 2007.

ASL, M.; HOSSEINZADEH, H. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. **Phytotherapy Research**, London, v. 22, n. 6, p. 709-724, 2008.

ATHAR, M.; NASIR, S. M. Taxonomic perspective of plant species yielding vegetable oils used in cosmetics and skin care products. **African Journal of Biotechnology**, Nairobi, v. 4, n. 1, p. 36-44, 2005.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 677p.

AVON. **Linha Renew**. Disponível em: <http://avonstyle.files.wordpress.com/2007/08/renew.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2010.

AZEEM, A.; RIZWAN,M.; AHMAD, F.J.; IQBAL, Z.; KHAR, R.K.; AQIL, M.; TALEGAONKAR, S. Nanoemulsion components screening and selection: a technical note. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, Arlington, v.10, n. 1, p. 69-76, 2009.

AZULAY, D. R.; AZULAY, R. D. **Dermatologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 516p.

AZULAY, M.; CUZZI, T.; ARAÚJO-PINHEIRO, J. C.; AZULAY, D. R, BOTTINO-RANGEL, G. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, p. 65-71, 2010.

BABOOTA, S.; SHAKEEL, F.; AHUJA, A.; ALI, J.; SHAFIQ, S. Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. **Acta Pharmaceutica**, Zagreb, v. 57, n. 3, p. 315–332, 2007.

BABY, A. R.; HAROUTIOUNIAN-FILHO, C. A.; SARRUF, F. D.; TAVANTE-JÚNIOR, C. R.; PINTO, C. A. S. O.; ZAGUE, V.; ÁREAS, E. P. G.; KANEKO, T. M.;

VELASCO, M. V. R. Estabilidade e estudo de penetração cutânea *in vitro* da rutina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 233-248, 2008.

BAENA, E. G. **A utilização da corrente galvânica (eletrolifting) no tratamento do envelhecimento facial**. 2003. 97f. Trabalho de conclusão do curso de Fisioterapia (Graduação) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2003.

BAFNA, P. A.; BALARAMAN, R. Anti-ulcer and anti-oxidant activity of Pepticare, a herbomineral formulation. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 12, n. 4, p. 264–270, 2005.

BALDEZ, R. N.; MALAFAIA, O.; CZECZKO, N. G; MARTINS, N. L. P.; FERREIRA, L. M.; RIBAS, C. A. P. M.; SALLES JUNIOR, G.; DEL-CLARO R. P.; SANTOS, L. O. M. **Análise da cicatrização do cólon com uso do extrato aquoso da *Orbignya phalerata* (babaçu) em ratos**. Acta Cirúrgica Brasileira, São Paulo, v. 21, n. 2, 2006.

BALI, V.; ALI, M.; ALI, J. Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, Amsterdam, v. 76, n. 2, p. 410–420, 2010.

BÁRÁNY, E.; LINDBERG, M.; LODÉN, M. Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 195, n. 1-2, p. 189–195, 2000.

BARRY, B. Transdermal drug delivery. In: ALTON, M. E. **Pharmaceutics the science of dosage form design**. London: Churchil Livingstone, 2002, p. 499-533.

BASTOS, E. S. **Estudo da propriedade antiinflamatória de extratos de *Ipomoea pes-caprae* e *Rubus imperialis* através de modelos farmacológicos específicos**. 2006. 45f. Monografia (Graduação) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2006.

BATISTA, C. P.; TORRES, O. J. M.; MATIAS, J. E. F.; MOREIRA, A. T. R.; COLMAN, D.; LIMA, J. H. F.; MACRI, M. M.; RAUEN JUNIOR, R. J.; FERREIRA. L. M.; FREITAS, A. C. T. Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 26-32, 2006.

BEITNER, H. Randomized, placebo-controlled, Double blind on the clinical efficacy of a cream containing 5% α-lipolic acid related to photoageing of facial skin**. British Journal of Dermatology**, Oxford, v. 149, n. 4, p. 841-849, 2003.

BENNETT, M. F.; ROBINSON, M. K.; BARON, E. D.; COOPER, K. D. Skin immune systems and inflammation: protector of the skin or promoter of aging? **The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings**, Cambridge, v. 13, n. 1, p. 15-19, 2008.

BENY, M. G. Fisiologia da pele. **Cosmetic & Toiletries (Ed. Port.)**, São Paulo, v. 12, p. 44-50, 2000.

BLOIS, M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, London, v. 181, p. 1199-1200, 1958.

BLOISE, M. I. Óleos vegetais e especialidades da floresta amazônica. **Cosmetics & Toiletries (Ed. Port.)**, São Paulo, v. 15, n. 5, p. 46-49, 2003.

BORGES, V. L.; RANGEL, I.; CORREIA, M. Fotoproteção. **Cosmetics & Toiletries(Ed. Port.)**, São Paulo, v. 14, n. 6, p. 88-95, 2002.

BORGUINI, R. G. **Avaliação do potencial antioxidante e de algumas características físico-químicas do tomate (**Lycopersicon esculentum**) orgânico em comparação ao convencional**. 2006. 178f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

BOUCHEMAL, K.; BRIANCON, S.; PERRIER, E.; FESSI, H. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimization. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**, Bangalore, v. 280, n. 1-2, p. 241-251, 2004.

BRACONI, F. L.; OLIVEIRA, I. S.; BARONI, M. N. F.; ROCHA-FILHO, P. A. Aplicação cosmética do óleo de canola. In: **Congresso Latino Americano e Ibérico de Químicos Cosméticos**, 1995, São Paulo. Anais Associação Brasileira de Cosmetologia, p. 6-19.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos.** Séries Temáticas. Série Qualidade 1, v. 1, Brasília, DF, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos**. 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia/guia_cosmeticos_final_2.pdf>. Acesso em: 11 jan. 2011.

BROOKS, G.; IDSON, B. Skin lipids. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 13, n. 2, p. 103-113, 1991.

BUDAI, P.; LEHEL, J.; TAVASZI, J.; KORMOS, E. HET-CAM test for determining the possible eye irritancy of pesticides. **Acta Veterinaria Hungarica**, Budapest, v. 58, n. 3, p. 369-377, 2010.

CALDERÓ, G.; GARCÍA-CELMA, M. J.; SOLANS, C. Formation of polymeric nano-emulsions by a low-energy method and their use for nanoparticle preparation. **Journal of Colloid Interface Science**, Orlando, n. 2, v. 352, p. 406-411, 2011.

CANSELL, M. S.; MOUSSAOUI, N.; MANCINI, M. Prostaglandin E2 and interleukin-8 production in human epidermal keratinocytes exposed to marine lipid-based liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 343, n. 1-2, p. 277–280, 2007.

CAO, A., HANTZ, E., TAILLANDIER, E., DEPRAETERE, P., SEILLER, M. Study of emulsions of pharmaceutical interest by light scattering. **Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects**, New York, v. 14, n. 3-4, p. 217-229, 1985.

CAPEK, I. Degradation of kinetically-stable o/w emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 107, n. 2-3, p. 125-155, 2004.

CATÁLOGO TÉCNICO CRODA DO BRASIL “CRODAMAZON”. **Óleos da Amazônia**. Croda do Brasil Ltda. Campinas, jun, 2002.

CATÁLOGO TÉCNICO OXITENO. **Emulsões: aplicações em cremes e loções cosméticas**. Oxiteno. São Bernardo do Campo, dez, 2004.

CAVIN, A.; HOSTETTMANN, K.; DYATMYKO, W.; POTTERAT, O. Antioxidant and lipophilic constituints of *Tinospora crispa*. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 64, n. 5, p. 393-396, 1998.

CERIANI, R.; PAIVA, F. R.; GONÇALVES, C. B.; BATISTA, E. A. C.; MEIRELLES, A. J. Densities and viscosities of vegetable oils of nutritional value. **Journal of Chemical & Engineering Data**, Washington, v. 53, n. 8, p. 846, 1853, 2008.

