

## Hipercromia s: Aspectos Gerais e Uso de Despigmmentantes Cutâneos

**Maria Aparecida Nicoletti, Eliane Maria de Almeida Orsine, Ana Carolina Nogueira Duarte e Gabriela Arbex Buono**

*Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista – Campus Marquês de São Vicente, São Paulo SP, Brasil*

*O artigo aborda a hiperpigmentação cutânea sob alguns aspectos como a melanogênese e os fatores incidentes, principais hiperpigmentações observadas, compostos químicos com ação despigmmentante e métodos de avaliação “in vitro” de despigmmentantes.*

*Ese artículo aborda la hiperpigmentación sob algunos aspectos como la síntesis de la melanina y los factores incidentes, principales hiperpigmentaciones observadas, compuestos químicos con acción despigmmentante y métodos “in vitro” de evaluación de los despigmmentantes.*

*This article is concerning skin hyperpigmentation, considering for that, the melanin synthesis and related factors, mainly types of skin hyperpigmentation, skin lighteners and in vitro skin-lightening agents evaluation.*

Por muitos séculos, o homem tem feito tentativas de alterar artificialmente a cor da pele, através do seu clareamento ou escurecimento. Essas práticas têm estado intimamente relacionadas com sua filosofia, crenças, religiosidade e, por outro lado, por sua vaidade insaciável. O folclore e a história relatam preparações utilizando matérias-primas de origem vegetal ou animal que se constituíam em cocções e maceratos que serviam a essas finalidades. Sucos, plantas e frutas (principalmente as cítricas) têm sido freqüentemente empregadas para promover o clareamento.<sup>20</sup>

A variação da cor da pele depende da origem racial, estação do ano e sexo. Considerando as pessoas, individualmente, nota-se que elas não exibem a mesma cor em todas as partes do corpo. Enquanto que a espessura da pele, os vasos sanguíneos superficiais (dependendo do número e estado de sua dilatação, bem como a sua aproximação com a superfície da pele) e pigmentos como carotenóides afetam a percepção da cor, a quantidade de melanina produzida pelos melanócitos determina a cor. Por esta razão, pesquisas para o desenvolvimento de produtos clareadores focam, principalmente, a redução da produção de melanina nos melanócitos.<sup>16,24</sup>

De maneira geral, a alteração da tonalidade da cor da pele das pessoas, simplesmente por finalidade estética, está ligada a fatores sócio/culturais, fato esse evidenciado pelos padrões de beleza estabelecidos que variam nas diferentes regiões do mundo.

As mulheres ocidentais preferem um visual bronzeado enquanto que as asiáticas estabelecem que a pele deve se apresentar clara e muito branca em razão do conceito tradicional de que este fato

representa projeção e aristocracia o que ainda, atualmente, influencia grandemente o desenvolvimento de produtos com essas finalidades no mercado cosmético de diversos países.<sup>16</sup> O ideal de beleza para a mulher japonesa por exemplo, é pele com tonalidade branca sem manchas ou nuanças e por esta razão, o mercado destes produtos tem crescido muito com inúmeras patentes.<sup>11,18</sup>

Sob outro aspecto, as diferentes raças apresentam características próprias em relação à cor da pele. Observa-se que a hiperpigmentação da pele caucasiana é o resultado de algumas anormalidades no mecanismo enzimático que controla a pigmentação, podendo ser causada por uma variedade de fatores incluindo inflamação, idade avançada, fatores genéticos e distúrbios hormonais. Em compensação, a pele dos asiáticos e negros é normalmente muito pigmentada em razão da alta densidade de melanina e as diferenças na pigmentação entre pele de brancos e negros são devidas a atividades enzimáticas diferentes.<sup>1</sup>

A cor da pele é de grande importância para o consumidor negro; a raça negra apresenta um número maior de tons naturais da pele. Há 35 matizes que variam em intensidade incluindo laranja e azul. O resultado é uma impressão geral produzida especialmente pela luz, mas normalmente, há manchas mais escuras nos cotovelos, nos joelhos, nos ombros, na parte de trás do pescoço e sob os olhos. Em razão das misturas raciais, estas mudanças de coloração em tons variados acontecem, inclusive, dentro de uma mesma família. Acrescentando às diferenças gerais nos tons de pele, os lábios são sempre em 2 tons, sendo o inferior mais claro que o superior.<sup>4</sup>

