



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA**

**COSMÉTICOS PARA PELE: PANORAMA HISTÓRICO E  
ECONÔMICO, MATÉRIAS-PRIMAS E PROCESSOS, ASPECTOS DE  
ABSORÇÃO E LEGISLAÇÃO APLICÁVEL**

**Ahmed de Assis Khodr**

Trabalho de Graduação apresentado ao Departamento de Engenharia Química da  
Universidade Federal de São Carlos

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Perpétua Casciotori

**SÃO CARLOS – SP  
2020**

## **BANCA EXAMINADORA**

Trabalho de Graduação apresentado no dia 14 de dezembro de 2020 perante a seguinte banca examinadora:

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fernanda Perpétua Casciadori, DEQ/UFSCar

Convidado: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Janaina Fernandes Gomes, DEQ/UFSCar

Professor da Disciplina: Prof. Dr. José Maria Correa Bueno, DEQ/UFSCar

## AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, quero agradecer minha mãe e meu pai, familiares e amigos, que sempre me apoiaram e sonharam com meu sucesso.

Minha trajetória foi cheia de desafios e aprendizados, cheguei aqui graças as oportunidades que recebi e aproveitei cada uma como se fossem a última, além de muito apoio de pessoas incríveis.

Sempre estudei em escola pública e sabemos o quanto ainda precisamos desenvolver para proporcionar oportunidades de ensino igualitárias no Brasil. Razão pela qual quero agradecer ao cursinho popular CASDVest, São José do Campos, que me preparou e me forneceu toda a base para eu ingressar em uma das melhores universidades do país.

Também gostaria de agradecer ao Instituto Semear, que contribuiu para meu crescimento durante minha trajetória em busca de me tornar um engenheiro químico, com apoio financeiro, mentoria e com uma grande rede de contatos.

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha trajetória, especialmente a professora Dr<sup>a</sup>. Fernanda Perpétua Casciatori, orientadora deste trabalho final, e além disso, minha orientadora durante o período de estágio e em projetos desafiadores na empresa júnior.

Tenho certeza que consegui extrair o máximo de aprendizado possível das minhas experiências nesses anos de faculdade e, com certeza, a UFSCar me formou um profissional preparado, mas acima de tudo, responsável com relação à mudança que queremos para o mundo.

## RESUMO

Este trabalho contempla uma revisão bibliográfica de estudo da indústria de cosméticos, a qual gerou uma receita de mais de 29 bilhões de dólares em 2019 somente no Brasil, que é o 4º país do setor no mundo, logo, essa indústria apresenta-se em ascensão e oferece diversificadas oportunidades de atuação para o profissional de engenharia química. Assim este trabalho justifica-se pela importância do setor e teve como desafio aprofundar-se em conhecimentos não abordados durante a graduação. O objeto principal deste trabalho foi abordar os principais conceitos para a produção de cremes para pele, para isso foi realizado um estudo a partir de artigos científicos e livros do segmento de cosméticos. Conhecer o seu desenvolvimento histórico, cenário econômico e entender sua evolução é a base para conseguir manter o progresso dessa indústria que está em constante transformação no Brasil e no mundo. Como a pele humana é o órgão responsável por assimilar o produto desenvolvido e aplicado, torna-se também primordial que, em qualquer desenvolvimento de produto, levem-se em consideração seus mecanismos de absorção e suas particularidades. Foi abordado a fisiologia deste órgão, bem como a constituição de suas camadas de penetração de cosméticos: epiderme, derme e hipoderme. A partir do estudo da pele, é apresentado como ocorre a difusão das substâncias ativas, permitindo analisar como melhorar a difusão das substâncias. Secundariamente, foi feito um estudo das principais matérias primas do setor (ácido hialurônico, parabenos, lipídios e vitaminas), análise de um processo produtivo e o papel de agentes regulatórios, como ANVISA, consolidando uma base de conhecimento dentro da indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. Como resultado, através da revisão bibliográfica, foi possível analisar as perspectivas de crescimento do mercado, os principais desafios para difusão de compostos na pele e as matérias primas utilizadas em um processo de produção de cremes, fornecendo um conhecimento base para atuação no segmento de cosméticos.

## **ABSTRACT**

This research includes a bibliographic review of the state of art for the cosmetics industry. The cosmetic companies generated a revenue of more than 29 billion dollars in 2019 only in Brazil, which is the 4th country in the sector in the world. Therefore, this industry is on the rise and offers diversified performance opportunities for the chemical engineering professional. Thus, this work is justified by the importance of the sector and had the challenge of deepening knowledge not covered during graduation. The main object of this work was to approach the main concepts of the production of skin creams. This study was based on previous research revision from scientific articles and books in the cosmetics segment. The bibliographic revision aimed at the historical development, economic scenario and understanding the evolution of the cosmetic industry that is constantly changing in Brazil and in the world. As human skin is the organ responsible for assimilating the product, it is also essential for the analysis of absorption mechanisms and skin types particularities. The physiology of this organ was discussed, as well as the constitution of its cosmetic penetration layers: epidermis, dermis and hypodermis. From the study of the skin, it is presented how the diffusion of active substances occurs, allowing to analyze how to improve the diffusion of substances. Secondly, a study was made of the main raw materials in the sector (hyaluronic acid, parabens, lipids and vitamins), analysis of a production process and the role of regulatory agents, such as ANVISA. As a result, through the bibliographic review, it was possible to analyze the market growth prospects, the main challenges for the diffusion of compounds in the skin and the raw materials used in a creams production process, providing a basic knowledge to act in the cosmetics segment.

## SUMÁRIO

Banca examinadora.....	i
Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Tabelas e Quadros.....	vi
1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2- EVOLUÇÃO HISTÓRICA DO SEGMENTO DE COSMÉTICOS .....	1
3- ASPECTOS ECONÔMICOS DA INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS .....	4
4- HISTOLOGIA DA PELE E SUAS FUNCIONALIDADES.....	6
4.1- Epiderme.....	7
4.2- Derme .....	9
4.3- Hipoderme .....	9
5- DIFUSÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS NA PELE.....	10
6- MÉTODO DE PRODUÇÃO DE CREME PARA APLICAÇÃO COSMÉTICA.....	17
7- MATÉRIAS PRIMAS EMPREGADAS EM CREMES PARA PELE .....	18
7.1- Substâncias ativas .....	18
7.1.1- Vitamina A .....	19
7.1.2- Vitamina E .....	19
7.1.3- Vitamina C .....	20
7.2- Veículos que promovem absorção na pele .....	21
7.3- Solventes.....	22
7.4- Lipídios.....	22
7.5- Tensoativos.....	23
7.6- Antioxidantes.....	24
7.7- Conservantes.....	24
7.8- Corantes e Perfumes .....	26
7.9- Hidratantes.....	27
8- PROCESSO DE PRODUÇÃO DE CREMES PARA PELE.....	28
9- LEGISLAÇÃO APLICADA AO SEGMENTO DE COSMÉTICOS .....	31
10- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
11- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b>	Marcas do Grupo Boticário.	3
<b>Figura 3.2.</b>	Dados referentes ao ranking de mercado na categoria de cosméticos.	4
<b>Figura 3.3.</b>	Empresas cadastradas em órgãos regulatórios no Brasil.	5
<b>Figura 4.4.</b>	Representação das três camadas da pele humana: epiderme, derme e hipoderme (tecido subcutâneo).	7
<b>Figura 5.5.</b>	Esquema representativo das vias de permeação através do estrato córneo.	11
<b>Figura 5.6.</b>	Pele humana produzida na impressora 3D e pele real existente no corpo.	13
<b>Figura 7.7.</b>	Fórmula estrutural do tocoferol.	20
<b>Figura 7.8.</b>	Fórmula estrutural do tetraisopalmitato de ascobila.	21
<b>Figura 7.9.</b>	Representação esquemática da estrutura do ácido hialurônico.	27
<b>Figura 8.10.</b>	Diagrama de blocos para o processo de produção de cremes.	30

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

### LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 7.1.</b>	Antioxidantes utilizados em cosméticos.	24
<b>Tabela 7.2.</b>	Lista de conservantes proibidos em produtos cosméticos de alguns países.	25

### LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 5.1.</b>	Alguns exemplos de conservantes presentes na resolução RDC Nº 29 da ANVISA.	26
--------------------	---	----

## **1- INTRODUÇÃO E OBJETIVOS**

O Brasil é o 4º país com maior faturamento no segmento de cosméticos, com uma receita em torno de 29 bilhões de dólares, uma indústria em ascensão e com diversas oportunidades de atuação. No Brasil, foram registradas 3.082 empresas neste segmento, sendo que no estado de São Paulo tem-se quase metade destes empreendimentos, o que evidência o tamanho e a relevância desse mercado no país (ABIHPEC, 2020).

Devido a importância do segmento de cosméticos e sua ascensão no país e no mundo, este trabalho apresenta uma revisão bibliográfica, com o objetivo de abordar os principais conceitos desta indústria, focando na produção de cremes para pele.

## **2- EVOLUÇÃO HISTÓRICA DO SEGMENTO DE COSMÉTICOS**

Para indústria de cosmético alcançar o alto nível tecnológico e faturamento apresentado nos relatórios anuais da categoria, precisou passar por uma série de transformações descritas há muitos anos atrás. Na sociedade atual, o cuidado pessoal e o ato de tomar banho é algo comum e amplamente difundido. Porém, isso é fruto de um processo de evolução histórico que foi sendo retratado desde a escrita da bíblia (BETAEQ, 2019).

Tem-se relatos do uso de cosméticos há mais de 30.000 anos, quando os seres humanos utilizavam pintura e queima de incenso em rituais religiosos e enfrentamento de guerras. O uso de cosméticos para adorno é descrito na bíblia, assim como uso de sabonetes e a importância do banho (LEONARDI, 2005).

Porém, a evolução do cuidado corporal e da indústria de cosméticos não aconteceu de modo linear ao longo dos anos. Na idade média – conhecida como época das trevas – até o banho tornou-se menos popular, devido à repressão religiosa. Com isso, qualquer cosmético utilizado para se enfeitar, se limpar ou se tornar mais belo foi completamente ofuscado. Mais tarde, já durante os séculos XVIII e XIX, o banho e o cuidado pessoal voltaram a se tornar populares no ocidente (KIRK, 2001).

Por volta de 1875, a produção de produtos cosméticos passou por uma transformação. A ciência passou a ser cada vez mais ativa em pesquisas e produção de cosméticos até aumentar sua escala de produção. Para consolidar o segmento, em 1920, a primeira edição do handbook de cosméticos foi publicada (KIRK, 2001).

Após a segunda guerra mundial, a preocupação com a beleza e a saúde do corpo cresceu e aqueceu o mercado, que já estava em ascensão devido à inserção cada vez maior da mulher na sociedade e, principalmente, na economia. Mulheres mais autônomas financeiramente foram fundamentais para o crescimento do mercado de cosméticos, que tem o público feminino como principal alvo. Por fim, um marco fundamental no segmento de beleza foi o surgimento da televisão e a publicidade, enaltecendo a beleza e tornando a demanda por produtos cosméticos cada vez maior (LEONARDI, 2005).

Nos anos 50, a empresa francesa L'Oréal e a americana Avon, gigantes mundiais do mercado, chegaram ao Brasil, incentivadas pelas políticas públicas do governo de Getúlio Vargas. Essas empresas trouxeram para o país a venda direta de produtos e uma maior sofisticação para o mercado de higiene, perfumaria e cosméticos (BETAEQ, 2019).