CHAIYASIT, W.; MCCLEMENTS, D. J.; DECKER, E. A. The relationship between the physicochemical properties of antioxidants and their ability to inhibit lipid oxidation in bulk oil and oil-in-water emulsions**. Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 53, n. 12, p. 4982-4988, 2005.

CHAN, K.; ISLAM, M. W.; KAMIL, M.; RADHAKRISHNAN, R.; ZAKARIA, M. N.; HABIBULLAH, M.; ATTAS, A. The analgesic and anti-inflammatory effects of *Portulaca oleracea* L. subsp. sativa (Haw.) Celak. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 73, n. 3, p. 445-455, 2000.

CHANDRASEKARAN, C. V; DEEPAK, H. B.; THIYAGARAJAN, P.; KATHIRESAN, S.; SANGLI, G. K.; DEEPAK, M.; AGARWAL, A. Dual inhibitory effect of *Glycyrrhiza glabra* (GutGard™) on COX and LOX products. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 18, n. 8, p. 1-7, 2010.

CHIESA, M.; GARGA, J.; KANG, Y. T.; CHENA, G. Thermal conductivity and viscosity of water-in-oil nanoemulsions. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 326, n. 1-2, p. 67–72, 2008.

COMELLES, F.; MEGIAS, V.; SÁNCHEZ, J.; PARBA, J. L.; COLL, J.; BALANGUER, F.; PELEJERO, C. Applications of ternary systems in specific cosmetic formulations. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 11, n. 1, p. 5-19, 1989.

CORRADO, M. C. **Uso do método HET-CAM como modelo alternativo ao teste de irritação da mucosa oral em hamsters na avaliação do potencial tóxico de dentifrícios**. 2007. 68f. Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

COURAGE + KHAZAKA. **Sebumeter® SM810; Corneometer® CM820; Skin pHmeter® PH 900** - Information and operation instruction: Catálogo, 2006.

CRONIN, H.; DRAELOS, Z. D. Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Oxford, v. 9, n. 3, p. 218-225, 2010.

CROUCHER, R.; ISLAM, S. Socio-economic aspects of areca nut use. **Addiction Biology**, Abingdon, v. 7, n. 1, p. 139-46, 2003.

CUCÉ, L. C.; FESTA-NETO, C. **Manual de dermatologia**. 1.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1990. 501p.

CZEPULA, A. I. S. **Desenvolvimento de preparações semi-sólidas contendo extrato de** *Sphagneticola trilobata* **(L.) Pruski (***Acmela brasiliensis***,** *Wedelia peludosa***) (Asteracae) e avaliação da atividade anti-inflamatória tópica *in vivo*.** 2006. 119f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2006.

DA SILVA, J. A. **Desenvolvimento, caracterização e estudo de permeação cutânea de diclofenaco de dietilamônio em sistemas tópicos nanoemulsionados**. 2008. 180f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

DA SILVA, J. A.; DAMASCENO, B. P. G. L.; BORBA, V. F. C.; DO EGITO, E. S. T.; SANTANA, D. P. Uso de diagramas de fase pseudoternários como ferramenta de obtenção de nanoemulsões transdérmicas. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, p. 245-249, 2009.

DA SILVA. M. G.; OLIVEIRA, F. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; DE OLIVEIRA, T. M. L.; DINIZ, M. F. F. M. Investigação do efeito analgésico central e antiinflamatório de *Conocliniopsis prasiifolia* (DC) R.M. King & H. Robinson em roedores. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 24, n. 4, p. 533-537, 2005.

DAI, L., LI, W., HOU, X. Effect of the molecular structure of mixed nonionic surfactants on the temperature of miniemulsion formation. **Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects**, New York, v. 125, n. 1, p. 27-32, 1997.

DAL'BELO, S. E. **Avaliação da eficácia fotoprotetora, penetração cutânea e segurança de formulações cosméticas contendo extratos de chá verde e** *Ginkgo biloba*. 2008. 176f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

DAMIANI, E.; ROSATI, L.; CASTAGNA, R.; CARLONI, P.; GRECI, L. Changes in ultraviolet absorbance and hence in protective efficacy against peroxidation of organic sunscreens after UVA irradiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 82, n. 3, p. 204-213, 2006.

DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia Humana:** Sistêmica e Segmentar. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 671p.

DAVIS, E. C.; CALLENDER, V. D. Postinflammatory hyperpigmentation: A review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, Edgemont, v. 3, n. 7, p. 20-31, 2010.

DAVIS, H. M. Analysis of creams and lotions. In: SENZEL, A. J. **Newburger's manual of cosmetic analysis**. Washington: Association of Official Analytical Chemists, cap.4, 1997, p. 32.

DE ANDRADE, F. F. **Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O/A à base de óleo de andiroba e éster fosfórico**. 2008. 115f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

DE BRITO FILHO S.; MATIAS, J. E. F.; STAHLKE JUNIOR, H. J.; TORRES, O. J. M.; TIMI, J. R. R.; TENÓRIO, S. B.; TÂMBARA, E. M.; CARSTENS, A. G.; CAMPOS, R. V., MYAMOTO, M. Análise da cicatrização na linha alba com uso de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). Estudo controlado em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 76-88, 2006.

DE CAMARGO, M. F. P. **Desenvolvimento de nanoemulsões à base de óleo de maracujá (*Lavandula officinales*) e avaliação da atividade anti-inflamatória**. 2008. 158f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

DE CAMARGO-JUNIOR, F. B. **Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo pantenol e avaliação dos seus efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea**. 2006. 152f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

DE LA ROCHE, H. M.; SEAGROVE, S.; MEHTA, A.; DIVEKAR, P.; CAMPBELL, S.; CURNOW, A. Using natural dietary sources of antioxidants to protect against ultraviolet and visible radiation-induced DNA damage: An investigation of human green tea ingestion. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 101, n. 2, p. 169-163, 2010.

DE MAGALHÃES, G. M. O. **Avaliação do impacto do programa de biocombustíveis na disponibilidade hídrica do cerrado**. 2008. 91f. Dissertação (Mestrado). Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2008.

DE MORAIS, J. M.; DOS SANTOS, O. D. H.; DELICATO, T.; GONÇALVES, R. A.; ROCHA-FILHO, P. A. Physicochemical characterization of canola oil/water nano-emulsions obtained by determination of required HLB number and emulsion phase inversion methods. **Journal of Dispersion Science and Technology**, New York, v. 27, n. 1, p. 109–115, 2006.

DE MORAIS, J. M.; DOS SANTOS, O. D. H.; DELICATO, T.; ROCHA-FILHO, P. A. Characterization and evaluation of eletrolyte influence on canola oil/water nano-emulsion. **Journal of Dispersion Science and Technology**, New York, v. 27, n. 7, p. 1009-1014, 2006.

DE OLIVEIRA, B. R. **Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões com óleos de** *Carapa guianenses* **e** *Copaifera* sp. **e estudo da ação repelente frente a** *Aedes aegypti*. 2008. 108f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

DEBBASCH, C.; EBENHAH, DAMI, N.; VAN DEN BERGHE, M. P. COTTIN, M.; NOHYENEK, G. Eye irritation of low-irritant cosmetic formulations: correlation of in vitro results with clinical data and product composition. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 43, n. 1, p. 155-165, 2005.

DECCACHE, D. S. **Formulação dermocosmética contendo DMAE glicolato e filtros solares**: **desenvolvimento de metodologia analítica, estudo de estabilidade e ensaio de biometria cutânea**. 2006. 152f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

DI MAMBRO, V. M.; FONSECA, M. J. V. Assays of physical stability and antioxidant activity of a topical formulation added with different plant extracts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Oxford, v. 37, n. 2, p. 287–295, 2005.

