

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Desenvolvimento e eficácia clínica de dermocosméticos para a pele acneica
contendo vitamina B3 e derivados de vitamina B6 e zinco**

Jirrah Pedro de Andrade

Ribeirão Preto
2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Desenvolvimento e eficácia clínica de dermocosméticos para a pele acneica
contendo vitamina B3 e derivados de vitamina B6 e zinco**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientado(a): Jirrah Pedro de Andrade

Orientador(a): Prof^a Dra. Patrícia M. B. G. Maia
Campos

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 03/12/2013. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2013

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ivan e Marilourdes,
e minha irmã Jalousie, pelo amor e incentivo

À Professora Doutora Rosa Domingues Ribeiro

AGRADECIMENTOS

Ao Flávio Henrique Sant'ana Costa pelo companheirismo, empenho e enorme ajuda.

À Mariana Barbieri Alvarez Demets pela amizade e grande ajuda em todos os momentos.

À Daiane Garcia Mercúrio e Tais Aleriana Lucon Wagemaker pela amizade e grande colaboração.

Às pós-graduandas Lidiane Advíncula e Raquel Teixeira, pelo grande companheirismo.

A todos do Laboratório de Tecnologia de Cosméticos, que contribuíram com meu trabalho.

Ao Dr. João Carlos Simão, pela colaboração.

Ao Professor Luís Alexandre Pedro de Freitas, ao Rodrigo Molina e à Áurea Lanchote.

À Professora Maria José Vieira Fonseca.

A todas as voluntárias que participaram desse estudo, pois sem elas esse trabalho não seria possível.

Às empresas do segmento cosmético que gentilmente forneceram matérias-primas utilizadas neste trabalho.

À Idalina, Joyce e toda a equipe da EVIC.

À Universidade de Franca e a todos os professores que contribuíram com a minha formação.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto pela oportunidade.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de mestrado e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

A todos que de certa forma contribuíram com meu trabalho.

À minha orientadora Professora Doutora Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos pela oportunidade da realização deste mestrado.

RESUMO

ANDRADE, J. P. **Desenvolvimento e eficácia clínica de dermocosméticos para a pele acneica contendo vitamina B3 e derivados de vitamina B6 e zinco.** 2013. 142f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

A acne é uma doença de pele com alta prevalência e seu tratamento é importante para evitar lesões cutâneas permanentes ou o agravamento de transtornos psicológicos provenientes do abalo à autoestima. Dessa forma, o desenvolvimento de formulações dermocosméticas eficazes que possam melhorar as condições desse tipo de pele é de grande valia. Dentre os ativos com potenciais benefícios para o controle de alguns dos principais fatores causadores da acne, estão a vitamina B3, um derivado de vitamina B6 e o PCA zinco. Assim o objetivo deste estudo foi o desenvolvimento de formulações dermocosméticas para a pele acneica contendo vitamina B3, derivado lipossolúvel de vitamina B6 e PCA zinco bem como a avaliação da estabilidade e eficácia clínica dessas formulações. Para tal, foram desenvolvidas diferentes formulações, as quais, em um primeiro momento, foram avaliadas quanto à estabilidade frente à adição do ingrediente ativo *Zinc PCA*. Após esta etapa, os demais ingredientes ativos foram adicionados e as formulações foram submetidas a testes preliminares de estabilidade e ao estudo da estabilidade física por determinação do comportamento reológico. A formulação mais estável foi avaliada quanto à compatibilidade cutânea e também em relação à comedogenicidade do veículo. A formulação composta pelos ingredientes ativos foi avaliada, ainda, quanto as suas características sensoriais e eficácia clínica. Os estudos de eficácia foram realizados por meio de métodos objetivos e subjetivos, após seis semanas do uso da formulação. Os métodos objetivos consistiram no uso de metodologias *in vivo*, não invasivas (métodos biofísicos e de imagem), sendo avaliados parâmetros relacionados à hidratação, função barreira, conteúdo lipídico, pH cutâneo, contagem de porfirinas, de microcomedões e de lesões inflamatórias. Em relação aos métodos subjetivos, foi realizada a percepção da eficácia por meio de um questionário para a comparação da pele antes e após o tratamento. Os resultados mostraram que, de todas as formulações desenvolvidas, apenas uma mostrou-se estável frente aos testes de estabilidade realizados. A formulação (veículo e adicionada de ingredientes ativos) apresentou compatibilidade cutânea considerada como “muito boa”, de acordo com o teste realizado, e o veículo sem potencial comedogênico. Na avaliação sensorial as frequências obtidas para os parâmetros considerados como ruins foram baixas, indicando que o sensorial da formulação mostrou-se adequado para as finalidades propostas. No estudo de eficácia clínica, a formulação não alterou a hidratação e a função barreira da pele e mostrou-se eficaz na redução da contagem de porfirinas e das lesões inflamatórias ($p < 0,05$). A avaliação clínica por métodos subjetivos mostrou a eficácia da formulação quanto à melhora da acne inflamatória, oleosidade da pele, hidratação e maciez. Por fim, os resultados obtidos mostraram que a formulação desenvolvida é eficaz e compatível com a pele, bem como a importância da pesquisa e desenvolvimento para a obtenção de formulações estáveis, seguras, eficazes e com sensorial adequado.