Posteriormente, empresas brasileiras foram ganhando espaço no mercado. O Grupo Boticário e a Natura & Co, são hoje as maiores empresas brasileiras do segmento, com expansão pela América Latina, Europa e Dubai (EPOCA NEGOCIOS, 2019; FORBES, 2020).

O Grupo Boticário nasceu em 1977 na cidade de Curitiba, em uma pequena farmácia de manipulação idealizada por Miguel Krigsner. A marca foi ganhando a confiança de clientes e, em 1979, abriu a primeira loja exclusiva em um aeroporto de Curitiba, sendo considerada um marco para a expansão nacional de O Boticário, muito forte em perfumaria e cremes de cuidados pessoais (GRUPO BOTICARIO, 2020).

Na época, Miguel Krigsner negociou com Silvio Santos, grande empresário e importante personagem da mídia brasileira, uma remessa de frascos para produção de perfume, para O Boticário, que foi um sucesso de vendas. Hoje, a marca representa o maior número de franquias do Brasil, com cerca de 4 mil lojas em 1.750 cidades no Brasil (GRUPO BOTICARIO, 2020).

Em 2012, iniciou-se sua expansão, com aquisição da marca Eudora e, posteriormente “Quem disse Berenice” e BeautBox. A Mooz foi fundada pelo grupo com objetivo de otimizar a cadeia financeira da empresa e Multi B, para concorrer com no mercado não proprietário de beleza, com marcas como Vult que chegou para fortalecer a Multi B nesse canal, já que é uma das líderes na categoria de maquiagem (GRUPO BOTICARIO, 2020).

Beleza na Web foi comprada para garantir fortalecimento de todas as marcas dentro do Grupo Boticário, no canal de e-commerce, sendo hoje a maior loja virtual de beleza do Brasil (EXAME, 2019). Na Figura 2.1 é apresentado as marcas que compõe o Grupo Boticário.

**Figura 2.1. Marcas do Grupo Boticário.**



**Fonte:** GRUPO BOTICÁRIO.

A Natura & Co, concorrente direta do Grupo Boticário, é hoje a maior multinacional brasileira de cosméticos, com a aquisição da AVON passou a ser a 4ª maior empresa do segmento de beleza no mundo. A companhia já apresenta um faturamento de US\$ 10 bilhões e cerca de 40 mil funcionários (FOLHA, 2019).

A Natura nasceu na capital do estado de São Paulo, especificamente na Rua Oscar Freire, em 1970, mas fechou suas portas físicas alguns anos depois para expandir de modo exponencial por todo Brasil por meio da venda direta, com inúmeras revendedoras representantes da marca (NATURA, 2020).

A companhia conta em seu site que, em 1980, atingiu a marca de 2.000 consultores de beleza e 200 funcionários, e em 1989 já tinha esse número aumentado para 50.000 consultores. O sucesso em vendas impulsionou a criação do centro de pesquisa e desenvolvimento em Cajamar - SP, um dos mais avançados centros integrados de pesquisa e produção de cosméticos da América do Sul (NATURA, 2020).

Recentemente, a Natura anunciou aquisições de grandes proporções internacionais, como a compra da Avon, Aesop e The Body Shop, gigantes do mundo dos cosméticos, tornando-se o 4º maior grupo de cosméticos do mundo. Essas aquisições abriram o mercado em países importantes para expansão da empresa, que caminha junto com as maiores empresas do mundo no segmento de cosméticos (FOLHA, 2019).

O mercado é lucrativo, porém muito competitivo. Algumas marcas surgiram e ganharam *market share* das gigantes nacionais, como é o caso das novas empresas Hinode e Jequiti. A Hinode surgiu com a proposta de marketing multinível alinhado com a venda direta, com uma marca nova e produtos de boa qualidade, permitiu que a marca ganhasse seu espaço, e já faturou cerca de 2,7 bilhões de reais (EXAME, 2019).

A Jequiti, criada por Silvio Santos - o mesmo empresário que negociou e vendeu os fracos para a primeira linha de fragrâncias de O Boticário - surge com a proposta de venda direta e com forte campanha na televisão aberta, com espaço garantido no SBT, canal

brasileiro televisivo de propriedade do mesmo empresário. Na época, a empresa já representava a segunda maior fonte de receita Grupo Silvio Santos (FOLHA, 2014).

Paralelamente às quatro grandes empresas nacionais, surgem empresas menores de empreendedores que inovam e somam uma parcela considerável no mercado. Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, já chegaram – se a 3.082 empresas novas no segmento (ABIHPEC, 2020).

### 3- ASPECTOS ECONÔMICOS DA INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS

No Brasil, o mercado de cosméticos emprega milhões de pessoas dentro das mais de 3 mil empresas do setor, desde a indústria até o varejo. Em 2019, o país faturou aproximadamente US\$ 30 bilhões de dólares, sendo o quarto maior do mundo (ABIHPEC, 2020).

A indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos apresenta bons resultados econômicos, até mesmo em momentos de crise. Segundo *caderno de tendências SEBRAE-ABIHPEC*, as pessoas sentem necessidade de sentir-se bem em momentos difíceis da vida, e esses produtos proporcionam este sentimento. Assim, mesmo em momentos de crise no país, a população não abandona de vez o cuidado pessoal e sua autoestima, o que mantém aquecido o mercado de cuidado e beleza (SEBRAE, 2019).

O Brasil atualmente ocupa a 4ª posição no ranking de cosméticos no mundo, mas já chegou a ocupar o 3º lugar. Hoje, está atrás de Estados Unidos, China e Japão – países com forte cultura de cuidados e uso de cosméticos em geral (ABIHPEC, 2020; FORBES, 2020). Na Figura 3.2, é possível analisar os 10 principais países neste setor.

**Figura 3.2. Dados referentes ao ranking de mercado na categoria de cosméticos.**



Fonte: Adaptado ABIHPEC, 2020.

Com cerca de 30 bilhões de dólares faturados em 2019, o Brasil está presente fortemente em fragrâncias e produtos masculinos, categoria na qual ainda apresenta potencial para crescimento, uma vez que o público feminino ainda é a grande maioria dos consumidores de produtos cosméticos (ABIHPEC, 2020).

Como responsáveis por esses números, estão as gigantes multinacionais brasileiras, mas também inúmeras empresas que se multiplicam pelo país. De 2018 para 2019, houve um crescimento de 4,7% no número de empreendimentos no segmento de beleza. A Figura 3.3, apresenta a distribuição de empresas ao longo do território brasileiro (ABIHPEC, 2020).

**Figura 3.3. Empresas cadastradas em órgãos regulatórios no Brasil.**



**Fonte:** Adaptado ABIHPEC, 2020.

No total, são 3.082 empresas registradas pelos órgãos reguladores, 1.846 no Sudeste, 613 no Sul, 63 no Norte, 214 no Centro-Oeste e 346 no Nordeste. Tais empresas geram em torno de 6 milhões de empregos pelo país, seja na indústria, nas franquias, na consultoria de venda direta e nos salões de beleza (ABIHPEC, 2020).

De 2018 para 2019, houve um crescimento de 4% no número de empregos gerados, o que representa cerca de 5 mil novos cargos, que irão fazer girar a economia do país. Nesses

dois anos seguidos, o setor apresentou crescimento maior que o PIB brasileiro, mostrando força para alavancar a economia nacional (ABIHPEC, 2020).

#### **4- HISTOLOGIA DA PELE E SUAS FUNCIONALIDADES**

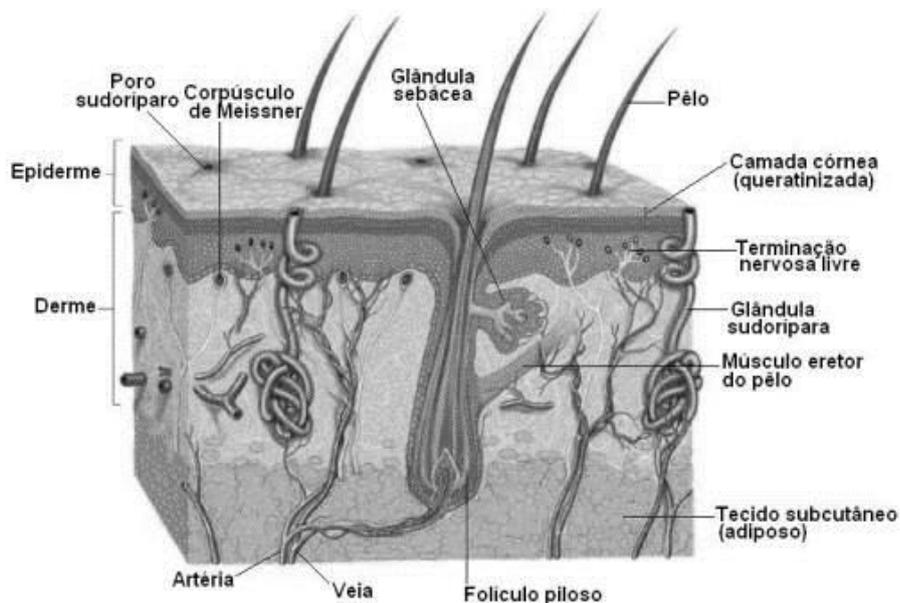
Para as mais de 3 mil empresas do mercado e a indústria de cosméticos em geral, que desenvolvem produtos para pele, como cremes para o rosto e corpo, é fundamental conhecer as características do local de aplicação. Desenvolver formulações eficazes para saúde da pele é providencial para atrair o consumidor final e garantir o faturamento do setor (ABIHPEC, 2020).

Entender as particularidades e funcionalidades da pele é fundamental para a formulação de um produto eficaz. A pele é o maior órgão humano, responsável pela proteção do corpo contra ações do meio externo, tais como impacto, bactérias, fungos e vírus, além de fornecer sensibilidade e regular a temperatura corporal (HARRIS, 2016).

A sua camada mais externa, a epiderme, composta majoritariamente de queratina, é responsável pela proteção externa, além de evitar a desidratação do corpo. Além disso, as terminações nervosas existentes recebem e enviam informações para o sistema nervoso, o que também deve ser levado em consideração no desenvolvimento de um produto, haja vista que essa é a primeira impressão do consumidor com relação à formulação (HARRIS, 2016; LEONARDI, 2005).

Além da epiderme, a pele é composta pela derme, onde são produzidos e fornecidos os nutrientes, e pela hipoderme – também chamada de tecido subcutâneo –, responsável pelo armazenamento de gordura. Na Figura 4.4 apresenta-se uma representação esquemática das três camadas da pele e alguns anexos.

**Figura 4.4. Representação das três camadas da pele humana: epiderme, derme e hipoderme (tecido subcutâneo).**



**Fonte:** AFH BIO, 2020.

#### **4.1- Epiderme**

A epiderme, primeira camada apresentada na Figura 4.4, possui uma espessura variável de acordo com a região do corpo. Na face, por exemplo, sua espessura não passa de 0,06 mm, já na palma da mão possui cerca de 1,3 mm. Todos os nutrientes são transportados através da camada inferior, a derme, sendo sua principal função proteger o corpo de agentes externos, o que torna desafiador o processo de difusão na epiderme, principalmente na sua camada mais externa, o estrato córneo (HARRIS, 2016).

