

CENTRO UNIVERSITÁRIO CAMPO LIMPO PAULISTA  
QUÍMICA BACHARELADO

LAURA SILVA CARNEIRO

**EXTRAÇÃO DA CAFEÍNA A PARTIR DO CHÁ PRETO COMERCIAL E  
MANIPULAÇÃO DE EMULSÃO COM CAFEÍNA, COM FINALIDADE  
ANTICELULÍTICA**

Campo Limpo Paulista

2019

LAURA SILVA CARNEIRO

**EXTRAÇÃO DA CAFEÍNA A PARTIR DO CHÁ PRETO COMERCIAL E  
MANIPULAÇÃO DE EMULSÃO COM CAFEÍNA, COM FINALIDADE  
ANTICELULÍTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Centro Universitário Campo Limpo Paulista  
para conclusão do curso de Química  
Bacharelado sob a orientação da Profa. Dra.  
Sabrina de Almeida Marques.

CAMPO LIMPO PAULISTA

2019

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus, pela proteção fornecida e pela oportunidade a mim dada de chegar até onde estou.

Agradeço a minha orientadora também pelo seus conhecimentos compartilhados, pelo profissionalismo, pela paciência para comigo perante as dificuldades e por sua dedicação em todos os momentos.

Ao corpo docente que contribuiu muito para minha formação com o compartilhamento de conhecimentos e ideias, assim como a um ensino de caráter mais humanista.

A toda minha família pelo apoio e incentivo, principalmente a minha mãe e meu padrasto que me auxiliaram me incentivando a cada passo até aqui.

A todos os meus colegas e amigos que colaboraram sempre na troca de conhecimento e nos estudos.

“Um cientista em seu laboratório não é um mero técnico: ele também é uma criança que confronta os fenômenos naturais que o impressionam como faziam os contos de fada.”

Marie Curie

## RESUMO

A cafeína é o composto psicoativo mais consumido pelo mundo, estando presente em uma miríade de produtos, desde alimentos, derivados de plantas a medicamentos e cosméticos, sendo importante seu estudo, portanto o objetivo deste trabalho é realizar a extração da cafeína a partir de chá comercial e a formulação de um creme contendo cafeína com finalidade anticelulítica devido suas propriedades estudadas. Primeiramente foi efetuada uma extração a partir das folhas de chá comercial de chá preto, utilizando-se primeiro uma extração por infusão sólido-líquido usando da água como solvente e em seguida uma extração líquido-líquido por meio do solvente diclorometano, visto seu bom grau de seletividade para o processo, por fim realizou-se uma purificação por meio do processo de recristalização, a cafeína obtida ao fim foi levada para uma análise de FTIR. Devido as suas características lipolíticas estudou-se sua aplicabilidade cosmética, levando a formulação de uma emulsão contendo cafeína como ativo para finalidade anticelulítica. A formulação obtida foi submetida a uma série de testes de caráter preliminar para o estudo de sua estabilidade, avaliando se seria necessário uma reformulação da emulsão contendo cafeína, os testes consistiram em avaliar suas características organolépticas, pH, solubilidade, comportamento via estresse térmico, sua viscosidade, estresse físico por meio de centrifugação a 3000 rotações por minuto e comportamento no congelamento e descongelamento de um ciclo. A emulsão apresentou instabilidade quanto a precipitação de cafeína após 15 dias formulado devido a característica de sua molécula, levando a conclusão de que mais estudos na área precisam ser feitos.

**Palavras-chave:** Cafeína, Extração, Cosmético e Estabilidade.

## ABSTRACT

Caffeine is the most consumed psychoactive compound in the world, being present in a myriad of products, from foods, herbal products to medicines and cosmetics, and its study is important, therefore the objective of this work is to extract caffeine from tea and the formulation of an anti-cellulite caffeine cream due to its studied properties. Firstly, an extraction was made from the commercial tea leaves of black tea, first using a solid-liquid infusion extraction using water as a solvent and then a liquid-liquid extraction by dichloromethane solvent, since it was well-graded. Selectivity for the process, finally a purification was performed by the recrystallization process, the caffeine obtained at the end was taken to a FTIR analysis. Due to its lipolytic characteristics, its cosmetic applicability has been studied, leading to the formulation of an emulsion containing caffeine as active for anti-cellulite purpose. The obtained formulation was submitted to a series of preliminary tests to study its stability, evaluating if a reformulation of the caffeine-containing emulsion would be necessary. viscosity, physical stress by centrifugation at 3000 revolutions per minute and freezing and thawing behavior of a cycle. The emulsion showed instability in caffeine precipitation after 15 days formulated due to the characteristic of its molecule, leading to the conclusion that more studies in the area need to be done.