Palavras-chave: Acne; Eficácia clínica; Vitamina B3; Derivado de vitamina B6; PCA de zinco.

ABSTRACT

ANDRADE, J. P. **Development and clinical efficacy of cosmetics for acneic skin with vitamin B3 and derivatives of vitamin B6 and zinc.** 2013. 142f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

Acne is a skin disease with high prevalence and its treatment is important to prevent permanent skin lesions or the aggravation of psychological disorders due to self-esteem shaken. This way, the development of effective dermocosmetic formulations, that can improve the conditions of this skin type, is very important. Vitamin B3, a vitamin B6 derivative and zinc PCA are among the active ingredients which present potential benefits in the controlling of some pathogenic factors of acne. Thus, the aim of this research was to develop cosmetic formulations for acneic skin containing vitamin B3, vitamin B6 lipophilic derivative and zinc PCA, as well as the evaluation of stability and clinical efficacy. For this purpose, were developed different formulations which, at first, were evaluated in terms of stability face to zinc PCA addition. After this, the others active ingredients were added and the formulations were submitted to preliminary tests of stability and physical stability studies by rheological behavior determination. The most stable formulation was subject to skin compatibility evaluation and vehicle comedogenicity. The formulation with the active ingredients was also evaluated regarding their sensorial characteristics and clinical efficacy. Efficacy studies were performed by means of objective and subjective methods, after a six-week-period of use of the formulation. The objective methods consisted in non-invasive *in vivo* methodologies (biophysical techniques and image analysis) where were evaluated hydration, barrier function, lipid content, skin pH and the counting of porphyrins, microcomedones and inflammatories lesions. In relation to subjective methods, was performed the efficacy perception using a questionnaire in order to compare the skin before and after the treatment. The results showed that among the formulations developed, only one kept stable after the stability tests. The formulations were considered as "very good" on skin compatibility test and showed no comedogenic potential. In sensorial evaluation, frequencies obtained for the parameters considered bad were low, which indicate the sensorial of the formulation was adequate for the purposes. In clinical efficacy study, the formulation under study did not alter the parameters related to hydration and skin barrier function and was effective in reducing the counting of porphyrins and inflammatories lesions ($p < 0,05$). Clinical evaluation by subjective methods showed the formulation effectiveness regarding the improvement of inflammatory acne, skin oiliness, hydration and softness. Finally, the results obtained showed the formulation developed is effective and compatible with the skin and, besides the importance of research and development for obtaining stable, safe and effective formulations with suitable sensorial.

Keywords: Acne; Clinical efficacy; Vitamin B3; Vitamin B6 derivative; Zinc PCA.

1. Introdução

As inovações e avanços tecnológicos na área da saúde tem levado a forte interação entre as áreas de alimentos, medicamentos e cosméticos, visando à obtenção de produtos multifuncionais, efetivos e seguros bem como o desenvolvimento de métodos de avaliação que possibilitem a comprovação dos efeitos propostos para tais produtos.

Os “cosmecêuticos” e “nutracêuticos” que representam uma categoria intermediária de produtos entre os medicamentos e cosméticos e alimentos e medicamentos, respectivamente, vem sendo uma forte tendência em produtos para diferentes finalidades. O termo cosmecêutico vem sendo aplicado na área médica se referindo aos cosméticos funcionais ou os chamados dermocosméticos.

Apesar da forte tendência na busca de produtos para prevenir, retardar e tratar o envelhecimento com o uso dos chamados “cosmecêuticos” há uma grande demanda por produtos que possam atuar na melhoria de diferentes alterações cutâneas nem sempre decorrentes do envelhecimento, como é o caso da pele acneica.

Considerando a importância dos cuidados específicos que a pele acneica necessita, o desenvolvimento de formulações que melhorem as condições deste tipo de pele tem sido um desafio, principalmente para a obtenção de produtos estáveis, seguros e eficazes.

A acne é a doença de pele com maior prevalência e, embora muitos tratamentos tenham sido utilizados, os mesmos podem ser agressivos ou trazerem efeitos inconvenientes, sendo importante outras propostas de ingredientes ativos para seu tratamento e que tragam mais conforto para o paciente.