A epiderme é um tecido contínuo e queratinizado, ou seja, formada basicamente de queratina proveniente das células queratinócitos e estratificada, o que significa que possui cinco camadas organizadas. Porém, apenas quatro camadas estão presentes em toda extensão do corpo humano: a camada basal - mais interna e com interface com a derme -, espinhosa, granulosa e córnea. Na palma da mão e dos pés, entre a granulosa e a córnea, existe a camada lúcida, por esse motivo nessas regiões a pele é mais grossa e protegida (JUNQUEIRA, 2013).

A camada mais interna da epiderme, a basal, é também conhecida como camada germinativa, onde ocorre alta taxa de atividade mitótica, onde queratinócitos – células mais abundantes da epiderme – são formadas para criarem as camadas de queratina. As células jovens vão se deslocando em direção as camadas mais externas até chegarem na córnea,

onde há uma alta concentração de células mortas. A renovação da pele ocorre em torno de 15 a 30 dias, variando de acordo com o local que a pessoa vive e sua idade, ou seja, pessoas mais velhas que vivem em locais expostas frequentemente a radiação solar possuem uma renovação da pele diferente de jovens pouco expostos à luz do sol (JUNQUEIRA, 2013).

Segundo Harris, nessa camada encontram-se outros tipos de células, que constituem a epiderme:

i. Células de Langerhans: possuem função imunitária, combatem substâncias perigosas e estão presentes em camadas intermediárias da epiderme;

ii. Células de Merkel: presentes na camada basal, com as terminações nervosas, são responsáveis pelo encaminhamento das informações ao cérebro;

iii. Melanócitos: sua função é a produção de melanina, pigmento que promove a coloração da pele e protege da radiação solar, principalmente a ultravioleta.

No estrato espinhoso, inicia-se o processo de queratinização, onde filamentos de queratina, chamados de desmossomos, atravessam o citoplasma das células e ligam-se as vizinhas. Nesta camada, as células que foram deslocadas a partir da camada basal possuem maior diferenciação e mais queratinas, além disso, ocorre a formação de poros que permitem a passagem de nutrientes e fornecem o aspecto esponjoso ao estrato espinhoso (HARRIS, 2016).

O estrato granuloso, é formado por cerca de 3 a 5 camadas de queratinócitos, onde ocorre o achatamento destas células e a perda do núcleo, formando placas de queratinas compactas e liberando lipídios nesta camada e no estrato córneo, a camada acima (HARRIS, 2016).

A camada córnea, mais externa, é a principal barreira para a difusão das substâncias ativas na pele, onde há uma alta concentração de lipídios e queratina estratificada, por esse motivo, há muitos estudos em relação à difusão através dessa barreira (LEONARDI, 2005). Harris, simplifica a camada córnea, a definindo como um mosaico de várias camadas, intercalando “tijolos” hidrofílicos e “cimento” hidrofóbico. (HARRIS, 2016).

Esta camada é composta por células mortas, achatadas e anucleadas, com citoplasma repleto de queratina de alto peso molecular. À medida que as células se diferenciam o peso molecular aumenta, células basais sintetizam queratinas de baixo peso molecular, enquanto o oposto ocorre em camadas mais externas (JUNQUEIRA, 2013).

## **4.2- Derme**

A derme, camada abaixo da epiderme, é o tecido responsável pela nutrição, sensibilidade, termo regulação e hidratação. É composta por duas principais proteínas - colágeno e elastina - folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas, terminações nervosas e algumas células, principalmente fibroblastos (LEONARDI, 2005).

O limite entre a epiderme e a derme é composto pela camada papilar, a qual recebe os nutrientes e os fornece para a camada basal realizar mitose. A camada papilar possui grande quantidade de colágeno, que interliga a derme e a epiderme (JUNQUEIRA, 2013).

O colágeno é a proteína mais abundante no corpo humano, sendo a fibra responsável pela resistência de todo o órgão, já elastina fornece a elasticidade a pele. No entanto, já se sabe que, com aumento da exposição solar, a radiação ultravioleta provoca aumento da produção de enzimas que degradam tanto a elastina quanto o colágeno, culminando no envelhecimento precoce da pele (LEONARDI, 2005).

Na derme, há uma série de componentes e anexos que possuem papel fundamental na manutenção do tecido. As artérias presentes na derme fornecem suprimentos, nutrientes, oxigênio e glicose, além de remover toxinas. Já as terminações nervosas transmitem a sensação de dor, calor, frio e tato (JUNQUEIRA, 2013).

Além disso, a termorregulação, pode ser realizada por um de seus anexos, as glândulas sudoríparas. Estes anexos, resfriam o corpo através do suor quando ocorre um aumento de temperatura, dilatando as artérias e fornecendo um acúmulo de água nas glândulas. Esse suor produzido, ao chegar na superfície da pele, se evapora, fazendo baixar a temperatura corporal (JUNQUEIRA, 2013).

## **4.3- Hipoderme**

A hipoderme é o tecido que une a derme ao corpo humano, sendo responsável pelo deslocamento da pele sobre a estrutura de apoio do corpo. A mais profunda camada da pele, conhecida como tecido adiposo, possui uma grande reserva de gordura, característica que fornece proteção ao impacto, reserva energética e isolamento térmico (JUNQUEIRA, 2013; LEONARDI, 2005).

## 5- DIFUSÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS NA PELE

O estudo da histologia da pele e suas funcionalidades, fornece um conhecimento fundamental para entender os principais desafios à difusão de substâncias ativas através das camadas deste órgão, principalmente o estrato córneo, a maior barreira à penetração cutânea.

Atualmente, produtos emulsificantes, como cremes para pele, vão muito além de uma mistura de água e óleo. As formulações de cremes, possuem substâncias ativas que melhoram a saúde da pele e combatem o envelhecimento precoce. Muitos desses componentes, só realizarão a função de trazer benefícios para o tecido, se ultrapassarem o estrato córneo – camada composta por células mortas da epiderme - penetrando os tecidos vivos da pele (PITTERMANN, 1999).

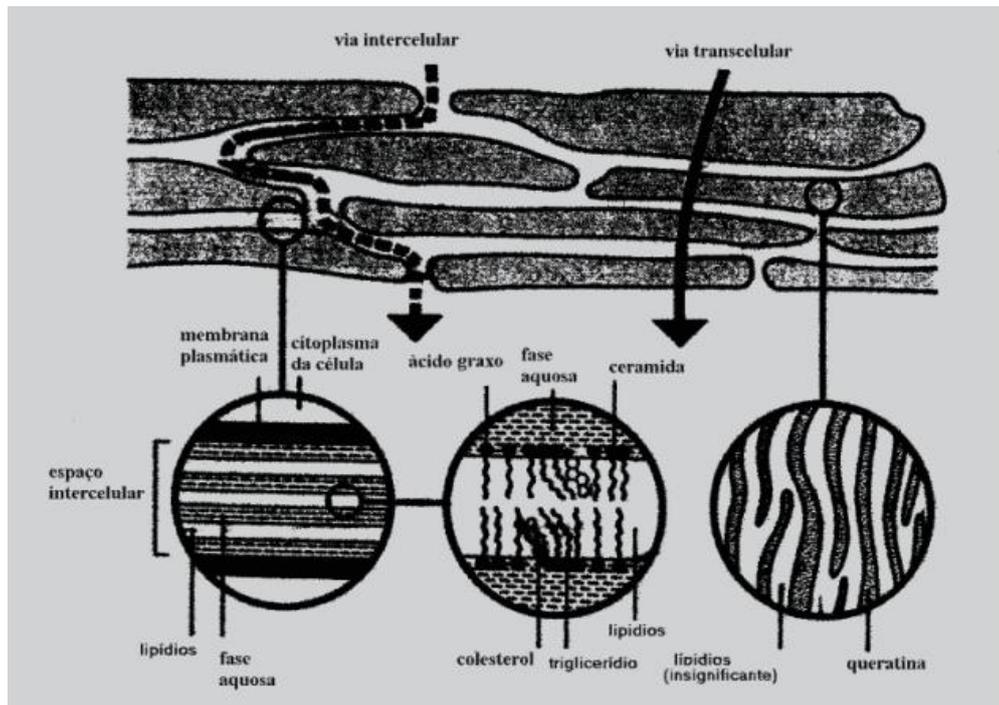
Um produto cosmético pode ter as melhores substâncias ativas para um tratamento para a pele, entretanto, é preciso que penetre no local de aplicação de maneira efetiva. A maior barreira para a difusão dos componentes é o estrato córneo, já que uma de suas funções é, justamente, proteger o corpo de agentes externos. Esta camada mais externa, composta por lipídios e queratinócitos, dificulta a penetração de compostos para camadas internas, nas quais os componentes ativos deverão atuar, como a basal da epiderme e a derme, onde são sintetizadas substâncias para o restante do órgão (LEONARDI, 2005).

A penetração cutânea pode ocorrer por três caminhos diferentes: difusão intercelular, transcelular e através de apêndices, como pêlos. A difusão através do meio intercelular, formado por camadas laminares de lipídios, ocorre entre os queratinócitos. Por outro lado, a difusão transcelular ocorre através dos queratinócitos (CARPENTIERI, 2007; LEONARDI, 2005).

Já a difusão através de apêndices é mais simples, por não ter barreiras de queratina e lipídios, mas a área exposta para tal transferência representa uma porcentagem muito pequena frente à exposta para os demais caminhos de difusão, podendo ocorrer através de apenas 0,1% da superfície da pele (MARTINS, 2002).

Na Figura 5.5, apresentada em um artigo que trata de promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos, é possível visualizar as vias de penetração cutânea na pele (MARTINS, 2002).

**Figura 5.5. Esquema representativo das vias de permeação através do estrato córneo.**



**Fonte:** MARTINS, 2002.

A difusão é o processo de mobilidade de espécies em um determinado meio, sendo impulsionada por um gradiente de concentração, em busca do equilíbrio do sistema. A difusão de massa é um processo lento, influenciado, dentre outros fatores, pela viscosidade do meio e pela temperatura (INCROPERA, 2008).

No caso de desenvolvimento de produtos cosméticos, além de um conhecimento sólido do estrato córneo, a principal barreira à difusão, é preciso escolher de forma criteriosa qual o veículo será empregado na formulação com as substâncias ativas que irão penetrar na pele. Há algumas condições que o veículo do produto deve ter para sua aplicação, por exemplo, não deve interagir com os demais componentes e modificar características físico-químicas do produto, deve promover a absorção das substâncias e diminuir a resistência do estrato córneo, além de não causar alergia e ser acessível financeiramente (CARPENTIERI, 2007).

Além da escolha certa do veículo, uma alternativa para aumentar a difusão de compostos na pele é tornar a solução super saturada, aumentando a concentração da substância ativa, o que torna o gradiente de concentração mais intenso. Porém, algumas condições limitam esse processo, como a legislação vigente, que impõe determinadas concentrações de componentes, além de fatores econômicos, sendo conveniente avaliar se o

custo de aumentar a concentração é muito alto frente ao benefício esperado (LEONARDI, 2005).