DI STASI, L. C.; HIRUMA-LIMA, C. A. **Plantas Medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. Editora UNESP. 2. ed. São Paulo, 2002. 592p. Disponível em: <http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/up000036.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2010.

DOS SANTOS, O. D. H.; ROCHA-FILHO, P. A. Influence of surfactant on the thermal behavior of marigold oil emulsions with liquid crystal phases. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, 33, n. 5, p. 543-549, 2007.

EBANKS, J. P.; WICKETT, R. R.; BOISSY, R. E. Mechanisms regulating skin pigmentation: The rise and fall of complexion coloration. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 10, n. 9, p. 4066-4087, 2009.

EE, S. L.; DUAN, X.; LIEW, J.; NGUYEN, D. Droplet size and stability of nano-emulsion produced by the temperature phase inversion method. **Chemical Engineering Science**, Oxford, v. 140, n. 1-3, p. 626-631, 2008.

EHLERS, C.; IVENS, U. I.; MOLLER, M. L.; SENDEROVITZ, T.; SERUP, J. Females have lower skin surface pH that men. A study on the influence of gender, forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface pH. **Skin Research and Technology**, Copenhagen, v. 7, n. 2, p. 90-94, 2001.

ERCISLI, S.; AKBULUT, M.; OZDEMIR, O.; SENGUL, M.; ORHAN, E. Phenolic and antioxidant diversity among persimmon (*Diospyrus kaki* L.) genotypes in Turkey. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, London, v. 59, n. 6, p. 477-482, 2008.

FASIHUDDIN, B.; AHMAD; HOLDSWORTH, D. K. **Medicinal Plants of Sabah, East Malaysia – Part I Pharmaceutical Biology**, 41, n. 5, p. 340–346, 2003.

FERNANDEZ, P.; ANDRÉ, V. RIEGER, J.; KÜNLE, A. Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 251, n. 1-3, p. 53-58, 2004.

FERRARI, M. **Desenvolvimento e avaliação da eficácia fotoprotetora de emulsões múltiplas contendo metoxinamato de etilexila e óleo de andiroba (***Carapa guyanensis***)**. 2002. 142f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

FERRARI, M. **Obtenção e aplicação de emulsões múltiplas contendo óleo de andiroba e copaíba**. 1998. 147f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1998.

FERREIRA, F. S.; BRITO, S. V.; SARAIVA, R. A.; ARARUNA, M. K. A.; MENEZES, I. R. A.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M.; ALMEIDA, W. O.; ALVES, R. R. N.

Topical anti-inflammatory activity of body fat from the lizard *Tupinambis merianae*. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 130, n. 3, p. 514-520, 2010.

FISHER, G. J.; KANG, S.; VARANI, J.; BATA-CSORGO, Z.; WAN, Y.; DATTA, S.; VOORHEES, J. J. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. **Archives of Dermatology**, Chicago, v. 138, n. 11, p. 1462-1470, 2002.

FLORENCE, A. T.; ATWOOD D. **Princípios físico químicos em farmácia**. 3.ed. São Paulo: EDUSP, 2003. 732p.

FORGIARINI, A.; ESQUENA,, J.; GONZ´ALEZ, C.; SOLANS, S. Formation of nanoemulsions by low energy emulsification methods at constant temperature. **Langmuir: The ACS Journal of Surfactants and Colloids**, Washington, v. 17, n. 7, p. 2076-2083, 2001.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; DA SILVA JÚNIOR; GREMIÃO, M. P. D.; DE OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FORTES, T. S.; AZEVEDO, A. P. S.; BARROQUEIRO, E. S.; PINHEIRO, M. T.; GUERRA, R. N. M.; REIS, A. S.; FIALHO, E. M. S.; ASSUNÇÃO, A. K. M.; NASCIMENTO, F. R. F. Desenvolvimento do tumor de Ehrlich em camundongos após incubação *in vitro* com mesocarpo de babaçu. **Revista de Ciências da Saúde**, São Luis, v.11, n. 1, p. 11–18, 2009.

FU, H.; XIE, B.; FAN, G.; MA, S.; ZHU, X.; PAN, S. P. Effect of esterification with fatty acid of b-cryptoxanthin on its thermal stability and antioxidant activity by chemiluminescence method. **Food Chemistry**, Berlin, v. 122, n. 3, p. 602-609, 2010.

GANI, A. S. S.; BASRI, M.; RAHMAN, M. B.; KASSIM, A.; RAHMAN. A. R. N.; SALLEH, A. B.; ISMAIL, Z. Characterization and effect on skin hydration of engkabang-based emulsions. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, Tokyo, v. 74, n. 6, p. 1188-1193, 2010.

GARG, A.; KOKKOLI, E. Characterizing particulate drug-delivery carriers with atomic force microscopy. **Engineering in Medicine and Biology Magazine**, New York, v. 24, n. 1, p. 87-95, 2005.

GIOIELLI, L. A.; PITOMBO, R. N. M.; PINHEIRO, A. M.; BALBO, A. M. T.M. Water relations in freeze-dried powdered shortenings from babassu fat. **Journal of Food Engineering**, London, n. 37, n. 4, p. 411-421, 1998.

GIROTTI, S.; FINI, F.; FERRI, E.; BUDINI, R.; PAIZZI, S.; CANTAGALLI, D. Determination of superoxide dismutase in erythrocytes by a chemiluminescent assay. **Talanta**, Oxford, v. 51, n. 4, p. 685-692, 2000.

GOMES, A. L. Propriedades da camada córnea, ceramidas, alfahidroxi-ácidos e retinoides. In: **XII Congresso Latino Americano e Ibérico de Químicos Cosméticos**, 1995, São Paulo. Anais Associação Brasileira de Cosmetologia, p. 224-231.

GOMIG, F.; PIETROVSKI, E. F.; GUEDES, A.; DALMARCO, E. M.; CALDERARI, M. T.; GUIMARÃES, C. L.; PINHEIRO, R. M.; CABRINI, D. A.; OTUKI, M. F. Topical anti-inflammatory activity of *Serjania erecta* Radlk (Sapindaceae) extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 118, n. 2, p. 220-224, 2008.

GREWE, M. Chronological ageing and photoageing of dendritic cells**. Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 26, n. 7, p. 606-612, 2001.

GRIFFIN, W. C. Classification of surface-active agents by HLB. **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**, Pontiac, v. 1, p. 311-326, 1949.

GUARATINI, T.; CALLEJON, D. R.; PIRES, D. C.; LOPES, J. N. C.; LIMA, L. M.; GIANNELLA NETO, D.; SUSTOVICH, C.; LOPES, N. P. Fotoprotetores derivados de produtos naturais: perspectivas de mercado e interações entre o setor produtivo e centros de pesquisa. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 717-721, 2009.

GÜLÇIN, I.; ELMASTAT, M.; ABOUL-ENEIN, H. Y. Determination of antioxidant and radical scavenging activity of basil (*Ocimum basilicum* L. family Lamiaceae) assayed by different methodologies. **Phytotherapy Research**, London, v. 21, n. 4, p. 354–361, 2007.

GULLAPALLI, R. P.; SHENTH, B. B. Influence of an optimized non ionic emulsifier blend on properties of oil-in-water emulsions. **European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v. 48, n. 3, p. 233-238, 1999.

GUPTA, V. K.; FATIMA, A.; FARIDI, U. Antimicrobial potential of *Glycyrrhiza glabra* roots. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 116, n. 5, p. 377-380, 2008.

HARRIS, M. I. N. C. Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento, 2. ed. São Paulo: SENAC, 2005. 240p.

HETTIARACHCHI, D.; LIU, Y.; FOX, B.; SUNDERLAND, B. Western Australian sandal wood seed oil: new opportunities. **Lipid Technology**, High Wycombe, v. 22, n. 2, p. 27-29, 2010.