De maneira geral, a hiperpigmentação da pele é devida a vários fatores, como envelhecimento, gravidez, distúrbios endócrinos, tratamento com hormônios sexuais e exposição ao sol em diferentes graus. Estudos foram conduzidos sobre diversas manifestações crônicas que afetam o aspecto pessoal e a satisfação estética. Muitos deles provam que as radiações de luz solar são as principais responsáveis pela maioria destas anomalias, seguidas pelos hormônios e/ou fatores externos.<sup>6</sup>

A pele é, em essência, um órgão de proteção e desta a função que se destaca é a proteção contra os danos físicos causados pelo sol.<sup>5</sup>

O papel fisiológico da melanina consiste, fundamentalmente, em prover a cor da pele e a fotoproteção. Como filtro solar, a melanina difrata ou reflete a radiação UV. Após

a irradiação, os melanossomas se reagrupam em torno do núcleo e protegem, assim, o material genético da célula. Muitas são as modificações patológicas da cor da pele e são denominadas discromias.<sup>2</sup> As melaninas são biopolímeros heterogêneos produzidos por células especializadas chamadas melanócitos, encontradas na pele, no bulbo folicular e nos olhos. Elas são sintetizadas pela melanogênese e responsáveis pela pigmentação da pele, do cabelo e dos olhos.<sup>6,12,23</sup>

A exposição da pele à luz ultravioleta (UV) pode causar bronzeamento, fotoenvelhecimento e até mesmo fotocarcinogênese. A melanina é importante para proteção contra lesão por UV, mas sua produção desordenada pode levar à formação de lentigem ou manchas escurecidas de senescência. O controle da hiperpigmentação está se tornando cada vez mais importante conforme a população de idosos continua a crescer.<sup>13,18</sup>

### Síntese de Melanina

A melanogênese ocorre nos melanócitos, que são encontrados na camada basal da epiderme. A tirosinase, enzima que controla a melanogênese, é inicialmente sintetizada na superfície do retículo endoplasmático rugoso. É, então, transferida para o complexo de Golgi, associada ao lisossoma e, desta forma, ativada pela adição de uma cadeia de açúcar antes de ser secretada para dentro de uma vesícula. Um pré-melanossoma liberado do complexo de Golgi une-se com a vesícula para formar o melanossoma. Nos melanossomas, a tirosinase converte a tirosina em eumelanina (preta) ou feomelanina (amarelada ou avermelhada).<sup>18</sup>

Os melanócitos apresentam dentritos que se desenvolvem lateralmente e para cima, transferem os melanossomas (que passam por 4 estágios de maturação: melanização do melanossoma) para os queratinócitos, onde eles são metabolizados durante o processo de queratinização. Nos indivíduos de pele branca, os melanossomas se desintegram progressivamente no interior dos queratinócitos, durante a migração à superfície. Nos indivíduos de pele negra, os grãos de melanina estão presentes até nas camadas mais superficiais da pele.<sup>12,18,19</sup>

#### Fatores que Infuenciam a Melanogênese<sup>5,12</sup>

***Fator genético:*** Todos os estágios da melanogênese estão sob controle genético. As caracterfsticas dos melanossomas são codificadas pelos genes de pigmentação.

***Fator hormonal:*** A MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*), hormônio hipofisário, estimula a melanogênese. Os estrogênios e a progesterona provocam a hiperpigmentação do rosto e da epiderme genital.

***Ação dos raios UV:*** A ação dos raios UV-B multiplica os melanócitos ativos e estimula a enzima tirosinase; a produção aumentada de melanina é uma reação defensiva da pele, promovendo a formação do eritema actínico (pigmentação indireta). A radiação UV-A oxida e escurece os precursores incolores da melanina, promovendo uma pigmentação sem eritema (pigmentação direta).