Além disso, há fatores adicionais que são levados em consideração em projetos de pesquisa e desenvolvimento de produtos cosméticos. Durante o estudo, é colocado em pauta o tempo de aplicação do produto, variações da pele em diferentes regiões do corpo e, sobretudo, as diferentes características de pessoas que utilizarão o produto, haja vista que uma pessoa que vive em uma região mais quente e seca pode ter diferentes necessidades em comparação a outra que vive em um lugar mais frio e úmido (LEONARDI, 2005).

São muitas variáveis para estudo e as legislações são rigorosas para aprovação na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Por esse motivo, antes de iniciar a produção em larga escala, são feitos estudos *in vitro*. Nestes estudos, é utilizada uma membrana, a qual simulará a pele que utilizará o produto, podendo ser artificial ou natural (LEONARDI, 2005).

A membrana artificial pode ser composta por acetato de celulose, nitrato de celulose, entre outros componentes. Já a membrana natural é composta por pele humana, proveniente de cirurgias plásticas e cadáveres ou pele animal. Alguns testes utilizam pele de suíno, pois sua estrutura apresenta algumas semelhanças com a pele humana e pouca pelagem (LEONARDI, 2005).

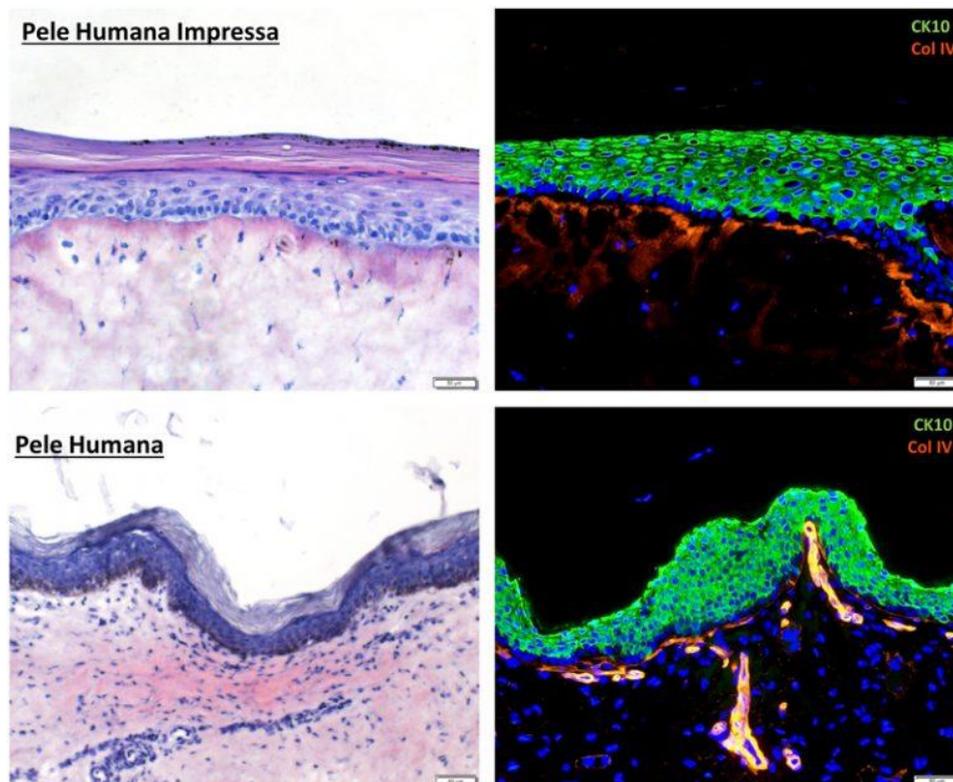
Contudo, o consumidor tornou-se mais consciente do seu consumo e está atento a todo o processo de produção. Questionam se as matérias primas são de origem sustentável, verificam o impacto das embalagens ao meio ambiente e a questão de não realizar testes em animais vem sendo fortemente difundida. No relatório de tendências do segmento de cosméticos, publicado pelo SEBRAE, é apresentado que 70% dos consumidores globais apoiam o fim de testes em animais e 65% da Geração Z querem saber a origem do produto antes de efetuar a compra. Razão pela qual, as membranas de origem animal, além de não simularem de maneira efetiva a penetração cutânea de substâncias ativas, não são bem vistas pelos consumidores (SEBRAE, 2020).

Com o avanço da ciência, a realização de testes em animais se tornou ultrapassada para o desenvolvimento de produtos, tanto que na Europa é proibida a comercialização de produtos para os quais se realizem esse tipo de teste *in vitro*, e no Brasil um projeto de lei já está em análise (Projeto de Lei da Câmara nº 70, de 2014). Em 2017, a pesquisadora Carolina Motter Catarino foi premiada pelo desenvolvimento de um projeto de pele impressa em 3D que substitui animais em testes cosméticos, tanto para teste de penetração cutânea quanto para avaliar a toxicidade da formulação.

Em reportagem ao Jornal da USP, a cientista explica que ainda podem ser desenvolvidos modelos mais complexos, já que seu projeto contém no máximo um ou dois tipos de células dentre os mais de 15 tipos nas camadas da pele, e também não foram reproduzidos os apêndices.

Ainda assim, na Figura 5.6, é possível verificar o quanto a pele artificial já se aproxima da realidade da pele humana, permitindo obter resultados mais factíveis do que testes em animais como coelhos e ratos, que possuem pouca semelhança fisiológica com seres humanos.

**Figura 5.6. Pele humana produzida na impressora 3D e pele real existente no corpo.**



**Fonte:** Jornal USP - Foto: Arquivo / Carolina Motter Catarino

No Brasil, as grandes marcas de cosméticos já não realizam testes em animais há alguns anos. Este é o caso do Grupo Boticário, que desenvolveu sua própria tecnologia de pele em 3D, na qual são utilizadas células de tecidos de cirurgias plásticas que, em laboratório, formam camadas como a derme e a epiderme. Além disso, a empresa já pretende simular órgãos humanos em chips para testar cosméticos (GRUPO BOTICÁRIO, 2019).

No livro *Cosmetologia Aplicada*, é apresentado um método para realização do teste de penetração cutânea, onde a membrana que simulará a pele fica entre a solução que será testada e a solução receptora, composta por uma solução tampão de fosfato isotônico com pH neutro a uma temperatura de 37 °C. O intuito é realmente simular a aplicação do produto na pele, por isso são realizadas coletas periódicas para verificar a concentração de ativos na solução receptora, ou seja, determinar a quantidade de substâncias que atravessou a membrana (LEONARDI, 2005).

No procedimento, o primeiro passo, após ter escolhido a membrana e preparado os componentes do experimento, é traçar uma curva padrão com diferentes concentrações do ativo que será analisado, onde será inserido no eixo x a concentração e no eixo y as respectivas absorbância – na qual a região do espectro observado varia de acordo com as substâncias utilizadas no experimento. Este procedimento permite que seja determinada de maneira rápida a concentração do componente durante o tempo de análise através da leitura da absorbância.

Assim, é possível determinar a quantidade permeada por área de contato com a membrana, através da Equação 1:

$$\text{Penetração cutânea} = \frac{Q}{A} = \frac{\text{Quantidade permeada (mg)}}{\text{área (cm}^2\text{)}} \quad (1)$$

Posteriormente, é traçado um gráfico de penetração cutânea pelo tempo, onde a inclinação da curva é chamada de coeficiente de permeabilidade córnea (K). Por fim, o fluxo de transferência de massa é então determinado através da Equação 2:

$$Na = \frac{Q}{A \cdot \text{tempo}} \text{ [mg} \times \text{cm}^2 \times \text{h}^{-1}\text{]} \quad (2)$$

Além disso, é possível determinar o fluxo mássico através de uma membrana, a pele, por meio da Equação 3 (CARPENTIERI, 2007):

$$Na = \frac{D \times C_{s,m}}{L} \times \frac{C_v}{C_{s,v}} \times n_a \quad (3)$$

onde:

Na: fluxo (massa/área/tempo)

L: espessura da membrana

D: coeficiente de difusão efetivo da membrana ( $m^2/s$ )

$C_v$ : concentração do ativo no veículo

$C_{s,m}$ : solubilidade do ativo na membrana

$C_{s,v}$ : solubilidade do ativo no veículo

$n_a$ : número de mols do ativo no veículo

Simplificando a Equação 3, obtém-se a Equação 4:

$$N_a = p \times C_v \quad (4)$$

sendo  $p$  o coeficiente de permeabilidade córnea:

$$p = \frac{D \times k}{L} \quad (5)$$

e  $k$  o coeficiente de partição do composto, dado por:

$$k = \frac{C_{s,m}}{C_{s,v}} \quad (6)$$

Por fim, o coeficiente efetivo de difusão do composto ativo na membrana pode ser determinado pela equação de Stokes-Einstein:

$$D = \frac{R \times T}{6 \pi \times \eta \times r \times N \times MM} \quad (7)$$

onde  $\eta$  é a viscosidade do meio,  $r$  é o raio da molécula,  $T$  a temperatura,  $R$  a constante molar dos gases ideais,  $N$  o número de Avogadro e  $MM$  a massa molar média dos compostos.

É possível notar, analisando as Equações 1 e 7, os fatores que aumentam o fluxo da substância ativa na pele, a saber:

i. Aumento da concentração do ativo no veículo: uma solução super saturada aumenta o fluxo, porém há limitações econômicas e legislativas;

ii. Aumento do coeficiente efetivo de difusão: o aumento do coeficiente efetivo de difusão pode ser proporcionado considerando alteração dos parâmetros da Equação 7, que

mostra que o coeficiente difusivo efetivo é proporcional à temperatura e aumenta quando a penetração é feita por moléculas menores e em meios menos viscosos;

iii. Aumento da solubilidade do ativo na membrana: o composto que tem maior afinidade com o meio é dissolvido com maior facilidade, o que gera maior fluxo;

iv. Diminuição da solubilidade do veículo: o composto ativo precisa desvincular do veículo para difundir-se na pele; portanto, quanto menor a solubilidade do veículo, maior será a difusão o ativo no meio;

v. Diminuição da espessura da membrana: quanto menor a barreira, maior será a taxa de penetração cutânea.

Pittermann et. (1999) realizaram um estudo de penetração cutânea com a vitamina E e D-pantenol, em um sistema de emulsão A/O (creme com água dispersa em óleo) e O/A (óleo disperso em água). Seu objetivo era comparar a penetração cutânea dessas substâncias ativas e as emulsões A/O e O/A para aplicação de cremes para pele (PITTERMANN, 1999). Em sua análise, foi utilizada uma membrana animal, com pele bovina obtida diretamente de um matadouro, além dos cremes com Vitamina E (A/O e O/A) e D-pantenol (A/O e O/A) preparados. No experimento, as concentrações dessas substâncias ativas foram elevadas e iguais para ambas, para que não afetasse as condições da análise (PITTERMANN, 1999).

Foram utilizados dois métodos para aplicação do produto na pele simulada: aplicação sem enxágue e com enxágue. Neste último caso, o produto era limpo a cada tempo determinado e reaplicado para que a formulação não se alterasse com a evaporação de componentes, como água. Observou-se que, nos primeiros minutos, a água evaporava rapidamente e aumentava de maneira exponencial a viscosidade do fluido; conseqüentemente, diminuía a taxa de penetração cutânea (PITTERMANN, 1999).

Por esse motivo, a análise do experimento foi realizada com base do método de aplicação com enxágue, no qual houve reaplicação do produto. A principal conclusão observada pelos autores foi que, tanto para vitamina E quanto para D-pantenol, os cremes A/O (água dispersa em óleo) proporcionaram maior e mais rápida penetração cutânea destes princípios ativos (PITTERMANN, 1999).