HILDESHEIM, J.; AWWAD, R. T.; FORNACE-JÚNIOR, A. J. p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor protects the epidermis against the acute damaging effects of ultraviolet irradiation by blocking apoptosis and inflammatory responses. **Journal of Investigative Dermatology**, New York, v. 122, p. 497-502, 2004.

HOANG, T. K. N.; LA, V. B.; DERIEMAEKER, L.; FINSY, R. Ostwald ripening of alkane in water emulsions stabilized by hexaethylene glycol dodecyl ether. **Langmuir: The ACS Journal of Surfactants and Colloids**, Washington, v. 19, n. 15, p. 6019-6025, 2003.

HONG, Y. K.; WU, H. T.; MA, T.; LIU, W. J.; HE, X. J. Effects of *Glycyrrhiza glabra* polysaccharides on immune and antioxidant activities in high-fat mice. **International Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 45, n. 1, p. 61-64, 2009.

HUANG P. L.; CHI, C. W.; LIU, T. Y. Effects of *Areca catechu* L. containing procyanidins on cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 48, n. 1, p. 306-313, 2010.

HUR, S.; LEE, Y. S.; YOO, H.; YANG, J. H.; KIM, T. Y. Homoisoflavanone inhibits UVB-induced skin inflammation through reduced cyclooxygenase-2 expression and NF-kappaB nuclear localization. **Journal of Dermatological Science**, Amsterdam, v. 59, n. 3, p. 163-169, 2010.

INAL, M. E.; KAHRAMAN. The protective effect of flavonol quercetin against ultraviolet induced oxidative stress in rats. **Toxicology**, Amsterdam, v. 154, n. 1-3, p. 21-29, 2000.

IZQUIERDO, P.; FENG, J.; ESQUENA, J.; TADROS, T. F.; DEDEREN, J. C.; GARCIA, M. J.; AZEMAR, N.; SOLANS, C. The influence of surfactant mixing ratio on nano-emulsion formation by the pit method. **Journal of Colloid and Interface Science**, Orlando, v. 285, n.1, p. 388-394, 2005.

JAFARI, S. M.; HE, Y.; BHANDARI, B. Production of submicron emulsions by ultrasound and microfluidization techniques. **Journal of Food Engineering**, London, v. 82, n. 4, p. 478-488, 2007.

JAIN, J.; FERNANDES, C.; PATRAVALE, V. Formulation development of parenteral phospholipid-based microemulsion of etoposide. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, Arlington, v. 11, n. 2, p. 826-831, 2010.

KANEI, N., TAMURA, Y., KUNIEDA, H. Effect of types of perfume compounds on the Hydrophile–Lipophile Balance temperature. **Journal of Colloid and Interface Science**, Orlando, v. 218, n. 1, p. 13-22, 1999.

KAUR, I. P.; KAPILA, M.; AGRAWAL, R. Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. **Ageing Research Reviews**, Oxford, v. 6, n. 4, p. 271-88, 2007.

KHATTAK, K. F.; SIMPSON, J. Effect of gamma irradiation on the antimicrobial and free radical scavenging activities of *Glycyrrhiza glabra* root. **Radiation Physics and Chemistry**, Oxford, n. 79, p. 507–512, 2010.

KIM, B. J.; KIM, J. H.; KIM, H. P.; HEO, M. Y. Biological screening of 100 plant extracts for cosmetic use (II): anti-oxidative activity and free radical scavenging activity. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 19, n. 6, p. 299–307, 1997.

KONOVALOVA, G. G.; TIKHAZE, A. K.; LANKIN, V. Z. Antioxidant activity of parapharmaceutics containing natural inhibitors of free radical processes. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, New York, v. 130, n. 7, p. 658-660, 2000.

KOURNIATIS, L. R.; SPINELLI, L.; MANSUR, C. R. E.; GONZÁLEZ, G. Nanoemulsões óleo de laranja/água preparadas em homogeneizador de alta pressão. **Química Nov**a, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 295-300, 2010.

KULLAVANIJAYA, P.; LIM, H. W. Photoprotection. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 6, p. 937-958, 2005.

KUMAR, B. S. A.; PRABHAKAR, V.; LAKSHMAN, K.; NANDEESH, R.; SUBRAMANYAM, P.; KHAN, S.; RANGANAYAKALU, D.; KRISHNA, N. V. Pharmacognostical studies of *Portulaca oleracea* Linn. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, São Paulo, v. 18, n. 4, p. 527-531, 2008.

LACHMAN, L.; LIERBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 3. ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, p. 509-1517, 2001.

LAKSHMI, B.; AJITH, T. A.; SHEENA, N.; GUNAPALAN, N.; JANARDHANAN, K. K. Antiperoxidative, anti-inflammatory and antimutagenic activities of ethanol extract of the mycelium of *Ganoderma lucidum* occurring in South India. **Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis**, New York, v. 1, p. 85–97, 2003.

LEANPOLCHAREANCHAI, J.; PITHAYANUKUL, P.; BAVOVADA, R. Anti-necrosis potential of polyphenols against snake venoms. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, London, v. 31, n. 4, p. 556-62, 2009.

LEE, K. K.; CHOI, J. D. The effects of *Areca catechu* L extract on antiinflammation and anti-melanogenesis. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 21, n. 4, p. 275–284, 1999b.

LEE, K. K.; CHOI, J. D. The effects of *Areca catechu* L extract on anti-aging. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 21, n. 4, p. 285–295, 1999a.

LEE, K. K.; CHOY, J. J.; PARK, E. J.; CHOY, J. D. Anti-elastase and anti-hyaluronidase of phenolic substance from *Areca catechu* as a new anti-ageing agent. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 23, n. 6, p. 341-346, 2001.

LEE, K. K.; KIM, J. H.; CHO, J. CHOI, J. D. Inhibitory effects of 150 plant extracts on elastase activity, and their anti-inflammatory effects. **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 21, n. 2, p. 71-82, 1999.

LEE, S. E.; WANG, H. J.; HA, J. S.; JEONG, H. S.; KIM, J. H. Screening of medicinal plant extracts for antioxidant activity. **Life Sciences**, Amsterdam, v. 73, n. 2, p. 167-179, 2003.

LI, C.; MEI, Z.; LIU, Q.; WANG, J.; XU, J.; SUN, D. Formation and properties of paraffin wax submicron emulsions prepared by the emulsion inversion point method. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 356, n. 1-3, p. 71-77, 2010.

LIFSHITZ, I.M.; SLYOZOV, V. V. the kinetics of precipitation from supersaturated solid solutions. **The Journal of Physics and Chemistry of Solids**, New York, v. 19, n. 1-2, p. 35-50, 1961.

LIMA, C. G.; PIANOVSKI, A. R.; VILELA, A. F. G.; SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P.; FERRARI, M. O/W/O Multiple emulsions containing amazon oil: babassu oil (*Orbignya oleifera*). **Journal of Dispersion Science and Technology**, New York, v. 31, n. 5, p. 622-626, 2010.

LIMA, C. G.; VILELA, A. F. G.; DA SILVA, A. A.; PAINNOVSKI, A. R.; SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; DE MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R.; FERRARI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*). **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 3, p. 239-245, 2008.

LIN, C.; HE, G.; DONG, C.; LIU, H.; XIAO, G.; LIU, Y. Effect of oil phase transition on freeze/thaw-induced demulsification of water-in-oil emulsions. **Langmuir: The ACS Journal of Surfactants and Colloids**, Washington, v. 24, n. 10, p. 5291-5298, 2008.

LIPO DO BRASIL. **Catálogo de produtos on-line**. Disponível em: < http://www.lipodobrasil.com.br/LipoBrasil2008.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2010.