Diante do exposto, os ingredientes ativos que possuem potencial para serem utilizados em formulações para este tipo de pele são a vitamina B3, um derivado lipossolúvel da vitamina B6 e o PCA de zinco, os quais podem atuar na melhoria da hidratação, na proteção da barreira da pele, na redução da quantidade de sebo e na redução da inflamação.

Além disso, devem ser levados em consideração os ingredientes que irão compor veículo da formulação, uma vez que a utilização de formulações oclusivas e com sensorial inadequado pode interferir no desempenho e segurança do produto e, ainda, dificultar a adesão ao tratamento.

Assim, o desenvolvimento de uma formulação para a pele acneica que contemple diversos mecanismos de ação, para que sejam capazes de atuar nos principais fatores patogênicos da acne, que não prejudiquem ou até mesmo melhorem as condições gerais da pele, sendo uma alternativa a tratamentos mais agressivos e que levam a efeitos indesejados, é de fundamental importância, bem como a sua comprovação de eficácia clínica.

3. Objetivo

O objetivo do presente estudo foi o desenvolvimento de formulações dermocosméticas para a pele acneica contendo vitamina B3, derivado lipossolúvel de vitamina B6 e PCA de zinco bem como a avaliação da estabilidade e eficácia clínica dessas formulações.

8. Conclusão

Nas condições experimentais desse trabalho, foi possível concluir que:

- Nas etapas de desenvolvimento e estabilidade, somente as formulações F11a e F11b apresentaram-se estáveis frente à centrifugação e aos testes preliminares de estabilidade;
- No teste de estabilidade física por determinação do comportamento reológico as formulações F11a e F11b foram consideradas estáveis, uma vez que, os resultados obtidos frente aos parâmetros analisados não apresentaram incoerências nas curvas de fluxo e nas variáveis reológicas.
- As formulações apresentaram compatibilidade cutânea considerada como “muito boa”, de acordo com o teste realizado, e sem potencial comedogênico;
- Na avaliação sensorial, as frequências obtidas para os parâmetros considerados como ruins foram baixas, indicando que o sensorial da formulação mostrou-se adequado para as finalidades propostas;
- No estudo de eficácia clínica, a formulação mostrou-se eficaz na redução de porfirinas e na redução da contagem das lesões inflamatórias acneicas sem comprometer a hidratação e a função barreira da pele.
- A avaliação clínica por métodos subjetivos mostrou a eficácia da formulação quanto à melhora da acne inflamatória, oleosidade da pele, bem como hidratação e maciez.

Os resultados obtidos mostraram a importância da seleção adequada de matérias-primas na etapa de pesquisa e desenvolvimento para a elaboração e obtenção de formulações estáveis, seguras, eficazes e com sensorial adequado para formulações cosméticas.

O produto desenvolvido atingiu às finalidades propostas, uma vez que apresentou eficácia clínica na redução da acne sem causar desconfortos, ou seja, os voluntários não apresentaram efeitos indesejáveis. Além disso, o tratamento da pele acneica com produtos com comprovada eficácia e compatibilidade cutânea é fundamental, considerando o incômodo causado por este tipo de pele, também pelo seu caráter inestético.

9. Referências

ADAMS, J.; WILLIAMS, A.; LANCASTER, B.; FOLEY, M. Advantages and uses of check-all-that-apply response compared to traditional scaling of attributes for salty snacks. *In.*: **7th Pangborn Sensory Science Symposium**. Minneapolis, USA, 2007.

AKIYAMA, E.; YAMAMOTO, T.; YAGO, Y.; HOTTA, H.; IHARA, T.; KITSUKI, T. Thickening properties and emulsification mechanisms of new derivatives of polysaccharide in aqueous solution 2. The effect of the substitution ratio of hydrophobic/hydrophilic moieties. **J Colloid Interface Sci.** v.15, n.311, p.438-446, 2005.

AQUALON. Natrosol®Hidroxyethylcellulose – A non ionic water soluble polymer. 1999. Disponível em: <http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/AAFI/PRO-250-11G_Natrosol11G.pdf>. Acesso em: 4 ago. 2012.

ANGELOVA-FISCHER, I.; Fernandez, I. M.; Donnadiou, M., Bulfone-Paus, S; Zillikens, D.; Fischer, T. W.; Soumelis, V. Injury to the Stratum Corneum Induces In Vivo Expression of Human Thymic Stromal Lymphopoietin in the Epidermis. **J Invest Dermatol.** v. 130, p. 2505–2507, 2010.

ARANCIBIA, C.; JUBLOT, L.; COSTELL, E.; BAYARRI, S. Flavor release and sensory characteristics of o/w emulsions. Influence of composition, microstructure and rheological behavior. **Food Res Int.** v. 44 i. 6, p. 1632 – 1641. 2011.