#### Hiperpigmentações<sup>3,5,8,12</sup>

O hipercromismo corresponde a hiperpigmentação da pele. Existem várias manifestações:

***Cloasma ou máscara de gravidez:*** É constituído por manchas marrons de contorno irregulares, localizadas simetricamente no rosto (testa, têmporas e maçãs do rosto), desencadeadas pela gravidez ou por anticoncepcionais administrados por via oral.

***Dermatite por perfume (ou por bijuteria):*** São manchas, de contornos irregulares, localizadas no rosto e no colo, conseqüências da ação sensibilizante de substâncias contidas nos perfumes (dermartite de Berloque, desencadeada pela presença de furocumarinas) e nos produtos cosméticos perfumados.

***Efélides ou sardas da cor ruiva:*** São pequenas manchas planas, de cor marrom-ocre que aumentam quando em exposição aos raios ultravioletas, disseminadas no rosto e nas partes descobertas do corpo.

***Hiperchromias pós-inflamatórias:*** Aparecem após agressão à pele, tais como queimaduras ou processo inflamatório. Estão mais ligadas ao tipo de agressão que ao grau de inflamação.

***Hiperpigmentação periorbital (círculos):*** É uma melanose redonda perto das pálpebras e região periocular, onde há aumento de melanina nos melanócitos da epiderme. É um quadro hereditário de transmissão autossômica que se torna presente no período após a puberdade (não tem tratamento).

***Lentigens:*** São manchas lenticulares bem limitadas, planas ou pouco salientes, de coloração que varia do amarelo ao marrom-escuro. Não aparecem por causa da exposição à luz do sol e aumentam o número de melanócitos na camada basal da epiderme.

***Lentigens senis ou de luz do sol:*** São manchas escuras que aparecem no rosto, na parte de fora dos braços e antebraços em pessoas com mais de 50 anos de idade com histórico repetido de exposição à luz solar.

***Melanodermatites por fotossensibilização:*** São pigmentações generalizadas devidas a fotossensibilização medicamentosa.

***Melanodermia residual:*** É o aumento de melanófagos na derme como resposta a um processo inflamatório crônico que pode produzir zonas melanodérmicas.

***Melanose de Riehl:*** É uma pigmentação difusa que atinge as têmporas, a face, a testa, o colo. É conseqüência de fatores cosméticos, endócrinos e nervosos. São manchas com pontas de pequeno tamanho que se ampliam, formando um reticulado nos dois lados do pescoço e na base do bulbo capilar.

***Melasma:*** Corresponde a hipermelanogênese facial marrom escuro que se desenvolve lenta e simetricamente, principalmente, em mulheres, e que tem sido associada a fatores hormonais, uso de perfumes em cosméticos, exposição à luz solar e herança familiar.

***Poiquilodermina de Civatte:*** É observada em mulheres na peri e pós-menopausa, como manchas escuras localizadas nos dois lados e no V do pescoço, às vezes com áreas atróficas e telangiectasias.

***Queratoses senis ou actínicas ou melanoses solares:*** São manchas senis de cor variável, marrom, cinza ou preta, queratósicas, escamosas, com crostas que podem evoluir para um carcinoma.

#### Avaliação de Despigmentantes

Para desenvolver princípios ativos com ação despigmentante é necessário a utilização de metodologia adequada para essa avaliação.

Face aos problemas científicos e sociais pelo uso de animais de laboratório em testes de segurança de produtos, as técnicas *in vitro* passaram a ser uma necessidade.<sup>17</sup>

Masuda *et al.*<sup>18</sup> descrevem três métodos *in vitro* que podem ser utilizados:

**Método enzimático:** A tirosinase, usualmente retirada de cogumelos, é adicionada ao seu substrato tirosina ou DOPA em presença e ausência do despigmentante em estudo. A atividade inibitória é então avaliada pela medida dos intermediários da melanina, por absorbância. Substratos radioativos podem, também, ser usados.

**Método da cultura de célula:** Os despigmentantes são adicionados a um meio de cultura para avaliar seu efeito inibitório sobre a melanogênese em células de melanoma de camundongo B-16 ou melanócito humano. Este método permite detecção não somente de qualquer efeito inibidor na atividade enzimática da tirosinase, mas também, em qualquer processo não relacionado a tirosinase, como a inibição da síntese de açúcar de cadeia lateral ou a transferência de enzimas entre organelas.