LIU, W., SUN, D., LI, C.; LIU, Q., XU, J. Formation and stability of paraffin oil-in-water nano-emulsions prepared by the emulsion inversion point method. **Journal of Colloid and Interface Science**, Orlando, v. 303, n. 2, p. 557-563, 2006.

LUEPKE, N. P. Hen´s egg choriallantoic membrane test for irritation potential. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 23, n. 1, p. 287-291, 1985.

MACHADO, G. C.; CHAVES, J. B. P.; ANTONIASSI, R. Composição em ácidos graxos e caracterização física e química de óleos hidrogenados de coco babaçu. **Revista Ceres**, Viçosa, v. 53, n. 308, p. 463-470, 2006.

MAESTRO, A.; SOLÈ; GONZÁLEZ, C.; SOLANS, C.; GUTIÉRREZ, J. M. Influence of the phase behavior on the properties of ionic nanoemulsions prepared by the phase inversion composition method. **Journal of Colloid and Interface Science**, New York, v. 327, n. 2, p.433-439, 2008.

MAISUTHISAKUL, P.; PONGSAWATMANIT, R.; GORDON, M. H. Antioxidant properties of teaw (Cratoxylum formosum dyer) extract in soybean oil and emulsions. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, Washington, v. 54, n. 7, p. 2719–2725, 2006.

MAKSIMOVIC, Z. In vitro antioxidant activity of ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L., Asteraceae) herb. **Industrial Crops and Products**, Amsterdam, v. 28, n. 3, p. 356-360, 2008.

MAPRIC. **Butilenoglicol**. Disponível em: <http://www.mapric http://www.mapric.com.br/anexos/boletim68_23082007_162244.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2011.

MARQUELE-OLIVEIRA, F. D.; OLIVEIRA, A. R.; BONATO, P. S.; LARA, M. G.; FONSECA, M. J. Propolis extract release evaluation from topical formulations by chemiluminescence and HPLC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Oxford, v. 41, n. 2, p. 461-468, 2006.

MARQUELE-OLIVEIRA, F. **Desenvolvimento de formulações tópicas fotoquimioprotetoras contendo extrato de própolis: estudos de estabilidade, permeação e retenção cutânea *in vitro* e de eficácia *in vitro***. 2007. 155f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

MARSZAL, L. HBL of nonionic surfactants: PIT and EPI methods. In: SCHICK, M. J. Surfactant Science Series, Nonionic Surfactants. **Physical Chemistry**. 1. ed., New York: Marcel Dekker, 1987, p. 493-547.

MARTINS, N. L. P.; MALAFAIA, O.; RIBAS-FILHO, J. M.; HEIBELS, M.; BALDEZ, R. N.; VASCONCELOS, P. R. L.; MOREIRA, H.; MAZZA, M.; NASSIF, P. A. N.; WALLBACH, Z. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 66-75, 2006.

MARUNO, M. **Desenvolvimento de nanoemulsões à base de óleo de gergelim aditivadas de óleo de framboesa para queimaduras da pele**. 2009. 158f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

MARUNO, M.; ROCHA-FILHO, P. A. O/W nanoemulsion after 15 years of preparation: a suitable vehicle for pharmaceutical and cosmetic applications. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v. 31, n. 1, p. 17-22, 2009.

MATSUI, M., S.; HSIA, A.; MILLER, J. D.; HANNEMAN, K.; SCULL, H.; COOPER, K. D.; BARON, E. Non-sunscreen photoprotection: Antioxidants add value to a

sunscreen. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, Cambridge, v. 14, n. 1, p. 56–59, 2009.

MATSUMURA, Y.; ANANTHASWAMY, H. N. Toxic effects ultraviolet radiation on the skin. **Toxicology and Applied Pharmacology**, New York, v. 195, n. 3, p. 298-308, 2004.

MEHLING, A.; KLEBER, M.; HENSEN, H. Comparative studies on the ocular and dermal irritation potential of surfactants. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 45, n. 5, p. 747–758, 2007.

MENON, G. K. New insights into skin structure: scratching the surface. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 54, S1, p. S3-S17, 2002.

MERWALD, H.; KLOSNER, G.; KOKESCH, C.; DER-PETROSSIAN, M.; HÖNIGSMANN, H.; TRAUTINGER, F. UVA-induced oxidative damage and cytotoxicity depend on the mode of exposure. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Lausanne, v. 79, n. 3, p. 197-207, 2005.

MINGHETTI, P.; SOSA, S.; CILURZO, F.; CASIRAGHI, A.; ALBERTI, E.; TUBARO, A.; LOGGIA, R. D.; MONTANARI, L. Evaluation of the topical anti-inflammatory activity of ginger dry extracts from solutions and plasters. **Planta Medica**, New York, v. 73, n. 2, p.1525–1530, 2007.

MONTEIRO, M. S. S. B. **Filtros solares em nanocosméticos: Desenvolvimento e avaliação da segurança e eficácia**. 2008. 164p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

MORAIS, G. G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. 2006. 158f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MORALES, D.; GUTIÉRREZ, J. M.; GARCIA-CELMA, M. J.; SOLANS, Y. C. A study of the relation between bicontinuous microemulsions and oil/water nanoemulsion formation. **Langmuir: The ACS Journal of Surfaces and Colloids**, Washington, v. 19, n. 18, p. 7196-7200, 2003.

MUKHOPADHYAY, M.; PANJA, P. A novel process for extraction of natural sweetener from licorice (*Glycyrrhiza glabra*) roots. **Separation and Purification Technology**, Eindhoven, v. 63, n. 3, 539–545, 2008.

MURAMOTO, K.; GOTO, M.; INOUE, Y.; ISHII, N.; CHIBA, K.; KUBOI, Y.; OMAE, T.; WANG, Y. J.; GUSOVSKY, F.; SHIROTA, H. E6201, a novel kinase inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase-1 and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase kinase-1: in vivo effects on cutaneous inflammatory responses by topical administration. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 335, n. 1, p. 23-31, 2010.

MURILLO, G.; PEREZ, U.; TUR, E.; VINARDELL, M. P.; GARCIA, G.; PASCUAL, J. R. Estúdio comparativo de três variantes del ensayo de la membrana corioalantoidea del huevo de la galina para la evaluación de la irritación ocular. **Revista de Toxicología**, Madrí, v. 20, n. 3, p. 187-192, 2003.

MUTHUSAMY, V.; PIVA, T. J. The UV response of the skin: a review of the MAPK, NFκB and TNFα signal transduction pathways. **Archives of Dermatological Research**, Berlin, v. 32, n. 1, p. 5-17, 2010.

NAIK, G. H.; PRIYADARSINI, K. I.; MOHAN, H. Evaluating the antioxidant activity of different plant extracts and herbal formulations. **Research on Chemical Intermediates**, Amsterdam, v. 31, n. 1–3, p. 145–151, 2005.

NAKATSUJI, T.; KAO, M. C.; FANG, J. Y.; ZOUBOULIS, C. C.; ZHANG. L.; GALLO, R. L.; HUANG, C. M. Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: Its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. **Journal of Investigative Dermatology**, New York, v. 129, n. 10, p. 2480-2488, 2009.

NAKATSUJI, T.; KAO, M. C.; ZHANG, L.; ZOUBOULIS, C. C.; GALLO, R. L; HUANG, C. M. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. **Journal of Investigative Dermatology**, New York, v. 130, n. 4, p. 985-994, 2010.

NAM, Y. S.; KIM, J. W.; SHIM, J.; HAN, S. H.; KIM, H. K. Nanosized emulsions stabilized by semisolid polymer interphase. **Langmuir: The ACS Journal of Surfaces and Colloids**, Washington, v. 26, n. 16, p. 13038–13043, 2010.