**Key-words:** Caffeine, Extraction, Cosmetics and Stability.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

AMP – Adenosina Monofosfato

AMPc – Adenosina Monofosfato Cíclica

ANS - Agência Nacional de Saúde

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A/O – Água em óleo

A/O/A – Micro gotículas nas gotículas de óleo em água

ATP – Adenosina Trifosfato

CaCO<sub>3</sub> - Carbonato de Cálcio

CATEC - Câmara Técnica de Cosméticos

CEM - Campo Elétrico Moderado

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub> - Tolueno

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - Diclorometano

CO<sub>2</sub> – Dióxido de Carbono

EFS - Extração por Fluido Supercrítico

FDA – United States Food and Drug Administration

FTIR – Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

g – gramas

GAGs - Glicosaminoglicanos

g/cm<sup>3</sup> – Gramas por centímetro cúbico

g/mol – Gramas por mol

°C – graus Celsius

h - Hora

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Normatização e Qualidade Industrial

K – Kelvin

Kg - Quilograma

KI – Iodeto de Potássio

LD50 – Dose Letal Mediana

LDG – Lipodistrofia Ginóide

MERCOSUL – Mercado Comum do Sul

mg – Miligramas

mg/kg – Miligrama por quilograma

mg/mL – Miligramas por mililitro

mL – mililitros

mPa.s – Milipascal segundo

NaCl - Cloreto de Sódio

NaOH - Hidróxido de Sódio

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - Sulfato de Sódio Anidro

nm – Nanometro

O/A – Óleo em água

O/A/O – Microgotas nas gotículas de óleo em água

oz – Onça

P.A. – Puro para Análise

PAP - Processamento por Alta Pressão

pH – Potencial Hidrogeniônico

rpm – Rotações por minuto

SVS – Secretaria de Vigilância Sanitária



## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Fluxograma da metodologia aplicada.....  | 4  |
| Figura 2 - Estrutura química da cafeína (SANTO, 2016).....  | 5  |
| Figura 3 - Fluxograma do processo de produção do chá preto (Adaptado de DUBOC, 2015)..  | 8  |
| Figura 4 - Lista dos 10 países de maior mercado consumidor de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos de 2018 (ABIHPEC, 2019)..... | 13 |
| Figura 5 - Representação da estrutura de um tensoativo (ALVES, 2015) .....  | 18 |
| Figura 6 - Representação do tensoativo na interface água/óleo. (ALVES, 2015).....   | 19 |
| Figura 7 - Corte transversal da pele, suas funções e a tela subcutânea (TORTORA, 2017)....  | 20 |
| Figura 8 - Desenho esquemático do tecido adiposo normal e da LDG (CUNHA, 2015).....   | 22 |
| Figura 9 - Estrutura química da cafeína e dos metabolismos correspondentes. (RIBEIRO, 2013) .....   | 24 |
| Figura 10 - Influência da cafeína na lipólise. (GUERREIRO, 2016) .....  | 25 |
| Figura 11 - Sistema de extração sólido-líquido após aquecimento.....  | 30 |
| Figura 12 - Formas básica e ácida da cafeína (FAKULTY CHEMEKETA, 2019) .....  | 30 |
| Figura 13 - Filtrado derivado da extração sólido-líquido.....   | 31 |
| Figura 14 - Sistema de extração líquido-líquido.....  | 31 |
| Figura 15 - Cafeína bruta.....  | 32 |
| Figura 16 - Cafeína purificada.....   | 33 |
| Figura 17: Espectro da análise de FTIR das amostras de cafeína P. A. (a), e cafeína extraída do chá (b).....                                    | 34 |
| Figura 18 – Espectro de FTIR da cafeína (ALENCAR, 2016) .....   | 35 |

## **LISTA DE GRÁFICOS**

|  |    |
|--|----|
| Gráfico 1 - Representatividade do Brasil no mercado de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos na América Latina em 2018 (ABIHPEC, 2019)..... | 14 |
|--|----|

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Teor de cafeína nos produtos (KOMES, 2009) .....                                 | 7  |
| Tabela 2 - Propriedades físicas dos solventes mais utilizados (MARQUES, 2007) .....         | 12 |
| Tabela 3 - Comparação da pele (epiderme e derme) e tecido subcutâneo (VANPUTTE, 2016) ..... | 21 |
| Tabela 4 - Teste de centrífuga do creme com cafeína em temperatura ambiente.....            | 36 |
| Tabela 5 - Testes organolépticos da amostra armazenada em temperatura ambiente.....         | 37 |
| Tabela 6 - Testes organolépticos da amostra armazenada em geladeira.....                    | 37 |
| Tabela 7 - pH e solubilidade do creme.....  | 38 |
| Tabela 8 - Características organolépticas e pH do creme após estresse térmico.....          | 38 |