AYER, J.; BURROWS, N. Acne: more than skin deep. **Postgrad Med J**, v. 82, n. 970, p. 500-506, 2006.

BAE, Y. S.; HILL, N. D.; BIBI, Y.; DREIHER, J.; COHEN, A. D. Innovative uses for zinc in dermatology. **Dermatol Clin**, v. 28, n. 3, p. 587-97, 2010.

BAKIBIN, B.; AZIN, A.; SHIMA, Y.; HEJAZI, S. Evaluation of Efficacy of Intense Pulsed Light (IPL) System in the Treatment of Facial Acne Vulgaris: Comparison of Different Pulse Durations; A Pilot Study. **J Lasers Med Sci.** V. 2 N. 2 p. 67-72. 2011.

BARNES, H. A.; HUTTON, J. F.; WALTERS, K. **An introduction to Rheology**. San Diego: Elsevier, 1993.

BARRATT, H.; HAMILTON, F.; CAR, J.; LYONS, C.; LAYTON, A.; MAJEED, A. Outcome measures in acne vulgaris: systematic review. **Br J Dermatol**, v.160, n. 1, p.132-6, 2009.

BERARDESCA, E.; European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products (EEMCO). EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. **Skin Res Technol**, v. 3, p. 126–132, 1997.

BIEDROŃ, R.; CISZEK, M.; TOKARCZYK, M.; BOBEK, M.; KURNYTA, M.; SŁOMINSKA, E. M.; SMOLEŃSKI, R. T.; MARCINKIEWICZ, J. 1-Methylnicotinamide and nicotinamide: two related anti-inflammatory agents that differentially affect the functions of activated macrophages. **Arch Immunol Ther Exp (Warsz)**, v. 56, n. 2, p. 127-34, 2008.

BORELLI, C.; MERK, K.; SCHALLER, M.; JACOB, K.; VOGESER, M.; WEINDL, G.; BERGER, U.; PLEWIG, G. In vivo porphyrin production by P. acnes in untreated acne

patients and its modulation by acne treatment. **Acta Derm Venereol.** v. 86, n.4, p.316-9, 2006.

BRASIL. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para avaliação de estabilidade de produtos cosméticos.** Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRUMMER, R. **Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions.** Springer – Verlag-Berlin Heidelberg: Berlin, 2006.

BYRNE, A. J. Bioengineering and subjective approaches to the clinical evaluation of dry skin. **Int J Cosmet Sci.** v. 32, p.410-421. 2010.

CALZAVARA-PINTON, P.; LONGO, C.; VENTURINI, M.; SALA, R.; PELLACANI, G. Reflectance confocal microscopy for in vivo skin imaging. **Photochem Photobiol.**, v. 84, n. 6, p.1421-1430, 2008.

CASETTI, F.; WÖLFLE, U.; GEHRING, W.; SCHEMPP, C. M. Dermocosmetics for dry skin: a new role for botanical extracts. **Skin Pharmacol Physiol.** V. 24, n.6, p. 289-93, 2011.

CHABBRA, R. P. **Non-Newtonian Fluids: An Introduction.** Rheology of complex fluids. Springer – Verlag-Berlin Heidelberg: Berlin, 2010.

CHENG, Y.; DONG, Y.; DONG, M.; WANG, C.; SUN, Y.; SU, N.; LIU, J.; ZHENG H.; YANG, X.; LI, J.; ANDREAS, S.; ROHR, M.; LIU, W. Moisturizing and antisebum effect of cosmetic application on facial skin. **J Cosmet Dermatol.** v.6, n.3, p.172-177, 2007.

CHIARI, B. G.; ALMEIDA, M. G. J.; CORREA, A. M.; ISAAC, V. L. B. Cosmetic's quality control. **Latest Research into Quality Control**, Dr. Isin Akyar (Ed.), 2012.

CHU, M.; KOLLIAS, N; LUEDTKE, M. A. Confocal Scanning Laser Microscopy: Applications for Imaging Dynamic Processes in Skin In Vivo. *In.*: **Laser Scanning, Theory and Applications.** In Tech, 2011. Disponível em: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/15798/InTechConfocal_scanning_laser_microscopy_applications_for_imaging_dynamic_processes_In_skin_in_vivo.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2012.

COLIPA. **Guidelines for the evaluation of the efficacy of cosmetic products**, 2008. Disponível em: < <https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/guidelines.html?view=item&id=23>>. Acesso em: 02 set. 2013.

COLLIER, A. P.; FREEMAN, S. R.; DELLAVALLE, R. P. Acne Vulgaris. *In*: WILLIAMS, H. **Evidence-Based Dermatology**, 2 Ed., Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, 2009.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - Resolução 196/96 do Ministério da Saúde. Diário Oficial, 16/10/1996.