NASCIMENTO, F. R. F.; BARROQUEIRO, E. S. B.; AZEVEDO, A. P. S.; LOPES, A. S.; FERREIRA, S. C. P.; SILVA, L. A.; MACIEL, M. C. G.; RODRIGUEZ, D.;

GUERRA, R. N. M. Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 103, n. 1, p. 53-58, 2006.

NASH, J. F.; MATTS, P. J.; ERTEL, K. D. Maintenance of healthy skin: cleansing, moisturization, and ultraviolet protection. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 7–11 2007.

NAVARRO, V. P.; NELSON-FILHO, P.; SILVA, L. A. B.; FREITAS, A. C. Participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**, Marília, v. 35, n. 4, p. 233-38, 2006.

NICOLLE, B.; LEGENDRE, A.; FERRERO, L.; ZASTROW, L. Virtual skin: a behavioral approach helps verification. **IEEE**, p. 7-12, 2009.

NÓBREGA, A. M.; ALVES, E. N.; PRESGRAVE, R. F.; DELGADO, I. F. Avaliação da irritabilidade ocular induzida por ingredientes de cosméticos através do teste de Draize e dos Métodos HET-CAM e RBC. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 6, n. 2, p. 103-120, 2008.

NOUDEH, D.; KHAZAELI, P.; MIRZAEI, S.; SHARIFIFAR, F.; NASROLLAHOSAIANI, S. Determination of the toxicity effect of sorbitan esters surfactants group on biological membrane. **Journal of Biological Sciences**, Bombay, v. 9, n. 5, p. 423-430, 2009.

NUCHUCHUA, O.; SAKULKU, U.; UAWONGYART, N.; PUTTIPIPATKHACHORN, S.; SOOTTITANTAWAT, A.; RUKTANONCHAI, U. In vitro characterization and mosquito (*Aedes aegypti*) repellent activity of essential-oils-loaded. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, Arlington, v. 10, n. 4, p. 1234-1242, 2009.

NUNES, J. R. BOOCK, K. P.; DOS SANTOS, O. D. H.; ROCHA FILHO, P. A. Obtenção, caracterização e estudo da estabilidade física de nanoemulsões à base de óleo de babaçu. **In: 21° Congresso Brasileiro de Cosmetologia**, São Paulo, 2006. Anais. São Paulo, Associação Brasileira de Cosmetologia, 2006. CD.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CORREA, M. A.; CERA, L. F. R.; FORMARIZ, T. P. Microemulsions: structure and application a drug delivery systems. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; Microemulsões I: Fundamentos teóricos da formação do sistema microemulsionado. **Infarma**, Brasília, v. 1, n. 8, p. 73-79, São Paulo, 2001.

OLIVEIRA, I; VALENTÃO, P.; LOPES, R.; ANDRADE, P. B.; BENTO, A., PEREIRA, J. A. Phytochemical characterization and radical scavenging activity of *Portulaca oleraceae* L. leaves and stems. **Microchemical Journal**, New York, v. 92, n. 2, p. 129-134, 2009.

OLIVEIRA, R. B.; COSTA, É. A.; VALADARES, M. C.; CUNHA, L. C. Avaliação das atividades anti-inflamatória e analgésica de extrato de *Synadenium umbellatum*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 2, n. 2, p. 137-139, 2005.

OLVERA-MARTÍNEZ B. I.; CÁZARES-DELGADILLO, J.; CALDERILLA-FAJARDO, S. B., VILLALOBOS-GARCÍA, R.; GANEM-QUINTANAR, A.; QUINTANAR-GUERRERO, D. Preparation of polymeric nanocapsules containing octyl methoxycinnamate by the emulsification-diffusion technique: penetration across the stratum corneum. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 94, n. 7, p. 1552–1559, 2005.

ORAFIDIYA, L. O.; OLADIMEJI, F. A. Determination of the required HLB values of some essential oils. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 237, n. 1-2, p. 241–249, 2002.

OYEDEJI, F. O.; OKEKE, I. E. Comparative analysis of moisturizing creams from vegetable oils and paraffin oil. **Research Journal of Aplied Sciences**, Faisalabad, v. 5, n. 3, p. 157-160, 2010.

PAOLINO, D.; LUCANIA, G.; MARDENTE, D.; ALHAIQUE, F.; FRESTA, M. Ethosomes for skin delivery of ammonium glycyrrhizinate: In vitro percutaneous permeation through human skin and in vivo anti-inflammatory activity on human volunteers. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 106, n. 1-2, p. 99-110, 2005.

PAPE, W. J.; PFANNENBECKER, U.; HOPPE, U. Validation of red blood cell test system as in vitro assay for the rapid screening of irritation potencial of surfactants. **Molecular Toxicology**, New York, v. 1, n. 4, p. 525-536, 1987.

PAPE, W. J.; HOPPE, U. Standardization of an in vitro red blood cell test for evaluating the acute cytotoxic potential of tensides. **Arzneimittelforschung**, Aulendorf, v. 40, n. 4, p. 498-502, 1990.

PEREIRA, G. G. **Obtenção de nanoemulsões O/A à base de óleo de semente de uva e oliva aditivadas de metoxicinamato de octila e estudo do potencial antioxidante e fotoprotetor das emulsões**. 2008. 118f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

PEREIRA, N. P. **Estudo fitoquímico do óleo da semente de [***Camomilla recutita* **(L.) Rauschert] camomila, com avaliação de propriedades físico-químicas, biológicas e funcionais em emulsões**. 2008. 168f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

PEYREFITTE, G.; MARTINI, M. C.; CHIVOT, M. **Cosmetologia Biologia Geral e Biologia da Pele**. 1.ed. São Paulo: Andrei, 1998. 507p.

PIETROVSKI, E. F.; ROSA, K. A.; FACUNDO, V. A.; RIOS, K.; MARQUES, M. C.; SANTOS, A. R. Antinociceptive properties of the ethanolic extract and of the triterpene 3beta,6beta,16beta-trihidroxilup-20(29)-ene obtained from the flowers of Combretum leprosum in mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Tarrytown, v. 83, n. 1, p. 90-99, 2006.

POLIZELLI, M. A.; TELIS, V. R. N.; AMARAL, L. Q.; FEITOSA, E. Formation and characterization of soy bean oil/surfactant/water microemulsions. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, New York, v. 281, n. 1-3, p. 230–236, 2006.

PRONIUK, S.; LIEDERER, B. M.; BALNCHARD, J. Preformulation study of epigallocatechin gallate, a promising antioxidant for topical skin cancer prevention. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 91, n. 1, p. 111-116, 2002.

PUGLIA, C.; RIZZA, L.; DRECHSLER, M.; BONINA, F. Nanoemulsions as vehicles for topical administration of glycyrrhetic acid: Characterization and in vitro and in vivo evaluation. **Drug Delivery**, London, v. 17, n. 3, p, 123-129, 2010.

RACKOVÁ, L.; JANCINOVÁ, V.; PETRÍKOVÁ, M.; DRÁBIKOVÁ, K.; NOSÁL, R.; STEFEK, M.; KOSTÁLOVÁ, D.; PRÓNAYOVÁ, N.; KOVÁCOVÁ, M. Mechanism of anti-inflammatory action of liquorice extract and glycyrrhizin. **Natural Product Research**, London, v. 21, n. 14, p. 1234-1241, 2007.

RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes usados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 755-760, 2006.

RASHED, A. N.; AFIFI, A, F. U.; DISI, A. M. Simple evaluation of the wound healing activity of a crude extract of *Portulaca oleracea* L. (growing in Jordan) in Mus musculus JVI-1. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 88, n. 2-3, p. 131-136, 2003.