As emulsões O/A apresentaram maiores viscosidades e, quando aplicadas no estrato córneo, tiveram menor penetração dos princípios ativos na pele. Esse resultado pode ser esperado considerando-se a Equação 7, a qual estabelece que o coeficiente de difusão é inversamente proporcional à viscosidade, ou seja, quanto maior a viscosidade do meio, menor o coeficiente difusivo. Além disso, os autores observaram que foi atingido um estado estacionário a partir de 1 hora após aplicação dos cremes (PITTERMANN, 1999).

Uma segunda conclusão do estudo foi que a vitamina E apresentou um fluxo de penetração cutânea menor do que o D-Pantenol em ambos os tipos de cremes. O D-pantenol é uma substância ativa solúvel em água, diferentemente da vitamina E, que é lipossolúvel (PITTERMANN, 1999).

Alguns dos componentes mencionados no estudo são de extrema importância na aplicação de produtos cosméticos para pele, em conjunto com uma série de outras matérias primas que compõem as fases aquosas e oleosas de um creme.

## **6- MÉTODO DE PRODUÇÃO DE CREME PARA APLICAÇÃO COSMÉTICA**

A mistura entre a fase aquosa e oleosa para produção de cremes para pele é chamada de emulsão, onde tem-se um líquido disperso em outro. Algumas definições estão relacionadas a viscosidade da emulsão gerada da combinação desses três componentes: tensoativos - moléculas que garantem a mistura entre fases imiscíveis - fase oleosa e aquosa. Os cremes são os produtos que possuem alta viscosidade, já as loções possuem uma baixa viscosidade (REBELLO, 2019; LEONARDI, 2005).

O prazo de validade do produto cosmético está diretamente relacionado à estabilidade das emulsões, haja vista que são misturas termodinamicamente instáveis. Isso significa dizer que, com o tempo, há uma tendência de separação das fases presentes. E alguns fatores podem acelerar este processo: calor ou frio, ações de agentes externos, pH extremo e radiação solar podem afetar as características do sistema (KIRK, 2001; LEONARDI, 2005).

As emulsões são amplamente utilizadas na produção de produtos cosméticos, podendo-se citar algumas das vantagens que apresentam (OLIVEIRA, 2009):

- i. Afinidade com o tecido cutâneo;
- ii. Possibilidade de incorporar, na mesma formulação, substâncias hidrófilas e lipofílicas, capazes de interagir no estrato córneo tanto na parte lipídica quanto na hidrofílica;
- iii. Capacidade de obter diferentes texturas, consistências e com diferentes níveis de penetração;
- iv. Apresentam propriedades emolientes, substâncias que evitam ou suavizam o ressecamento, e hidratantes;
- v. Podem atuar na limpeza da pele.

A principal aplicação da emulsão é levar tanto a parte lipídica quanto a aquosa para pele, de forma útil e agradável, podendo ser classificadas como (REBELLO, 2019):

i. Emulsão O/A (óleo em água): há uma quantidade menor de óleo em água, sendo disperso pela fase aquosa na presença de tensoativos. Algumas loções para o rosto são emulsões O/A, pois deixam a pele menos brilhante e oleosa;

ii. Emulsão A/O (água em óleo): a fase externa, em maior quantidade na mistura, é oleosa e envolve a fase interna aquosa. Esse tipo de emulsão é amplamente utilizado em cremes para massagear.

A fase aquosa é constituída de água purificada, umectantes (glicerina e propilenoglicol) que ajudam a reduzir a perda de água por evaporação na formulação e substâncias ativas. Já a fase oleosa, pode conter hidrocarbonetos, ceras, silicones e tensoativos (OLIVEIRA, 2009).

Ademais, podem ser adicionados à formulação conservantes e antioxidantes, além de corantes e perfumes, que não necessariamente atuarão na saúde da pele, mas estão relacionados aos aspectos estéticos e sensoriais do consumidor (OLIVEIRA, 2009).

## **7- MATÉRIAS PRIMAS EMPREGADAS EM CREMES PARA PELE**

As matérias primas utilizadas nas emulsões para produção de cremes para pele precisam estar liberadas pela ANVISA e possuem diferentes aplicações. Há uma lista de substâncias ativas sendo utilizadas no mercado, o que aumenta o desafio na escolha dos veículos que melhor promovem sua absorção na pele.

Além disso, atualmente, o consumidor está consciente das matérias primas prejudiciais ao meio ambiente e à sua própria saúde, razão pela qual não se deve levar em consideração apenas a parte econômica na escolha dos componentes (SEBRAE, 2020).

### **7.1- Substâncias ativas**

As substâncias ativas são os principais componentes cosméticos e que mais chamam atenção do consumidor na hora de tomar a decisão de compra. A vitamina A, E e C ganharam a atenção do consumidor pelos seus benefícios associados a saúde da pele. Antigamente, sem o conhecimento de penetração cutânea essas substâncias não eram empregadas nos produtos cosméticos, mas com desenvolvimento da pesquisa referente aos tecidos da pele e sua absorção, tornou-se comum a presença de substâncias ativas nas formulações (LEONARDI, 2005).

### **7.1.1- Vitamina A**

A vitamina A, ou ácido retinóico, como também é chamada, e seus derivados são conhecidos como retinóide e possuem função germinativa nos tecidos da pele. Por esse motivo, essa substância ativa, deve alcançar a camada basal e a derme, onde ocorre alta taxa metabólica. A pele envelhecida perde volume nas camadas dos tecidos e possui pouca elasticidade e a vitamina A pode atuar nestes pontos, estimulando a produção de elastina, células do estrato espinhos e granuloso da epiderme, o que torna a pele mais firme (LEONARDI, 2005).

Porém, este componente é instável na presença de oxigênio, radiação solar e altas temperaturas. Há pesquisas relacionadas a estabilização da vitamina A, que englobam uma série de substâncias derivadas do ácido retinóico. O palmitato de retinol é o componente mais estável dessa família, mas não deve ser exposto a temperatura maior que 45 °C e sua formulação deve ter pH entre 5 e 6, mesmo com essas premissas sua estabilização ainda é complexa (LEONARDI, 2005).

### **7.1.2- Vitamina E**

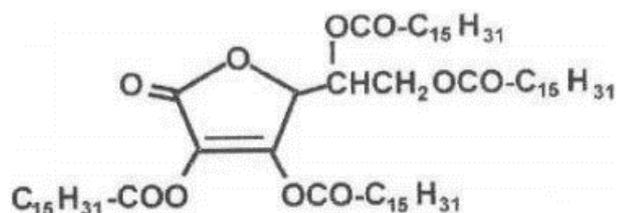
A vitamina E, também conhecida como tocoferol, foi descoberta a quase 100 anos e sua principal função no tecido cutâneo é atuar como antioxidante, protegendo a membrana da pele dos efeitos dos radicais livres. Essa substância ativa atua diretamente contra o envelhecimento precoce da pele, razão pela qual vem sendo empregada em cremes para cosméticos (LEONARDI, 2005; SANTOS, 2013).

Os radicais livres são moléculas instáveis que possuem elétrons livres na sua camada de valência e, em função disso, se tornam muito reativos e formam compostos indesejados na pele, como peróxidos que interferem nas funções biológicas do organismo. Esses radicais podem ser formados a partir da exposição à radiação ultravioleta, intensificando sua produção com a exposição contínua ao sol (LEONARDI, 2005).

A vitamina E é lipossolúvel e uma das substâncias com maior poder comprovado no combate ao envelhecimento da pele, auxiliando na inibição da oxidação de lipídios insaturados presente nos tecidos que, devido a ligação dupla presente nos compostos, podem interagir com radicais livres (ALMEIDA, 2008). A fórmula estrutural do tocoferol é apresentada na Figura 7.7.



**Figura 7.8. Fórmula estrutural do tetraisopalmitato de ascobila**



**Fonte:** ALMEIDA, 2008.

Esse derivado da vitamina C, é aplicado em produtos cosméticos em concentração a partir de 1%, não sofre interferência de pH, não necessita de solução tampão ou antioxidante. Ademais, pode ser aquecido dentro da fase oleosa em emulsões, atingindo até 80 °C (ALMEIDA, 2008).

A partir dos estudos das substâncias ativas, determinar o veículo adequado para difundir estes componentes no estrato córneo se torna de extrema importância para estabilidade e penetração adequada na pele, o que afetará diretamente o resultado do produto final (LEONARDI, 2005).

## **7.2- Veículos que promovem absorção na pele**

Os veículos de absorção têm como objetivo promover a penetração cutânea, ultrapassando a camada composta por células mortas, o estrato córneo, que é a principal barreira a difusão de substâncias ativas, para alcançar os tecidos vivos da pele. Os veículos de absorção promovem a maior hidratação dos tecidos – o que promove absorção, principalmente de substâncias polares – causam a ruptura da estrutura lipídica e interagem com as proteínas intracelulares (CARPENTIERI, 2007).

Os veículos de penetração, devem causar uma desorganização nas camadas lipídicas e hidratar seus canais para diminuir a resistência dessa barreira, mas para isso devem ter alguns requisitos para sua aplicação. (LEONARDI, 2005).

O veículo utilizado na formulação, não deve ser tóxico e causar alergia, deve possuir uma boa solubilidade na camada da pele, ter estabilidade física e química com os demais componentes da solução, ser viável financeiramente e aceitável pelo consumidor, ou seja, as características como cheiro e oleosidade devem ser agradáveis (CARPENTIERI, 2007; MARTINS, 2002).

Alguns produtos químicos comercializados apresentam bons resultados em

promover a penetração na pele. Exemplos de componentes com esta característica são os álcoois e glicóis, que possuem alguns solventes considerados intensificadores de absorção da pele. Etanol e propilenoglicol, são dois exemplos de solventes utilizados para aumentar a hidratação do estrato córneo, formando poros entre as camadas de lipídios e aumentando a solubilidade do composto ativo no meio. O sistema etanol e água, causa alterações conformacionais nas camadas de queratina e promove a extração de lipídios, crescendo a região hidrofílica do tecido (CARPENTIERI, 2007).

O propilenoglicol, solubiliza a queratina do estrato córneo e permanece no lugar de ligações de hidrogênio, em função disso, também vem sendo implementado na penetração de compostos. Estudos são realizados com propilenoglicol, etanol e água para entender qual a composição ideal para maximizar a absorção de diferentes componentes (MARTINS, 2002).

### **7.3- Solventes**

Solventes podem ser adicionados em cremes e loções para pele para ajudar a dissolver componentes usados no produto, sendo que a água é o solvente mais utilizado em emulsões A/O (KIRK, 2001). Na ANVISA, a RDC nº48/2013, afirma que o fabricante é responsável por atender os requisitos mínimos para utilização do solvente. A água do processo, pode ser tratada por osmose reversa ou resinas iônicas, para retirada de cálcio, magnésio e outros minerais. Estes componentes podem interferir na formulação, alterando a coloração, pH e precipitando ativos, por estes motivos devem ser tratados (REBELLO, 2019).

Algumas indústrias de cosméticos, utilizam água totalmente purificada, com especificações físicas, químicas e microbiológicas estabelecidas por agentes regulatórios para garantir que a água utilizada na fase aquosa da formulação não interfira na ação dos demais componentes (REBELLO, 2019).