CRESPO, J.E.; PARRES, F; PEYDRO, M. A.; NVARRO,R. Study of rheological, thermal, and mechanical behavior of reprocessed polyamide 6. **Polym Eng Sci.** v. 53, n.679–688, 2013.

- CROSS, M. M. Rheology of non-Newtonian fluids: a new flow equation for pseudoplastic systems. **J. Colloid Sci.** v. 20, n. 5, p. 417-437, 1965.
- DAL'BELO, S. E.; GASPAR, L. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Moisturizing effect of cosmetic formulations containing Aloe vera extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. **Skin Res Technol**, v. 12, 2006.
- DEGITZ, K.; PLACZEK, M.; BORELLI, C.; PLEWIG, G. Pathophysiology of acne. **JDDG**, v. 5, p. 316–323, 2007.
- DOBREV, H. Clinical and instrumental study of the efficacy of a new sebum control cream. **J Cosmet Dermatol**, v. 6, n. 2, p.113-118, 2007.
- DOBREV, H. Fluorescence Diagnostic imaging in patients with acne. **Photodermatol Photoimmunol Photomed.** v.26, n. 6, p. 285-289, 2010.
- DRAELOS, Z. D. Cosmetic in Acne and Rosacea. **Semin Cutan Med Surg.** v. 20, n. 3, p.209-214, 2001.
- DUARTE, Cláudia Margarida Gouveia. Caracterização Químico-Física de Novos Polímeros Estabilizantes para Formulações da Indústria de Cosméticos. 2011. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de Coimbra, 2011. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/17545>>. Acesso em: 05 nov. 2012.
- EHLERS, C.; IVENS, U. I.; MOLLER, M. L.; SENDEROVITZ, T.; SERUP, J. Comparison of two Ph meters used for skin surface pH measurement: the pH meter pH900 from Courage & Khazaka versus the pH meter 1140 from Mettler Toledo. **Skin Res Technol**, v, 7, n. 2, p. 84-89, 2001.
- FELDMANN, R. J.; MAIBACH, H.I. Absorption of some organic compounds through the skin in man. **J Invest Dermatol.** v. 54, p. 399-404, 1970.
- FLUHR, J. W.; BÖSCH, B.; GLOOR, M.; HÖFFLER, U. In-vitro and in-vivo efficacy of zinc acetate against propionibacteria alone and in combination with erythromycin. **Zentralbl Bakteriol.** v, 289, p.4, p.445-456, 1999.
- FLUHR, J. W. Practical Aspects of Cosmetic Testing: How to Set up a Scientific Study in Skin Physiology. Springer: Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
- FRITSCH, P.; BURGDOR, W. F.; MURPHY, G.; RING, J. Skin disease in Europe. **Eur J Dermatol.** v. 19, n.5, p. 530-537, 2009.
- FURUICHI, M.; MAKINO, T.; MATSUNAGA, K.; HAMADE, E.; YOKOI, H.; SHIMIZU, T. The usefulness of sebum check film for measuring the secretion of sebum. **Arch Dermatol Res**, v. 302, n. 9, p. 657-60, 2010.
- GARCEL, S.; MERAT, E.; AMALRIC, C.; ROSO, A. Stabilising polymers achieve fluid formulations. **Pers Care Mag.**, 2010. Disponível em: <<http://www.personalcaremagazine.com>>. Acesso em: 25 set. 2011.

GATTEFOSSÉ. Emulium® 22. 2012. Disponível em: <http://www.addiactive.com/Portals/0/pdf/catalogue/Emulium22.pdf>. Acesso em 05 ago. 2012.

GOMES, A. L.; LANGER, C. M.; OLIVEIRA, E. C.; VAIROLLETO, L. Diferentes tipos de pele: diferentes necessidades cosméticas. *In: Congresso Nacional de Cosmetologia*, 12, 1998. São Paulo, Anais. São Paulo. p.200-231. 1998.

GONÇALVES, G. M. S.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Shelf life and rheology of emulsions containing vitamin C and its derivatives. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v. 30, n. 2, 2009.

GONZÁLEZ, S.; GILABERTE-CALZADA, Y. *In vivo* reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology. **Intern. J. Cosmet. Sci.**, v. 30, p. 1-17, 2008.

GRABER, E. M.; THIBOUTOT, D. Over-the-Counter Acne Treatments. *In: DRAELOS, Z. D. Cosmetic Dermatology: Products and Procedures*. Wiley-Blackwell: Oxford, UK, 2010.

GUERRERO, D. Dermocosmetic approach to acne by the dermatologist. **Annales de dermatologie**. v. 137, n. 5, p. 29-32, 2010.