RENNÓ, M. N.; BARBOSA, G. M.; ZANCAN, P.; VEIGA, V. F.; ALVIANO, C. S.; SOLA-PENNA, M.; MENEZES, F.; HOLANDINO, C. Crude ethanol extract from babassu (*Orbignya speciosa*): cytotoxicity on tumoral and non-tumoral cell lines. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, p. 467-476, 2008.

RESZKO, A. E.; BERSON, D.; LUPO, M. P. Cosmeceuticals: Practical Applications. **Dermatology Clinical**, Philadelphia, v. 27, n. 4, p. 401–416, 2009.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia aplicada a dermocosmética**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks. 2010. 460p.

ROLAND, I.; PIEL, G.; DELATTRE, L.; EVRARD, B. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 263, n. 1-2, p. 85-94, 2003.

ROSAS, H. R.; SÁNCHEZ, A. J. Vitaminas em los cosméticos. **¿Cómo ves?**, Cidade do México, v. 40, n. 1, p. 10-14, 2002.

ROSSETTI, F. C. **Microemulsões como sistema de liberação cutânea para a zinco ftalocianina tetrassulfonada na terapia fotodinâmica do câncer de pele: Obtenção, caracterização e estudos de permeação e penetração cutânea**. 2006. 104f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

SAEED, I. M.; MORTEZA-SEMNANI, K.; GHOREISHI, M. R. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. **The Journal of Dermatological Treatment**, London, v. 14, n. 3, p. 153-157, 2003.

SAJJADI, S. Effect of mixing protocol on formation of fine emulsions. **Chemical Engineering Science**, Oxford, v. 61, n. 9, p. 3009-3017, 2006.

SAKULKU, U.; NUCHUCHUA, O.; UAWONGYART, N.; PUTTIPIPATKHACHORN, S.; SOOTTITANTAWAT, A.; RUKTANONCHAI, U. Characterization and mosquito repellent activity of citronella oil nanoemulsion. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 372, n. 1-2, p. 105–111, 2009.

SCHOTTELIUS, A. J.; GIESEN, C.; ASADULLAH, K.; FIERRO, I. M.; COLGAN, S. P.; BAUMAN, J.; GUILFORD, W.; PEREZ, H. D.; PARKINSON, J. F. An aspirin-triggered lipoxin A4 stable analog displays a unique topical anti-inflammatory profile. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 169, n. 12, p. 7063-7070, 2002.

SHARIFZADEH , M.; SHAMSA, F.; SHIRAN, S.; KARIMFAR, M. H.; MIRI, A. H.; JALALIZADEH, H.; GHOLIZADEH, S.; SALAR, F.; TABRIZIAN, K. A. Time course analysis of systemic administration of aqueous licorice extract on spatial memory retention in rats. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 74, n. 5, p. 485-490, 2008.

SHOBEIRI, S. F.; SHAREI, S.; HEIDARI, A.; KIANBAKHT, S. *Portulaca oleracea* L. in the treatment of patients with abnormal uterine bleeding: a pilot clinical trial. **Phytotherapy Research**, London, v. 23, n. 10, p. 1411-1414, 2009.

SILVA, B. P.; PARENTE, P. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. **Fitoterapia**, Milano, v. 72, n. 8, p. 887–893, 2001.

SILVA, F. A. M.; BORGES, M. F. M.; FERREIRA, M. A. Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. **Química Nova**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 94-103, 1999.

SILVA, M. F.; SILVA, L. B. L.; ROLIM, P. J.; SANTANA, D. P. Óleo de babaçu: novo adjuvante lipofílico. **Cosmetics & Toiletries**, São Paulo, v. 12, v. 12, p. 65–68, 2000.

SIMOVIC, S.; MILIC-ASKRABIC, J.; VULETA, G.; IBRIC, S.; STUPAR, M. The influence of processing variables on performaced of O/W emulsion gels based on

polymeric emulsifier (Permulen® TR-2NF). **International Journal of Cosmetic Science**, Oxford, v. 21, n. 2, p. 119-125, 1999.

SOLÉ, I.; MAESTRO, A.; PEY, C. M.; GONZÁLEZ, C.; SOLANS, C.; GUTÍERREZ, J. M. Nano-emulsions preparation by low energy methods in an ionic surfactant system. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 288, p. 138–143, 2006.

SOLER, M. P.; VITALI, A. A.; MUTO, E. F. Tecnologia de quebra do coco babaçu (*Orbignya speciosa*). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 27, n. 4, p. 717-722, 2007.

SONNEVILLE-AUBRUN, O.; SIMONNET, J.T.; L'ALLORET, F. Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 108-109, p. 145-149, 2004.

SOUZA, M. H.; MONTEIRO, C. A.; FIGUEREDO, P. M.; NASCIMENTO, F. R.; GUERRA, R. N. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 133, n. 1, p. 1-5, 2011.

SPINELLI, L. S.; MANSUR, C. R. E.; GONZÁLEZ, G.; LUCAS, E. F. Evaluation of process conditions and characterization of particle size and stability of oil in water nanoemulsions. **Colloid Journal**, Voronezh, v. 72, n. 1, p. 56-65, 2010.

TADOKORO, T.; BONTE, F.; ARCHAMBAULT, J. C.; CAUCHARD, J. H.; NEVEU, M.; OZAWA, K.; NOGUCHI, F.; IKEDA, A.; NAGAMATSU, M.; SHINN, S. Whitening efficacy of plant extracts including orchid extracts on Japanese female skin with melasma and lentigo senilis. **The Journal of Dermatology**, London, v. 37, n. 6, p. 522–530, 2010.

TADROS, T. Application of rheology for assessment and predicition of the long-term physical stability of emulsions. **Advances in Colloid and Interfaces Science**, Amsterdam, v. 108-109, p. 227-258, 2004.

TADROS, T. F.; IZQUIERDO, P.; ESQUENA, J.; SOLANS, C. Formation and stability of nanoemulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 108-109, p. 303-318, 2004.

TAYLOR, P. Ostwald ripening in emulsions: estimation of solution thermodinamics of the disperse phase. **Advances in Colloid and Interface Science**, Amsterdam, v. 106, p. 261-285, 2003.

TEIXEIRA, M. A. Babassu - A new approach for an ancient brazilian biomass**.** **Biomass and Bioenergy**, New York, v. 32, n. 9, p. 857– 864, 2008.

TEIXEIRA, M. A. Heat and power demands in babassu palm oil extraction industry in Brazil. **Energy Conversion and Management**, Nottingham, v. 46, n. 13-14, p. 2068-2074, 2005.

TEO, B. S. X.; BASRI, M.; ZAKARIA, M. R. S.; SALLEH, A. B.; RAHMAN, R. N. Z. R. A.; RAHMAN, M. B. A. A potential tocopherol acetate loaded palm oil esters-in-water nanoemulsions for nanocosmeceuticals. **Journal of Nanobiotechnology**, London, v. 4, n. 8, p. 1-11, 2010.

TOLEDO, A. M. F. Pele e anexos. In: MAIO, M. **Tratado de Medicina Estética**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2004, cap 2, p. 19-35.

TREGUIER, J. P.; LO, I.; SEILLER, M.; PUISIEUX, F. Emulsions and water-surfactant-oil diagrams. A system of water-Brijs 92 and 96-oil of vaseline. Effect of surfactant hydrophilicity. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, Zurich, v. 50, n. 12, p. 421-431, 1975.

TRIPATHI, M.; SINGH, B. K.; KAKKAR, P. Glycyrrhizic acid modulates t-BHP induced apoptosis in primary rat hepatocytes. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, v. 47, n. 2, p. 339–347, 2009.

TUBARO, A.; DRI, P.; DEL BELLO, G.; ZILLI, C.; DELLA LOGGIA, R. The croton oil ear test revisited. **Agents and Actions**, Basel, v. 17, n. 3-4, p. 347-349, 1986.