**Método de cultura de tecido:** Este método é, algumas vezes, usado para estudar interação dos melanócitos com suas células vizinhas e tecidos. Folículos dissecados de camundongos ou pele de porquinho-da-índia são comumente empregados.

Segundo os autores, quando os compostos despigmentantes testados *in vitro* apresentarem resultados promissores, os testes *in vivo* poderão ser usados para a confirmação (pigmentação UV induzida ou testes clínicos). Deve-se acrescentar a necessidade de que estudos complementares relativos à segurança do uso destes compostos tenham sido, previamente, definidos.

Majmudar & Smith<sup>17</sup> descrevem vários modelos *in vitro* e métodos usados pelas indústrias farmacêuticas e cosméticas acrescentando a utilização de equivalentes de pele viva, como o *Epiderm* e o *Melanoderm*.

Modelos organotípicos de pele consistem em métodos não-animais e de custo apropriado para avaliar a irritabilidade e eficácia das propriedades de vários produtos cosméticos e dermatológicos. É o que podemos observar com o *Melanoderm* que é um modelo tridimensional de pele com alta diferenciação, contendo melanócitos normais humanos, podendo ser ferramenta útil para avaliar agentes de clareamento e bronzeamento da pele.<sup>15</sup>

### Despigmentantes

Conceitualmente são produtos que ajudam a reduzir a hiperpigmentação, em certos casos. O tratamento para hiper Cromias baseia-se na utilização de substâncias despigmentantes que deverão atuar em região específica do corpo, por mecanismos diversos. Os despigmentantes podem estar disponíveis em várias formas de apresentação como pomadas, cremes evanescentes, loções, entre outras.

A cor da pele depende do número, do tamanho, da composição e da distribuição dos melanossomas produzidos pelos melanócitos e distribuídos aos queratinócitos vizinhos através dos dentritos, porém, o número de melanócitos por unidade de superfície é o mesmo. Nos indivíduos de cor branca, os melanócitosfuncionammaislentamente sem a estimulação dos raios solares e fabricam

melanossomas de tamanho pequeno (400 nm) reunidos em pequenos grupos no interior dos queratinócitos. Estes melanossomas, nos quais predomina a feomelanina, são degradados antes de atingir a camada córnea. Ao contrário, os melanócitos dos negros produzem, permanentemente, com ou sem sol, melanossomas duas vezes maiores (800 nm) que estão dispersos, individualmente no citoplasma e cheios de eumelanina.

Praticamente não estão degradados e ocupam toda a altura da epiderme até a camada córnea onde chegam intactos. Na pele dos orientais há uma mistura de melanossomas de tamanhos grande e pequeno.<sup>19</sup>

De maneira geral, o tratamento da pele que apresenta hiperpigmentação não é fácil de ser realizado porque muitos compostos efetivos para este propósito apresentam-se como irritantes e podem promover a descamação (*peeling*) além do que o resultado nem sempre é imediato e, sim, gradual.<sup>1</sup>

Não são poucos os relatos na literatura envolvendo estudos na tentativa de desenvolvimento de despigmentantes mais efetivos, com maior estabilidade química e com mais ação duradoura que os convencionais, além de inúmeras patentes.<sup>6,8-11,16,23</sup>

A maior parte dos cosméticos despigmentantes utilizam inibidores da tirosinase para reduzir a produção de melanina. Entretanto, há outras enzimas que fazem parte deste processo. Estudo recente avalia a inibição não somente da tirosinase, mas também, da TRP-1 (*tyrosinase-related-protein-1*) que catalisa a oxidação do intermediário melanogênico ácido 5,6-diidroxi-indol-2-carboxílico, obtendo bons resultados na redução da hiperpigmentação UVB-induzida em humanos.<sup>13</sup>

**Possíveis mecanismos de ação de despigmentantes:**<sup>20</sup>

1 - Por seletividade, destruindo ou descaracterizando os melanócitos. Compostos que são antioxidantes podem alterar as reações metabólicas (fosforilação oxidativa) *in vivo* por depleção de quantidade de oxigênio disponível nas células.

2 - Pela interferência com a biossíntese da melanina e precursores.