IWATA, H.; SHIMADA, K. Formulas, Ingredients and Production of Cosmetics: Technology of Skin and Hair-Care Products in Japan. Disponível em: <http://link.springer.com/book/10.1007/978-4-431-54061-8/page/1>. Acesso em: 05 nov. 2012.

JAHNS, A. C.; LUNDSKOG, B.; GANCEVICIENE, R.; PALMER, R. H.; GOLOVLEVA, I.; ZOUBOULIS, C. C.; MCDOWELL, A.; PATRICK, S.; ALEXEYEV, O. A. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. **Br J Dermatol**. v.167, p. 50-58, 2012.

KAMANGAR, F.; SHINKAI, K. Acne in the adult female patient: a practical approach. **Int J Dermatol**. v.51, n.10, p.1162-74, 2012.

KARSHEVA, M.; GEORGIEVA, S.; HANDJIEVA, S. The choice of the thickener - a way to improve the cosmetics sensory properties. **JUCTM**. v. 42, n. 2, p. 187-194, 2007.

KATO, N. Role of vitamin B6 in skin health and diseases. **Human Health Handbooks**. Volume 2. Springer – Verlag-Berlin Heidelberg: Berlin, pp 58-66, 2012.

KATSAMBAS, A.; DESSINIOTI, C. New and emerging treatments in dermatology: acne. **Dermatol Ther.**, v. 21, n. 2, p. 86-95, 2008.

KATSAMBAS, A. D.; STEFANAKI, C.; CUNLIFFE, W. J. Guidelines for treating acne. **Clin Dermatol**. v. 22, n.5, p.439-444, 2004.

KAYMAK, Y; ONDER, M. An Investigation of Efficacy of Topical Niacinamide for the Treatment of Mild and Moderate Acne Vulgaris. **J Turk Acad Dermatol**, v. 2, n. 4, p. 1-4, 2008.

KLIGMAN, A. M; MILLS, O. H. Acne Cosmetic. **Arch Dermatol**, v.106, p. 8-13, 1972.

KRAKOWSKI, A. C.; STENDARDO, S.; EICHENFIELD, L. F. Practical considerations in acne treatment and the clinical impact of topical combination therapy. **Pediatr Dermatol.** v. 25, n. 1, p.1-14, 2008.

KIM, E.; CHO, G.; WON, N. G.; CHO, J. Age-related changes in skin bio-mechanical properties: the neck skin compared with the cheek and forearm skin in Korean females. **Skin Res Technol.** v.19, n.3, p.236-41, 2013.

KIRK-OTHEMER ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY, 2006. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471238961>>. Acesso em: 5 nov. 2012.

KUNDU, S. K.; YOSHIDA, M.; SHIBAYAMA, M. Effect of salt content on the rheological properties of hydrogel based on oligomeric electrolyte. **J Phys Chem B.** v.4, n.4, p. 1541-1547, 2009.

KUROKAWA, I.; DANBY, F. W.; JU, Q.; WANG, X.; XIANG, L. F.; XIA, L.; CHEN, W.; NAGY, I.; PICARDO, M.; SUH, D. H.; GANCEVICIENE, R.; SCHAGEN, S.; TSATSOU, F.; ZOUBOULIS C. C. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. **Exp Dermatol.** v. 18, n.10, p.821-832, 2009.

LAMBERS, H.; PIESENS, S.; BLOEM, A.; PRONK, H.; FINKEL, P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. **Int J Cosmet Sci.** v. 28, n. 5, p. 359-370. 2006.

LARSON, R.G. The Structure and Rheology of Complex Fluids, Oxford University Press, New York. 1999.

LEVY, J. L.; TRELLES, M.; SERVANT, J. J.; AGOPIAN, L. Non-ablative skin remodeling: an 8-month clinical and 3D in vivo profilometric study with an 810 nm diode laser. **J. Cosmet. Laser. Ther.** v.6, n.1, p.11-15, 2004.

LUBRIZOL. Carbopol[®] Ultrez 20 Polymer: The New Standard for High Performance Rheology Control. 2006. Disponível em: <<http://www.lubrizol.com/PersonalCare/Products/Carbopol/Ultrez20.html>>. Acesso em: 05 mai. 2012.

LUBRIZOL. Novemer[®] EC-2 Polymer Multifunctional Liquid Polymer for High Performance Skin Care Systems. 2011. Disponível em: <<http://www.lubrizol.com/PersonalCare/Products/Novemer/NovemerEC-2.html>>. Acesso em: 05 mai. 2012.

LUKIC, M.; JAKSIC, I.; KRSTONIC, V.; DOKIC, L.; SAVIC, S. Effect of Small Change in Oil Phase Composition on Rheological and Textural Properties of w/o Emulsion. **J Tex Stud,** 44: 34-44. 2013.