### **7.4- Lipídios**

Os lipídios, principais componentes da fase oleosa do creme, podem ter origem animal, vegetal ou mineral e são um dos principais ingredientes de uma emulsão. Estes componentes são utilizados para melhorar o espalhamento do produto na pele e trazer benefícios sensoriais, mas também possuem a função de auxiliar na proteção do tecido, assim como os demais lipídios presente no corpo (REBELLO, 2019).

A pele humana possui uma série de lipídios importantes para sua auto regulação e proteção. O estrato córneo da epiderme, por exemplo, é composto de queratinócitos e lipídeos presentes entre as camadas de queratina. Algumas de suas funções são garantir a proteção do corpo, armazenar energia e água, substâncias fundamentais para o bom funcionamento do órgão (LEONARDI, 2005; REBELLO, 2019).

Um dos lipídios encontrados na pele é o ácido graxo, hidrocarbonetos com uma cadeia longa de carbonos, variando suas propriedades de acordo com a quantidade de carbonos e insaturações. Cerca de nove tipos de ácidos graxos foram encontrados na superfície da pele, dentre estes o ácido palmítico e o ácido oleico (LEONARDI, 2005).

A partir dessas informações de composição do tecido, produtos são desenvolvidos baseado nessas características. Alguns óleos vegetais contêm certos componentes presentes na pele, razão pela qual são aplicados em formulações de cremes. O óleo de amêndoas, por exemplo, contém cerca de 75% de ácido oleico. No geral, os óleos vegetais possuem ácidos graxos semelhantes aos presentes na pele humana, e são adicionados as formulações cosméticas para complementar as substâncias naturais dos tecidos (LEONARDI, 2005).

Para garantir a presença de lipídios na fase oleosa em conjunto com a fase aquosa na formulação é necessário utilização de tensoativos, que garantem a produção de cremes com os benefícios de ambas as fases.

### **7.5- Tensoativos**

Os tensoativos são importantes ingredientes nas formulações de produtos cosméticos, além de solubilizarem lipídios do estrato córneo, são amplamente utilizados na produção de emulsões. Os tensoativos possuem parte da molécula hidrofílica e outra lipofílica, sendo o componente intermediário entre a fase aquosa e oleosa (KIRK, 2001).

A fase aquosa, contém água, umectantes – responsáveis por impedir o ressecamento da emulsão, normalmente utilizado prolipropilenoglicol e glicerina – entre outras substâncias. Já a fase oleosa, contém ácidos e álcoois graxos, que melhoram o espalhamento do produto e a absorção do mesmo. Além disso, costuma-se adicionar a emulsão outros ingredientes como antioxidantes, conservantes, perfumes e substâncias ativas (LEONARDI, 2005).

Além dos tensoativos, que irão garantir a presença da fase aquosa e oleosa, com as substâncias ativas, lipídios e demais componentes, outras matérias primas são adicionadas à formulação para trazer estabilidade e conservar o produto.

## 7.6- Antioxidantes

Os antioxidantes operam interferindo na propagação de reações com radicais livres, reações com a presença de oxigênio ou reduzindo a atividade de agentes que possam desestabilizar a formulação cosmética. Os antioxidantes devem proteger o produto, mas sem agredir a pele, normalmente são utilizados na proporção de 0,1% a 0,2% (KIRK, 2001). Na Tabela 7.1, é apresentado alguns antioxidantes que são aplicados em produtos cosméticos.

**Tabela 7.1. Antioxidantes utilizados em cosméticos**

<b>Antioxidante</b>	<b>Fórmula molecular</b>
Ácido ascórbico	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub>
Tocoferol	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub>
Hidroxitolueno butilado	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O
hidroxianisol butilado	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Sulfito de sódio	NA <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>
Quercetina	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>

**Fonte:** Adaptado KIRK, 2001.

Além dos antioxidantes, conservantes podem ser adicionados para auxiliarem na proteção da formulação cosmética, combatendo agentes externos e aumentando o prazo de validade dos produtos.

## 7.7- Conservantes

Segundo a ANVISA, conservantes são substâncias que são adicionadas à formulação de um produto com a finalidade de inibir o crescimento de microrganismos durante a sua fabricação e estocagem, ou até mesmo durante a utilização dos produtos pelo consumidor.

Existem uma série de microrganismos que podem se propagar no produto na presença de água - presente em abundância nos produtos cosméticos. Para evitar esta propagação, muitas formulações, utilizam conservantes contra a presença dessas espécies, exceto os produtos com alta concentração de etanol que não necessitam da adição desses componentes (KIRK, 2001).

Há algumas pesquisas científicas em busca de determinar o real efeito dos conservantes para os seres humanos e até mesmo para o meio ambiente. Alguns conservantes proibidos em determinados países, por serem considerados perigosos, são apresentados no livro do Kirk e resumidos na Tabela 7.2.

**Tabela 7.2. Lista de conservantes proibidos em produtos cosméticos de alguns países**

<b>Conservante</b>	<b>Fórmula molecular</b>
Ácido benzoico	$C_7H_6O_2$
Álcool benzílico	$C_7H_8O$
Butilparabeno	$C_{11}H_{14}O_3$
Propionato de cálcio	$CaC_6H_{10}O_4$

**Fonte:** Adaptado KIRK, 2001.

Os parabenos são um tipo de conservantes amplamente utilizados desde 1930 para combater fungos, bactérias e leveduras. Estes componentes são utilizados em muitos produtos cosméticos devido sua alta compatibilidade com as matérias primas, serem economicamente viáveis e possuírem aplicação aprovada pela ANVISA. Por outro lado, muitos consumidores estão deixando de comprar produtos com parabenos, impulsionando o surgimento de produtos sem a presença destes componentes, mesmo sendo liberados pela legislação vigente (HOPE, 2017).

Algumas pesquisas estão relacionando o surgimento de câncer e doenças devido ao uso recorrente de produtos com conservantes, o que gerou um alarme na decisão de compra dos consumidores, porém essas consequências ainda não foram comprovadas. Contudo, parabenos e os demais produtos relacionados, ainda são utilizados em produtos cosméticos pois diminuem o custo de produção e cumprem com sua principal função: o combate a microrganismos vivos (HOPE, 2017).

A RDC N° 29/2012 da ANVISA, contém uma lista de conservantes que devem ser consultados antes de serem adicionados à formulação de um produto. No Quadro 7.1, é apresentado apenas alguns exemplos de conservantes da resolução da ANVISA.

**Quadro 7.1. Alguns exemplos de conservantes presentes na resolução RDC N° 29/2012 da ANVISA.**

<b>Substância</b>	<b>Máxima concentração autorizada</b>	<b>Limitações</b>	<b>Condições de uso e advertências</b>
Ácido benzoico e respectivo sal de sódio	2,5 % (ácido) Produtos que se enxáguem, exceto os produtos para higiene bucal. 1,7 % (ácido) Produtos de higiene bucal. 0,5 % (ácido) Produtos que não se enxáguem.	Proibido em sistemas pulverizáveis (como aerossóis e sprays) quando a concentração for maior que 0,5%.	-
Sais de ácido benzoico não incluídos no número de ordem 1 e ésteres de ácido benzoico	0,5% (expresso como ácido)	-	-
Ácido propiônico e seus sais	2,0% (expresso como ácido)	-	-
Ácido salicílico e seus sais	0,5% (expresso como ácido)	Proibido em produtos para crianças com menos de 3 anos de idade, com exceção dos shampoos.	Para produtos de uso adulto: "Não usar em crianças". Para produtos destinados ao público infantil: "Não usar em crianças menores de 3 anos de idade" (exceto para shampoos).

**Fonte:** Adaptado ANVISA - RDC N° 29/2012.

### **7.8- Corantes e Perfumes**

Os corantes são substâncias que dão coloração a superfície cosmética, utilizados para mudar o aspecto visual do produto e torná-lo mais atrativo ao consumidor. Podem ser classificados como orgânicos e inorgânicos, e possuem especificações quanto a sua composição: não devem ultrapassar 0,002% de chumbo, 0,0002% de arsênico e 0,0003% de metais pesados (KIRK, 2001; REBELLO, 2019).

Os perfumes ou essências são adicionados aos cremes e loções para atrair o olfato do

consumidor. São substâncias provenientes de uma mistura concentrada que apresentam aroma característico, sendo classificadas como naturais ou sintéticas. Essências naturais, podem ser extraídas de origem vegetal, como jasmim, hortelã e eucalipto. Já os perfumes sintéticos são produzidos a partir de uma grande amostra de aldeídos, por exemplo (REBELLO, 2019).

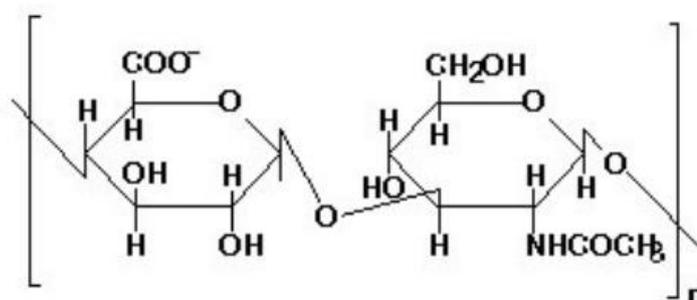
## 7.9- Hidratantes

A presença de água nos tecidos é fundamental para o funcionamento adequado da pele, este componente é responsável por trazer suavidade e preenchimento ao órgão. No estrato córneo, deve haver no mínimo 10% de água para ter elasticidade e flexibilidade. A retenção de água no tecido é devido a presença de agentes higroscópicos e lipídios, que fornecem uma barreira contra a perda deste componente essencial (REBELLO, 2019).

A pele velha, possui uma característica seca, irregular, com rugas e baixa elasticidade. Algumas pesquisas apontam que, paralelo ao envelhecimento da pele, ocorre a formação de ácido hialurônico de baixo peso molecular, substância que é sintetizada na pele, mas também vem sendo amplamente utilizada em produtos cosméticos, como cremes (OLIVEIRA, 2009).

O ácido hialurônico é um polissacarídeo composto por unidades dissacarídicas repetidas e foi isolado em 1943, mas somente 20 anos depois foi determinada sua estrutura, apresentada na Figura 7.9 (OLIVEIRA, 2009).

**Figura 7.9. Representação esquemática da estrutura do ácido hialurônico.**



**Fonte:** OLIVEIRA, 2009.

No corpo humano, o ácido hialurônico já é sintetizado em algumas células como fibroblasto sendo liberado no espaço extracelular. O corpo humano possui aproximadamente

12 gramas dessa substância, concentrado a maior parcela na pele, principalmente no tecido conjuntivo da derme e uma pequena quantidade no estrato córneo (OLIVEIRA, 2009).

A presença desse componente auxilia na diferenciação e proliferação celular, no preenchimento do tecido, cicatrização, hidratação e elasticidade. Atualmente, sua capacidade higroscópica vem sendo destacada, pois trata-se de uma das substâncias com maior poder de atrair água utilizada em produtos cosméticos (OLIVEIRA, 2009).

Essa capacidade está relacionada com o grupo hidroxilo (-OH) que interage com as moléculas de água através de pontes de hidrogênio e um grupo salino (-COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>) que se dissocia na água com uma reação favorável ao processo higroscópico (OLIVEIRA, 2009).