3 - Pela inativação ou impedimento da biossíntese da enzima tirosinase. Poderia reagir com o centro ativo da enzima ou com os grupamentos vizinhos que podem ser essenciais para a atividade enzimática.

4 - Pela interferência no transporte dos grânulos de melanina para células malpighianas por inibição da fagacitose do dentrito do melanócito ou por causar edema intercelular.

5 - Pela alteração (capacidade de redução) da melanina marrom presente nos melanossomas (forma oxidada) para uma coloração mais clara (forma reduzida).

Cada composto com ação despigmentante apresenta características próprias quanto à sua introdução na preparação, ou seja, aspectos como a possibilidade/necessidade ou não de ser associado a outros compostos de mesma função, ou mesmo, que possam intensificar ou favorecer o clareamento, quanto às características físico-químicas, quanto à forma de apresentação mais adequada em função da utilização de excipientes específicos e, principalmente quanto à estabilidade (física, química, terapêutica, microbiológica e toxicológica).

Paralelamente, deverão ser observadas as normas legais estabelecidas de autorização de emprego deste tipo de composto e concentrações permitidas, em cada país. A estes aspectos abordados deverão, ainda, e em igual importância, estar dis-



poníveis as informações sobre recomendações de uso, como a necessidade ou não de utilização de filtro solar e, ainda, a possibilidade do aparecimento de reações adversas.

**Compostos despigmentantes/clareadores de uso tópi-co**:<sup>6,7,10,22</sup>

- **Ácido ascórbico**: agente despigmentante, porém, com estabilidade química reduzida em formulações de uso tópico. Dá-se preferência de uso ao fosfato de ascorbil magnésio (VC-PMG), que é um derivado da vitamina C, que apresenta maior estabilidade química atuando por inibição da melanogênese.

- **Ácido azeláico (ácido 1,7-dicarboxílico nítrico nona-dícico)**: a avaliação *in vitro* demonstrou que o ácido azeláico é inibidor competitivo das enzimas de óxido-redução e, também um antioxidante. É eficaz no tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória e melasma, devido à sua ação antitirosinase, à inibição da energia produzida durante os processos de síntese da célula e à ação anti-radicaís.

- **Ácido glicólico**: usado como despigmentante por sua ação de descamação (*peeling*) em concentrações variáveis e tempo de exposição conforme a necessidade apresentada.

- **Ácido kójico (5-hidróxi-2-hidroxi-metil-4H-piran-4-ona)**: apresenta grande eficácia na despigmentação porque inibe a ação da tirosinase como quelante de fons e promove a diminuição da eumelanina e seu monômero precursor. O dipalmitato kójico, que também inibe a tirosinase, não tem seu mecanismo de ação elucidado. Pode ser clivado em ácido kójico pela esterase após a absorção pelas células da pele agindo, portanto, como um ácido kójico produzido *in situ*.

- **Ácido retinóico**: usado como despigmentante por sua ação de descamação (*peeling*). Diminui a pigmentação, principalmente o melasma epidérmico.

- **Hidroquinona**: é um agente de despigmentação usado topicamente e de ação imediata porque inibe a atividade da tirosinase e, secundariamente, de forma mais lenta, induz modificações estruturais nas membranas das organelas dos melanócitos, acelerando a degradação dos melanossomas. A hidroquinona-D-glucopiranosídio (*Arbutin*) apresenta excelente estabilidade química em formulações com atividade despigmentante. Atua por redução da atividade da tirosinase.

- **Extrato aquoso de leucócitos (Melawhite)**: é uma solução de peptídios que atua como inibidor competitivo específico da tirosinase, diminuindo a formação de melanina.

- **Extrato de bétula e amora associado ao ácido kójico**: ação despigmentante por ação inibidora da tirosinase.

- **Extrato de uva-ursina (Melableach)**: extraído da *Arctosphylos uva-ursi* L. Spreng, que apresenta ação inibidora da tirosinase e também degrada a melanina existente na pele, provocando modificações estruturais nas membranas das organelas dos melanócitos e apresenta efeito cumulativo.

- **Flavonóides**: são antioxidantes naturais e possuem boa atividade inibidora da tirosinase por possuírem estrutura fenólica.