MACHADO, M.; SALGADO, T. M.; HADGRAFT, J.; LANE, M. E. The relationship between transepidermal water loss and skin permeability. **Int J Pharm.** v. 15, p.73-77, 2010.

MAGIN, P. J.; ADAMS, J.; POND, C. D.; SMITH, W. Topical and oral CAM in acne: a review of the empirical evidence and a consideration of its context. **Complement Ther Med,** v. 14, n. 1, p. 62-76, 2006.

MAIA CAMPOS, P. M. B. G.; BADRA, M. V. L. Estudo da estabilidade física de bases dermocosméticas contendo ésteres fosfóricos. **Aer & Cosm**, v.79, p.8-11, 1992.

MARSICH, E.; TRAVAN, A.; FERESINI, M.; LAPASIN, R.; PAOLETTI, S.; DONATI, I. Polysaccharide-Based Polyanion–Polycation–Polyanion Ternary Systems in the Concentrated Regime and Hydrogel Form. **Macromol. Chem. Phys.** v. 214, n. 1309–1320, 2013.

MERCÚRIO, Daiane Garcia. **Desenvolvimento e avaliação de eficácia de formulações fotoprotetoras para a pele oleosa contendo extrato de *Anacardium occidentale***. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-03072012-132236/>>. Acesso em: 05 nov. 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção à saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**. Volume 1.2 ed. Brasília-DF, 2010.

MOSER, P.; CORNELIO, M. L.; TELIS, V. R. N. Influence on the concentration of polyols on the rheological and spectral characteristics of guar gum. **Food Sci Technol**. v. 53, n. 1, p. 29-36, 2013.

NEHAL, K.S.; GAREAU, D.; RAJADHYAKSHA, M. Skin imaging with reflectance confocal microscopy. **Semin Cutan Med Surg.**, v. 27, n. 1, p. 37-43, 2008.

OCHIAI, Y; FUJISHIRO, M.; OKANO, Y.; MASAKI, H. The new role of vitamin B6 on skin moisturization through filaggrin upregulation in human keratinocytes and development of its derivative. In: Cosmos, 2006.

OTTE, N.; BORELLI, C.; KORTING, H. C. Nicotinamide - biologic actions of an emerging cosmetic ingredient. **Int J Cosmet Sci**. v. 27, n.5, p.255-261. 2006.

PARRA, J. L.; PAYE, M.; EEMCO Group. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. **Skin Pharmacol Appl Skin Physiol**. V. 6, n.3, p.188-202. 2003.

PARENTE, M. E.; GASTÓN, A.; MANZONI, A. V. Application of two consumer profiling techniques to cosmetic emulsions. **J. Sens. Stud**. v. 25, p. 685-705, 2010.

PARENTE, M. E.; MANZONI, A. V.; ARES, G. External preference mapping of commercial antiaging creams based on consumers' responses to a check-all-that-apply question. **J. Sens. Stud**. v. 26, p. 158–166, 2011.

PARK, E. S.; NA, J. I.; KIM, S. O.; HUH, C. H.; YOUN, S. W.; PARK, K. C. Application of a pigment measuring device--Mexameter--for the differential diagnosis of vitiligo and nevus depigmentosus. **Skin Res Technol**. v. 12, n. 4, p. 298-302. 2006.

PENA FERREIRA, M. R.; COSTA, P. C.; BAHIA, F. M. Efficacy of anti-wrinkle products in skin surface appearance: a comparative study using non-invasive methods. **Skin Res Technol**, v. 16, p. 444–449, 2010.