URBINA-VILLALBA, G.; FORGIARINI, A.; RAHNA, K.; LOZSANA, A. Influence of flocculation and coalescence on the evolution of the average radius of an O/W emulsion. Is a linear slope of R^3 vs. t an unmistakable signature of Ostwald ripening? **Physical Chemistry Chemical Physics**, Cambridge, v. 11, n. 47, p. 11184-11195, 2009.

URIOSTE, D.; CASTRO, M. B. A.; BIAGGIO, F. C.; DE CASTRO, H. F. Síntese de padrões cromatográficos e estabelecimento de método para dosagem da composição de ésteres de ácidos graxos presentes no biodiesel a partir do óleo de babaçu. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 407-412, 2008.

USÓN, N.; GARCIA, M. J.; SOLANS, C. Formation of water-in-oil (W/O) nano-emulsions in a water/mixed non-ionic surfactant/oil systems prepared by a low-

energy emulsification method. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, Amsterdam, v. 250, n. 1-3, p. 415-421, 2004.

VIEIRA, R. P. **Desenvolvimento e estudo de eficácia clínica por métodos instrumentais de bases de uso tópico contendo de soja fermentada**. 2008. 175f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

VINARDELL, M. P.; GARCIA, L. The quantitative chorioallantoic membrane test using trypan blue stain to predict the eye irritancy of liquid scintillation cocktails. **Toxicology in Vitro**, New York, v. 14, n. 6, p. 551-556, 2000.

VINARDELL, M. P.; MITJANS, M. The chorioallantoic membrane test as a model to predict the potential human eye irritation induced by commonly used laboratory solvents. **Toxicology in Vitro**, New York, v. 20, n. 6, p.1066-1070, 2006.

VISAVADIYA, N. P.; SONI, B.; DALWADI, N. Evaluation of antioxidant and anti-atherogen properties of *Glycyrrhiza glabra* root using in vitro models. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, London, n. 60, n. 2, p. 135-149, 2009.

WAGNER, C. Theorie der alterung von niederschlagen durch umlosen (Ostwald-reifung). **Zeitschrift fur Elektrochemie**, Weinheim, v. 65, n. 7, p. 581–591, 1961.

WANG, L.; MUTCH, K. J.; EASTOE, J.; HEENAN, R. K.; DONG, J. Nanoemulsions prepared by a two-step low-energy process. **Langmuir: The ACS Journal of Surfactants and Colloids**, Washington, v. 24, n. 12, p. 6092- 6099, 2008.

WANG, L.; TABOR, R.; EASTOE, J.; LI, X.; HEENAN, R. K.; DONG, J. Formation and stability of nanoemulsions with mixed ionic–nonionic surfactants. **Physical Chemistry Chemical Physics**, Cambridge, v. 11, n. 42, p. 9772-9778, 2009.

WANG, X.; JIANG, Y.; WANG, Y. W.; HUANG, M. T.; HO, C. T.; HUANG, Q. Enhancing anti-inflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions. **Food Chemistry**, Berlin, v. 108, n. 2, p. 419-424, 2008.

WARISNOICHAROEN, W., LANSLEY, A. B., LAWRENCE, M. J. Nonionic oil-in-water microemulsions: the effect of oil type on phase behavior. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 198, n. 1, p. 7-27, 2000.

WETWITAYAKLUNG, P.; PHAECHAMUD, T.; LIMMATVAPIRAT, C.; KEOKITICHAI, S. The study of antioxidant capacity in various part of *Areca catechu* L. **Naresuan University Journal**, v. 14, n. 1, p. 1-14, 2006.

WIACEK, A.; CHIBOWESKI, E. Zeta potencial and droplet size of n-tetradecane/ethanol (protein) emulsions. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, Amsterdam, v. 25, n.1, p. 243-256, 2002.

WINSOR, P. A. Hidrotody, solubilization, and related emulsification processes. **The Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions**, London, v. 44, n. 6, p. 376-398, 1948.

WOOSTER, T.J; GOLDING, M; SANGUARNSRI, P. Impact of oil type on nanoemulsions formation and Ostwald ripening stability. **Langmuir: The ACS Journal of Surfactants and Colloids**, Washington, v. 24, n. 22, p. 12758-12765, 2008.

YANG, D.; PORNPATTANANANGKUL, D.; NAKATSUJI, T.; CHAN, M.; CARSON, D.; HUANG, C. M.; ZHANG, L. The antimicrobial activity of liposomal lauric acids against *Propionibacterium acnes*. **Biomaterials**, Oxford, v. 30, n. 30, p. 6035-6040, 2009.

YANG, X. R.; ZHENG, H. Y.; DONG, Y. Y.; WANG, J. B. Assessment of the skin irritation hazard of 5 cosmetics using the shell-less hen's egg test chorioallantoic membrane assay**. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research**, Liaoning, v. 13, n. 29, pp. 5673-5676, 2009.

YANG, Z.; LIU, C.; XIANG, L.; ZHENG, Y. Phenolic alkaloids as a new class of antioxidants in *Portulaca oleracea*. **Phytotherapy Research**, London, v. 23, n. 7, p. 1032–1035, 2009.

YENJIT, P.; ISSARAKRAISILA, M.; INTANA, W.; CHANTRAPROMM, K. Fungicidal activity of compounds extracted from the pericarp of *Areca catechu* against *Colletotrichum gloeosporioides* in vitro and in mango fruit. **Postharvest Biology and Technology**, Amsterdam, v. 55, n. 2, p. 129-132, 2010.

YLMAZ, E.; BORCHERT, H. H. Design of a phytosphingosine-containing, positivelycharged nanoemulsion as a colloidal carrier system for dermal application of ceramides. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v. 60, n. 1, p. 91-98, 2005.

ZANATTA, C. F. **Aplicação do óleo de buriti (*Mauritia fexuosa*) no desenvolvimento de emulsões e estudo da citotoxidade e potencial fotoprotetor em cultivo celular**. 2008. 181f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

ZANIN, S. M. W.; MIGUEL, M. D.; CHIMELLI, M. C.; OLIVEIRA, A. B. Determinação do Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) de óleos de origem vegetal. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 3, n. 1, p. 13-18, 2002.

ZANUSSO-JUNIOR, G.; MELO, J. O.; ROMERO, A. L.; DANTAS, J. A.; CAPARROZ-ASSEF, S. M.; BERSANIAMADO, C. A.; CUMAN, R. K. N. Avaliação da atividade antiinflamatória do coentro (C*oriandrum sativum* L.) em roedores. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Botucatu, v.13, n.1, p.17-23, 2011.

ZHANG, Q.; YE, M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice). **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 1216, n. 11, p. 1954-1969, 2009.

ZHANG, W. M.; LI, B.; HAN, L.; ZHANG, H. D. Antioxidant activities of extracts from areca (*Areca catectu* L.) flower, husk and seed. **African Journal of Biotechnology**, Nairobi, v. 8, n. 9, p. 3887-3892, 2009.

ZHANG, W. M.; LI, B.; HAN, L.; ZHANG, H. D. Antioxidant activities of extracts from areca (*Areca catectu* L.) flower, husk and seed. **African Journal of Biotechnology**, Nairobi, v. 8, n. 16, p. 3887-3892, 2009.

ZHOU, H.; YUE, Y.; LIU, G.; LI, Y. ZHANG, J.; GONG, Q.; YAN, Z.; DUAN, M. Preparation and characterization of a lecithin nanoemulsion as a topical delivery system. **Nano Research Society**, New York, v. 5, n. 1, p. 224–230, 2010.

ZHU, H.; WANG, Y.; LIANG, H.; CHEN, Q.; ZHAO, P.; TAO, J. Identification of *Portulaca oleracea* L. from different sources using GC-MS and FT-IR spectroscopy. **Talanta**, Oxford, v. 81, n. 1-2, p. 129-135, 2010.