O ácido hialurônico, apresenta uma vasta aplicação no segmento de cosméticos, principalmente em cremes, devido aos benefícios gerados para pele, como a hidratação. Essa substância, além de possuir excelentes características higroscópicas e viscoelástica, é bem aceita pela pele humana, ou seja, possui baixos riscos adversos quando aplicado em formulações para o tecido cutâneo (OLIVEIRA, 2009).

O estudo desta matéria prima e as demais, são fundamentais para determinação da formulação ideal do creme, mas também para especificação de variáveis do processo de produção, como temperatura e tempo de agitação da fase aquosa e oleosa, para que não ocorra variações indesejadas no produto final.

## **8- PROCESSO DE PRODUÇÃO DE CREMES PARA PELE**

O processo de emulsão é o método mais utilizado para a produção de creme e trata-se de um processo diferenciado para cada tipo de creme, tanto para uma emulsificação água em óleo quanto para óleo em água. As matérias primas da formulação irão determinar as variáveis do processo, como tempo e temperatura de dissolução das fases (PIVSA, 2019).

As emulsificações, geralmente, contêm cerca de 70% da fase externa, que é uma mistura de componentes, onde a fase interna é introduzida a uma elevada temperatura e agitação. Ressalta-se a importância da escolha do emulsificante nesse processo, componente responsável pelo equilíbrio de ambas as fases. Existem alguns estudos referentes à aplicação deste composto em cremes, contudo sabe-se que o nível de emulsificante deve ser menor que 10% (KIRK, 2001).

O processo de produção de cremes para pele passa por um rigoroso controle de qualidade ao longo da fabricação. São produtos utilizados em contato direto com a pele

humana e, para não ocasionar irritações ou alergias, não devem apresentar variações nas formulações pesquisadas, testadas e desenvolvidas (STRUS, 2019; PRODUCTION METHODS, 2020).

O processo se inicia com a seleção das matérias e testes de controle de qualidade, caso os produtos estejam dentro dos padrões estabelecidos, seguem para etapa de separação, onde é pesado e medido os ingredientes que serão utilizados no lote do creme. Nesta etapa, é feita a conferência em duplicada dos valores para evitar divergências no produto final (PRODUCTION METHODS, 2020).

Na terceira etapa, é realizado a preparação da fase oleosa com os respectivos componentes em um reator de mistura - lipídios e emulsificante são os principais ingredientes. Em paralelo, em outro reator, é realizado a preparação da fase aquosa, com água purificada e substâncias ativas. Ambas as etapas requerem um controle preciso de temperatura, velocidade de mistura, viscosidade e tempo (STRUS, 2019).

Geralmente, a dissolução das fases ocorre a uma temperatura em torno de 80°C e, devido a esse fator, substâncias sensíveis a temperatura, como vitaminas e essências, são adicionadas após a emulsificação, quando a mistura estiver resfriada em torno de 35°C (PIVSA, 2019).

A emulsificação do creme é realizada após a finalização das duas fases da mistura, sendo adicionadas a um tanque de emulsificação à vácuo para evitar contaminação com ar. Esta etapa, possui rigorosos padrões de produção com a devida proporção de matérias-primas, ordem de introdução e tempo de agitação, além do controle de propriedades como viscosidade e temperatura (PRODUCTION METHODS, 2020).

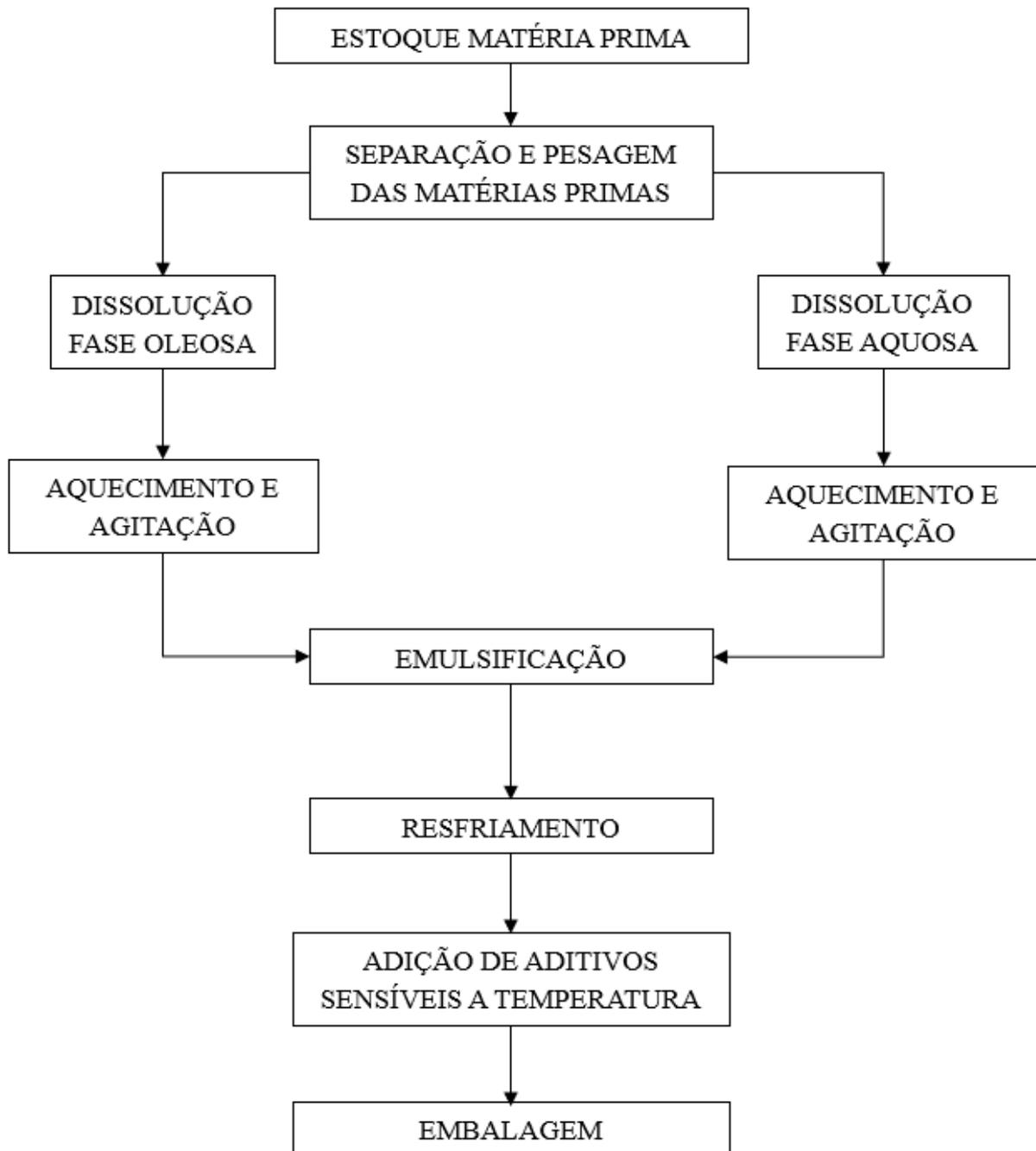
Finalizado a homogeneização da mistura, é necessário resfriar o creme para adição dos componentes finais, como essências, conservantes, antioxidantes e substâncias ativas. Essa etapa é um limitante no processo, pois dependendo da produção, pode levar aproximadamente 5 horas para diminuir a temperatura de 80°C até 35°C, devido à baixa condutividade do creme. PIVSA et.2019, no artigo "*Improvement of Water Cooling System for Oil in Water Cosmetic Cream Production Process*", apresentam bons resultados utilizando água de resfriamento com uma vazão de 8L/min a 5°C, diminuindo de 5 horas para cerca de 2 horas o tempo de resfriamento do produto (PIVSA, 2019).

Com o fim da emulsificação, após adição dos demais componentes na mistura, o produto segue para a etapa de envaze com a respectiva marcação do lote. Alguns testes finais são realizados para analisar a cor, pH, viscosidade e outras propriedades, além dos testes intermediários que são realizados ao longo do processo produtivo (PRODUCTION

METHODS, 2020).

Caso haja alguma variação de pH, esta variável pode ser ajustada no fim do processo após a realização dos testes (Costa, 2017). Na Figura 8.10, é possível verificar um diagrama de blocos para o processo de produção para cremes.

**Figura 8.10. Diagrama de blocos para o processo de produção de cremes.**



**Fonte:** Adaptado COSTA, 2017; STRUS, 2019.

## 9- LEGISLAÇÃO APLICADA AO SEGMENTO DE COSMÉTICOS

A fabricação de produtos cosméticos no Brasil é baseada na legislação que garante a produção e comercialização de maneira adequada e segura para população (REBELLO, 2019). E o ministério da saúde, implementou algumas leis importantes para o segmento, como:

- i. Lei nº 6.437/1977, que contém as infrações e as devidas penalidades;
- ii. Lei nº 9.782/1999, que cria a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, responsável por garantir, dentro do segmento de cosméticos, boas práticas de fabricação e garantir a regularização de produtos.

Algumas Portarias e Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) são fundamentais para boas práticas de fabricação (ANVISA, 2020; REBELLO, 2019):

- i. RDC nº 48/2013: aprova o regulamento técnico de boas práticas de fabricação para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes (HPCP);
- ii. RDC nº 29/2012: lista de substâncias de ação conservante permitidas para HPCP;
- iii. RDC nº 44/2012: lista de substâncias corantes permitidas para HPCP;
- iv. RDC nº 83/2016: lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos HPCP;
- v. RDC nº 3/2012: lista de substâncias que os produtos HPCP não devem conter exceto nas condições e com restrições estabelecidas;
- vi. RDC nº 481/1999: estabelece os limites microbianos considerados seguros para o produto e o consumidor;
- vii. RDC nº 7/2015: requisitos técnicos para a regularização de produtos HPCP;
- viii. RDC nº 250/2018: requisitos para apresentação do projeto de arte de etiqueta ou rotulagem no processo de regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, e para a coexistência de mais de uma arte de etiqueta ou rotulagem para um mesmo produto;
- ix. RDC nº 332/2005: estabelece que as empresas fabricantes e importadoras de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, instaladas no território nacional, deverão implementar um sistema de cosmetovigilância.

O Ministério da Justiça (secretaria estadual da defesa da cidadania), estabelece regras para defesa do consumidor, imposta na Lei nº 8078/1990, decreto nº 2.181 de 20/03/1997. O Artigo 18º, afirma “que o fabricante deve prestar informação sobre o produto através de

impressos apropriados”. A ANVISA, detalha que o fabricante é obrigado a informar na embalagem para o consumidor informações como: composição química, data de fabricação, prazo de validade (RDC 312/2019), modo de uso e precauções. Além disso, é obrigatório que os produtos tenham em seu rótulo o número de registro (REBELLO, 2019).

## **10- CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste trabalho foi apresentado uma análise bibliográfica referente ao segmento de cosméticos, um mercado em constante evolução, impulsionado por pesquisas de tecnologias e matérias primas que otimizam a penetração cutânea e melhoram a saúde da pele.

O desenvolvimento do presente estudo tinha como objetivo abordar os principais conceitos técnicos e econômicos do segmento de cosméticos, focando na produção de cremes. Como resultado, através da revisão bibliográfica, foi possível analisar as perspectivas de crescimento do mercado, os principais desafios para difusão de compostos na pele e as matérias primas utilizadas em um processo de produção de cremes, fornecendo um conhecimento base para atuação nesta categoria.