- PIÉRARD-FRANCHIMONT, C.; MARTALO, O.; RICHARD, A.; ROUGIER, A.; PIÉRARD, G. E. Sebum rheology evaluated by two methods in vivo. Split-face study of the effect of a cosmetic formulation. **Eur J Dermatol**, v. 9, n. 6, p. 455-457, 1999.
- POCHI, P. E.; SHALITA, A. R.; STRAUSS, J. S. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. **J Am Acad Dermatol**. v. 24, n. 3, p. 495-500, 1991.
- RAYMENT, P.; ROSS-MURPHY, S. B.; ELLIS, P. R. Rheological properties of guar galactomannan and rice starch mixtures-I. Steady shear measurements. **Carbohydr. Polym.** v. 28, n. 2, p. 121-130, 1995.
- ROGIERS, V.; EEMCO GROUP. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. **Skin Pharmacol Appl Skin Physiol**. v. 14, n. 2, p. 117-128, 2001.
- ROURE, R.; ODDOS, T.; ROSSI, A.; VIAL, F.; BERTIN, C. Evaluation of the efficacy of a topical cosmetic slimming product combining tetrahydroxypropylethylenediamine, caffeine, carnitine, forskolin and retinol, In vitro, ex vivo and in vivo studies. **Int J Cosmet Sci**. v. 33, n.6, p.519-526, 2011.
- SAHA, D.; BHATTACHARYA, S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: a critical review. **J Food Sci Technol**, v. 47, n.6, p. 587-597, 2010.
- SALVADOR, A.; CHISVERT, A. **Analysis of cosmetic products**. 1 ed. Elsevier: Amsterdam, 2007.
- SARASOGLU, Z. N.; ASKO, A. E. K.; KOKSUZ, T.; SABUNCU, I.; ARIKAN, I. et al. Efficacy and Safety of Topical Niacinamide for Acne Vulgaris. **Tukderm**, v. 45, n. 2, p. 93, 2011.
- SERUP, J. Efficacy testing of cosmetic products. A proposal to the European Community by the Danish Environmental Protection Agency, Ministry of Environment and Energy. **Skin Res Technol**. V. 7, n. 3, p. 141-151. 2001.
- SHALITA, A. R.; SMITH J. G.; PARISH, L. C.; SOFMAN, M. S.; CHALKER, D. K. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. **Int J Dermatol**. v.34, n.6, p.434-437, 1995.
- SOULIÈS, A.; PRUVOST, J.; LEGRAND, J.; CASTELAIN, C · BURGHELEA, T. I. Rheological properties of suspensions of the green microalga *Chlorella vulgaris* at various volume fractions. **Rheol acta**. v. 52, p. 589-605, 2013.
- STEIN, G. L. F. What's new in acne and inflammation? **J Drugs Dermatol**, v. 12, n. 6, p.67-69, 2013.
- SZEPETIUK, G.; PIÉRARD, S.; PIERARD-FRANCHIMONT, C.; CAUCANAS, M.; QUATRESOOZ, P.; PIERARD, G. E. Recent trends in specular light reflectance beyond clinical fluorescence diagnosis. **Eur J Dermatol**, v. 21, n. 2, p. 157-161, 2011.

- SYMES, K. C. The relationship between the covalent structure of the *Xanthomonas polysaccharide* (Xanthan) and its function as a thickening, suspending and gelling agent. **Food Chem.** v. 6, n. 1, p. 63-76, 1980.
- TACHINARDI, F.; SÁ DIAS, T. C.; PIRICILI, C. A. D.; GOMES, A. L.; ARRUDA, R. Avaliação sensorial de produtos cosméticos em pele. In: **XVII COLAMIQ**, 2005, CUSCO CD-ROMM CUSCU, 2005.
- TADROS, T. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsion. **Adv Colloid Interface Sci.** v. 108, n. 9, p. 227-258, 2004.
- TANNO, O. The new efficacy of niacinamide in the skin and the application to the skin care products of cosmetics. **Frag J.** v. 32, n. 2, p. 35-39, 2004.
- TEIXEIRA, R. S.; ARAÚJO, L.A, MERCÚRIO, D. G.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Application of biophysical techniques to evaluate the efficacy of a gel with zinc pca. International Society for Biophysics and Imaging of the skin. Milan, 2013.
- THIBOUTOT, D.; GOLLNICK, H.; BETTOLI, V.; DRÉNO, B.; KANG, S.; LEYDEN, J. J.; SHALITA, A.R.; LOZADA, V. T.; BERSON, D.; FINLAY, A.; GOH, C. L.; HERANE, M. I.; KAMINSKY, A.; KUBBA, R.; LAYTON, A.; MIYACHI, Y.; PEREZ, M.; MARTIN, J. P.; RAMOS-E-SILVA, M.; SEE, J. A.; SHEAR, N.; WOLF, J. Jr. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. **J Am Acad Dermatol**, v. 60 (5 Suppl), p. S1-50, 2009.
- VERDIER-SÉVRAIN, S.; BONTÉ, F. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. **J Cosmet Dermatol**, v. 6, n. 2, p.75-82, 2007.
- WILLIAMS, H.; DELLAVALLE, R. P.; GARNER, S. Acne vulgaris. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 361-372, 2012.
- WONDRAK, G. T.; JACOBSON, E. L. Vitamin b6: beyond coenzyme functions. **Subcell Biochem**, v. 56, p. 291-300, 2012.
- WORTEL, V.A.L.; WIECHERS, J.W. Skin sensory performance of individual personal care ingredients and marketed personal care products. **Food Qual. Prefer**, v. 11, p. 121-127, 2000.
- YIN, W.; ZENG, X.; LI, H.; LIN, X.; REN, B.; TONG, Z.; Steady rheological behaviors of UV-curable waterborne hyperbranched polyurethane acrylate dispersions. **J. Coat. Technol. Res**, v. 10, n. 1, p. 57-64. 2013.