-  **Mercaptominas (N-dimetil-amina[2-mercapto-etila] e cloreto de beta-caroteno-etilamina**: têm efeito citotóxico seletivo sobre os melanócitos.

- **Silicato sintético de alumínio (Antipollon HT)**: absorve a melanina já formada; utilizado no tratamento de hiperpigmentação de pele como os cloasmas.

**Outros despigmentantes descritos em patentes**:<sup>10</sup>

- **Ácido glicirrízínico (patente da Kanebo Ltd.)**: mecanismo de despigmentação não divulgado.

- **3-Aminotirosina (patente da Kanebo Ltd.)**: inibição da tirosinase.

- **Betaínas (patente da Shiseido Co.)**: aceleram a penetrabilidade de agentes despigmentantes.

- **Cisteína e triptofano (patente japonesa da Yakult Honsha Kk)**: inibem a formação de melanina e promovem a decomposição de peróxidos lipídicos.

- **Derivados da 4-tioresorcina (patente da L'Oreal)**: inibição da tirosinase.

- **Derivados do ácido benzóico (patente da Kao Corp.)**: metil 4-benziloxi-2-hidroxibenzoato e ácido 4-benziloxi-2-hidroxibenzóico agem por formação de inibidores da melanina.

- **5-Hidroxi-2-hidroxi-metil-g-pirodona (patente da Sansei Pharmaceutical Co. Ltd.)**: seu efeito despigmentante foi avaliado em cultura de células de melanoma B16, apresentando–se superior ao ácido kójico.

- **Extrato de Catharanthus roseus (patente da Shiseido Co.)**: o componente ativo extraído desta planta é um glicosídio da hidroquinona, similar ao *Arbutin*.

- **Extratos de Fomes japonicus e Ganoderma (patente da Sunstar Inc.)**: preveniram a pigmentação UVV-induzida em pele de porquinho-da-índia.

- **Proteoglicanas (patente da Nonogawa Shoji Y. K.)**: de origem animal e utilizada em associação com ascorbatos, apresentam ação de clareamento de pele.

- **Oligopeptídios (patente da Sansei Seiyaky Kk)**: inibem a formação de melanina.

Embora a hidroquinona esteja sendo usada há muito tempo, progressivamente ela vem sendo substituída por outros compostos que se apresentam menos irritantes (é proibida em países como África do Sul e Tailândia). Outro inconveniente de sua utilização é a instabilidade química, pois facilmente se oxida, primeiro para a forma de quinona de coloração amarela que, por sua vez, sofre oxidação para hidroxiquinona (coloração amarela), que se apresenta instável e se polimeriza, originando produtos de coloração marrom escuro. Por esta razão, o *Arbutin*, glicosídeo da hidroquinona, tem sido empregado, uma vez que não têm sido observadas reações de sensibilização e é quimicamente menos instável.<sup>3,21,22</sup>

### Conclusão

A pele é não somente uma camada protetora para o corpo, mas também, o maior sítio de interação com outros sistemas corpóreos. A segurança de utilização de compostos que irão ser empregados em preparações de uso tópico deve ser criteriosamente avaliada.

Segurança pode ser definida como a ausência de riscos ou perigos, entretanto, segurança absoluta não existe. É importante o reconhecimento do fato de que todos os compostos químicos apresentam toxicidade em algum nível de concentração e, por esta razão, é imprescindível a determinação da concentração efetiva.<sup>14</sup>

Paralelamente às determinações da interação do composto com o organismo, a avaliação da fórmula quanto à estabilidade é decisivo para minimizar os riscos que estas preparações podem representar.