O avanço histórico e econômico apresentado, demonstrou uma grande perspectiva de crescimento. Através da análise econômica, verificou-se a força desta categoria, até mesmo em momento de crise econômica mundial, influenciada por consumidores que buscam produtos para cuidado pessoal e bem-estar, independente do cenário do país.

Os estudos em torno da estrutura fisiológica dos tecidos da pele – epiderme, derme e hipoderme – trouxeram a compreensão das substâncias fundamentais para o bom funcionamento e manutenção do maior órgão do corpo humano. As proteínas queratina, elastina e colágeno, além dos lipídios, água e uma série de outras substâncias estudadas se mostraram imprescindíveis para a saúde da pele. Assim, os produtos cosméticos devem atuar na manutenção destes componentes durante a aplicação da formulação no corpo.

Os principais desafios a penetração cutânea apresentados foram as vias intercelular e intracelular do estrato córneo, composto por queratina e lipídios, contudo alguns caminhos para otimizar esse processo foram levantados. Através da análise bibliográfica, mostrou-se que o aumento da concentração do ativo no veículo, da solubilidade do ativo no estrato córneo e do coeficiente de difusão - o qual é inversamente proporcional a viscosidade e raio da molécula - influenciam em uma maior penetração cutânea.

Devido a importância do assunto, ressalta-se que este trabalho contribui para o início da compreensão dos aspectos da indústria de cosméticos no Brasil e no mundo, fornecendo os conceitos principais e relevantes deste segmento, baseado em referências científicas, permitindo que o tema seja aprofundado de acordo com as necessidades de aplicação.

## 11- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIHPEC. **A Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos Essencial para o Brasil.** Disponível em: [https://abihpec.org.br/site2019/wp-content/uploads/2020/11/Panorama\\_do\\_Setor\\_atualizado\\_outubro\\_1211.pdf](https://abihpec.org.br/site2019/wp-content/uploads/2020/11/Panorama_do_Setor_atualizado_outubro_1211.pdf). Acesso em: 13 nov. 2020.

ABIHPEC. **Panorama do Setor 2019.** Disponível em: <https://abihpec.org.br/publicacao/panorama-do-setor-2019-2/>. Acesso em: 13 nov. 2020.

ALMEIDA, Mariana Mandelli de. Determinação e quantificação das vitaminas C e E associadas em produtos cosméticos. 2008. Dissertação (Mestrado em Produção e Controle Farmacêuticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. doi:10.11606/D.9.2008.tde-30102008-154631. Acesso em: 2020-11-15.

ANVISA BIBLIOTECA DE COSMÉTICOS. [S. l.], 5 ago. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/legislacao/bibliotecas-tematicas/arquivos/cosmeticos>. Acesso em: 17 nov. 2020

BETAEQ. **COSMÉTICOS I: ORIGEM DOS COSMÉTICOS.** Disponível em: <https://betaeq.com.br/index.php/2019/06/25/cosmeticos-i-origem-dos-cosmeticos/>. Acesso em: 22 ago. 2020.

BRAZILBEAUTYNEWS. **Tecnologia de pele 3D desenvolvida pelo Grupo Boticário pode mudar a forma como cosméticos são testados no Brasil.** Disponível em: <https://www.brazilbeautynews.com/tecnologia-de-pele-3d-desenvolvida-pelo-grupo,1414>. Acesso em: 1 nov. 2020.

CARPENTIERI-RODRIGUES, Letícia Norma; ZANLUCHI, Juliana Modolo; GREBOGI, Ivanna Hinke. Percutaneous absorption enhancers: mechanisms and potential. **Braz. arch. biol. technol.**, Curitiba , v. 50, n. 6, p. 949-961, Nov. 2007 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-)

89132007000700006&lng=en&nrm=iso>. access  
on 02 Nov. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132007000700006>.

Costa, R., & Santos, L. (2017). Delivery systems for cosmetics - From manufacturing to the skin of natural antioxidants. *Powder Technology*, 322, 402–416. doi:10.1016/j.powtec.2017.07.086

EPOCA NEGÓCIOS. **Após Natura comprar Avon, Boticário mira expansão internacional.** Disponível em: <https://epocanegocios.globo.com/Empresa/noticia/2019/06/apos-natura-comprar-avon-boticario-mira-expansao-internacional.html>. Acesso em: 13 nov. 2020.

EXAME. **Hinode: bilhões em perfumes, marketing multinível e autoajuda.** Disponível em: <https://exame.com/negocios/hinode-bilhoes-em-perfumes-marketing-multinivel-e-autoajuda/>. Acesso em: 22 ago. 2020.

FOLHA DE S.PAULO. **Jequiti se torna a 2ª maior fonte de receita do Grupo Silvio Santos.** Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/mercado/2014/05/1452518-jequiti-torna-a-2-maior-fonte-de-receita-do-grupo-silvio-santos.shtml>. Acesso em: 13 nov. 2020.

FOLHA DE S.PAULO. **Natura compra Avon e se torna 4ª maior empresa do segmento de beleza.** Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/mercado/2019/05/natura-compra-avon-e-se-torna-4a-maior-empresa-do-segmento-de-belezacompan.shtml#:~:text=Segundo%20dados%20da%20consultoria%20Euromonitor,%E2%80%8B>. Acesso em: 13 nov. 2020.

FORBES. **Brasil é o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo.** Disponível em: <https://forbes.com.br/negocios/2020/07/brasil-e-o-quarto-maior-mercado-de-beleza-e-cuidados-pessoais-do-mundo/>. Acesso em: 13 nov. 2020.

GRUPO BOTICARIO. **25 FATOS PARA CONHECER A HISTÓRIA DO GRUPO BOTICÁRIO.** Disponível em: <https://www.grupoboticario.com.br/essencia/revista/curiosidades.aspx>. Acesso em: 13 nov. 2020.

GRUPO BOTICÁRIO. **Nascidos no Brasil, Crescidos no Mundo.** Disponível em: <https://www.grupoboticario.com.br/pt/Paginas/Inicial.aspx>. Acesso em: 22 ago. 2020.

GRUPO BOTICÁRIO. **ÓRGÃOS HUMANOS SIMULADOS EM CHIP PARA TESTAR COSMÉTICOS.** Disponível em: 12.

<https://www.grupoboticario.com.br/pt/acontece-por-aqui/Paginas/%C3%93rg%C3%A3os-humanos-simulados-em-chip.aspx>. Acesso em: 1 nov. 2020.

HARRIS, M. I. N. D. C. **PELE DO NASCIMENTO A MATURIDADE.** 1. ed. [S.l.]: SENAC SÃO PAULO, 2016. p. 1-301.

Hoppe, A. C., & Castello Novo Pais, M. (2017). Avaliação da toxicidade de parabenos em cosméticos, *10*(3). <https://doi.org/10.22280/revintervol10ed3.301>.

INCROPERA, F. P. *et al.* **FUNDAMENTOS DE TRANFERÊNCIA DE CALOR E DE MASSA.** 6. ed. RIO DE JANEIRO: LTC, 2008. p. 1-657.

JORNAL DA USP. **Pele impressa em 3D substitui animais em teste de cosméticos.** Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/pele-impressa-em-3d-substitui-animais-em-teste-de-cosmeticos/>. Acesso em: 1 nov. 2020.

KIRK, OTHMER. **Enciclopedia of Chemical Technology.** 4. Ed. EUA, 529 p. Vol. 1. Watcher, 2001.

LEONARDI, Gislaine Ricci; LUIZGUSTAVO Keidi. **Cosmetologia Aplicada.** 207. ed. [S.I] Medfarma, 2005, pg. 1-2007.

Martins, Maria Rita Fernandes Moraes, & Veiga, Francisco. (2002). **Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 38(1), 33-54. <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322002000100004>

NATURA. **Nossa História.** Disponível em: <https://www.natura.com.br/a-natura/nossa-historia>. Acesso em: 22 ago. 2020.

O BOTICÁRIO. **As grandes histórias começam sempre da forma mais simples!** . Disponível em: <https://www.oboticario.pt/historia>. Acesso em: 22 ago. 2020.

OLIVEIRA, Ângela. **DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS COM ÁCIDO HIALURÔNICO.** Orientador: Maria Helena dos Anjos Rodrigues Amaral. 2009. 100 p. Dissertação Mestrado (Tecnologia Farmacêutica) - UNIVERSIDADE DO PORTO - FACULDADE DE FARMÁCIA, [S. l.], 2009. Disponível em: <https://repositorio->

aberto.up.pt/bitstream/10216/44681/2/DISSERTA%C3%83O.pdf. Acesso em: 18 nov. 2020.

Pivsa-Art, W., Siraworakun, C., & Pivsa-Art, S. (2019). Improvement of Water Cooling System for Oil in Water Cosmetic Cream Production Process. *JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN*, 52(10), 789–792. doi:10.1252/jcej.18we249

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA CASA CIVIL. **Lei nº 6.437, de 11 de setembro de 1990.** Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. [S. l.], 11 set. 1990. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/18078compilado.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18078compilado.htm). Acesso em: 23 nov. 2020.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA CASA CIVIL. **Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1997.** Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. [S. l.], 20 ago. 1997. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l6437.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6437.htm). Acesso em: 23 nov. 2020.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA CASA CIVIL. **Lei nº 6.437, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. [S. l.], 26 jan. 1999. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/l9782.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm). Acesso em: 23 nov. 2020.

PRODUCTION Methods: Skin care. Disponível em: [https://www.matsuyama.co.jp/en/factory/factory1\\_6.php](https://www.matsuyama.co.jp/en/factory/factory1_6.php). Acesso em: 6 nov. 2020

REBELLO, Tereza. **GUIA DE PRODUTOS COSMÉTICOS**. 12. ed. SÃO PAULO: SENAC, 2019. p. 1-248.

SANTOS, Mirelli Papalia; Nádia Oliveira. **Ação Das Vitaminas Antioxidantes Na Prevenção Do Envelhecimento Cutâneo**. Orientador: NADIA OLIVEIRA. 2013. 16 p. Trabalho de Conclusão de Curso (CURSO DE Ciências da Saúde) - UNIJUI, [S. l.], 2014. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/1067>. Acesso em: 15 nov. 2020.

SEBRAE. **CADERNO DE TENDÊNCIAS 2019-2020**. Disponível em: <https://m.sebrae.com.br/Sebrae/Portal%20Sebrae/Anexos/CADERNO%20DE%20TENDENCIAS%202019-2020%20Sebrae%20Abihpec%20vs%20final.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2020.

**Sharma, Gaurav & Gadhiya, Jayesh & Dhanawat, Meenakshi. (2018). Textbook of Cosmetic Formulations.**

Strus, Oksana & Polovko, Nataliia & Yezerska, Oksana. (2019). **Justification of technological parameters of the cream production with sapropel extract. Pharmacia.** 66. 10.3897/pharmacia.66.e35022.

**VEJA. Brasil perde posição no consumo de cosmético, mas setor avança Leia mais em: <https://veja.abril.com.br/economia/brasil-perde-posicao-no-consumo-de-cosmetico-mas-setor-avanca/>. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/economia/brasil-perde-posicao-no-consumo-de-cosmetico-mas-setor-avanca/>. Acesso em: 23 ago. 2020.**