## Referências

- Alexander P. Skin bleaches. *In:* de Navarre ME. *The chemistry and manufacture of cosmetics*. v.IV 2 ed. Orlando: Allured Publishing, 1975, p.1011-1027.
- Beny MG. Fisiologia da pele. *Cosm Toil (Ed Port)* **12**(2):44-50, 2000.
- Canto LC, Bergold AM. Estabilidade à temperatura de soluções de hidroquinona. *Cosm Toil (Ed Port)* **12**(3):75-78, 2000.
- Chapman WR, Shevlin EJ. The development of skin lighteners. *Cosm Toil* **98**(5):69-73, 1983.
- Charlet E. *Cosmética para farmacêuticos*. Zaragoza: Editorial Acribia, 1996. 192p.
- De Castro AC, Pimentel LC, Dorande I. Tratamento da hiperpigmentação: uva-ursina versus hidroquinona. *Cosm Toil (Ed Port)* **9**(2):39-43, 1997.
- dos Santos H (ed). Novas matérias-primas. *Cosm Toil (Ed Port)* **13**(1):58-73, 2001.
- Fox C. Advances in cosmetic science and technology. II. Topical bioactive materials. *Cosm Toil* **109**(9):83-114, 1994.
- Fox C. Advances in cosmetic science and thechnology VI. Skin care and treatment. *Cosm Toil* **110**(5):63-93, 1995.
- Fox C. Advances in the cosmetic science and technology of topical bioactive materials. *Cosm Toil* **112**(7):67-84, 1997.
- Fox C. Skin care – literature and patent review. *Cosm Toil* **102**(4):45-70, 1987.
- Hernandez M, Mercier-Fresnel MM. *Manual de cosmetologia*. 3 ed Rio de Janeiro, Revinter, 1999. 353p.
- Katagiri T, Okubo T, Oyobikawa M, Futaki K, Shaku M, Kawai M. Novos inibidores de enzimas melogênicas para controle de hiperpigmentação. *Cosm Toil (Ed Port)* **10**(6):60, 1998.
- Kaufmann PJ, Rappaport MJ. Skin care products. *In:* Whittam JH (ed). *Cosmetic safety*. New York: Marcel Dekker, 1987. p179-204.
- Klausner M, Neal P, Breyfogle, B, Kubilus J. MelanoDerm, um tecido epidérmico para avaliar os agentes de clareamento e bronzeamento da pele. *Cosm Toil (Ed Port)* **12**(6):69, 2000.
- Lee OS, Kim EJ. Skin lightening. *Cosm Toil* **110**(10):51-56, 1995
- Majmudar G, Smith M. Técnicas de seleção *in vitro* em dermatologia. *Cosm Toil (Ed Port)* **11**(6):76-81, 1999.
- Masuda M, Tejima T, Suzuki T, Imokawa G. Skin lighteners. *Cosm Toil* **111**(10):65-77, 1996.
- Peyrefitte G, Martini MC, Chivot M. *Cosmetologia, biologia geral, biologia da pele*. São Paulo: Andrei Editora, 1998, 507p.
- Shevlin EJ. Skin lighteners and bleach creams. *In:* Balsam MS, Sagarin E (eds). *Cosmetics*. v1 2 ed. New York: Wiley, 1974. p.223-239.
- Silva EC, Kedor-Hackmann ERM. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de despigmentantes cutâneos contendo arbutina associada ou não ao ácido glicólico. *Cosm Toil (Ed Port)* **11**(4):62, 1999.
- Su EG. Formulando com branqueadores da pele. *Cosm Toil (Ed Port)* **11**(2):57-63, 1999.
- Tucci AMF, Nunes AS, Rosin EVF, Matheus LGM, Zucchetti R, Guerra Filho SS. Análise de imagem: I - Avaliação da eficácia de produtos contra manchas de pele. *Cosm Toil (Ed Port)* **7**(6):35, 1995.
- Wilkinson JB, Moore RJ. *Cosmetologia de Harry*. Madrid: Ed. Díaz de Santos, 1990, 1039p.



**Maria Aparecida Nicoletti** é Professora Doutora de disciplinas relacionadas à produção e controle de qualidade de medicamentos e cosméticos do Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista. Responsável Técnica pelo BIOFAR II – Divisão de Desenvolvimento e Produção de Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

**Eliane Maria de Almeida Orsine** é Professora Doutora de disciplinas relacionadas à produção e controle de qualidade de medicamentos e cosméticos do Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista. Coordenadora do Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista – Campus Marquês de São Vicente.

**Ana Carolina Nogueira Duarte** e **Gabriela Arbex Buono** são alunas do Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista – Campus Marquês de São Vicente.