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| INTRODUÇÃO.....  | 1  |
| JUSTIFICATIVA.....   | 2  |
| OBJETIVOS.....   | 3  |
| GERAL.....   | 3  |
| ESPECÍFICOS.....   | 3  |
| METODOLOGIA.....   | 4  |
| CAPÍTULO 1 – ASPECTOS TEÓRICOS E CONCEITOS-CHAVE.....                                | 5  |
| 1.1 Cafeína.....   | 5  |
| 1.1.1 Efeitos da Cafeína.....  | 5  |
| 1.1.2 Fontes de Cafeína.....   | 6  |
| 1.1.2.1 Fonte de Cafeína Escolhida: Chá preto.....                                   | 7  |
| 1.2 Extração.....  | 8  |
| 1.2.1 Extração Sólido-Líquido.....   | 9  |
| 1.2.2 Extração Líquido-Líquido.....  | 10 |
| 1.3 Cosmetologia.....  | 12 |
| 1.3.1 Cosmecêutica.....  | 14 |
| 1.3.2 Legislação.....  | 14 |
| 1.3.3 Qualidade e Estabilidade de Cosméticos.....                                    | 16 |
| 1.3.4 Emulsões Cosméticas.....   | 17 |
| 1.4 Pele Humana.....   | 19 |
| 1.4.1 Lipodistrofia Ginóide.....   | 21 |
| 1.4.2 Mecanismo da Cafeína no Tratamento da Lipodistrofia Ginóide.....               | 24 |
| CAPÍTULO 2 – PARTE EXPERIMENTAL.....   | 26 |
| 2.1 Metodologia da Extração da Cafeína.....  | 26 |
| 2.1.1 Materiais e Métodos.....   | 26 |
| 2.2 Metodologia Para a Manipulação do Creme Lanette Com Incorporação da Cafeína..... | 27 |
| 2.2.1 Materiais e Métodos.....   | 27 |
| 2.3 Metodologia dos Testes de Estabilidade.....                                      | 28 |
| 2.3.1 Materiais e Métodos.....   | 28 |
| CAPÍTULO 3 – RESULTADOS EXPERIMENTAIS E DISCUSSÕES.....                              | 30 |
| 3.1 Resultados e Discussões da Extração da Cafeína.....                              | 30 |
| 3.2 Resultados e Discussões dos Testes de Estabilidade.....                          | 36 |
| 3.2.1 Testes da centrífuga.....  | 36 |
| 3.2.2 Testes organolépticos.....   | 36 |
| 3.2.3 Testes de pH e solubilidade.....   | 38 |
| 3.2.4 Teste do estresse térmico.....   | 38 |

|   |    |
|---|----|
| 3.2.5 Teste do ciclo de congelamento e descongelamento.....                               | 39 |
| 3.2.6 Teste de viscosidade.....   | 39 |
| 3.2.7 Conclusão sobre a estabilidade.....   | 39 |
| CAPÍTULO 4 – QUESTÃO ENADE COM FOCO NOS CONCEITOS ENVOLVIDOS NO<br>PRESENTE TRABALHO..... | 40 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS .....  | 42 |
| REFERÊNCIAS .....   | 43 |

## INTRODUÇÃO

A cafeína é a substância psicoativa mais conhecida e consumida no mundo, sendo facilmente encontrada em diversos alimentos e plantas, como no café, chá, guaraná, cacau, mate e cola. Também pode ser comumente encontrada em medicamentos associados a analgésicos e anti-inflamatórios. Estima-se que o consumo da mesma no Brasil esteja em torno de 40 mg/pessoa/dia, pode ser consumido em uma xícara de café (150 mL) 40 a 180 mg de cafeína, enquanto que em uma lata das bebidas conhecidas como refrigerante do tipo “cola” (350 mL) são encontradas de 26-58 mg de cafeína. (DELUCIA, 2014).

Nos alimentos a porção de cafeína presente pode variar pela quantidade de produto, do método de preparo e do tipo do produto. O chá e o café, bebidas amplamente conhecidas e consumidas, possuem mais fatores determinantes para a concentração de cafeína, estes fatores são: a espécie das folhas de chá ou espécie dos grãos de café, o tipo de solo e clima do cultivo, as granulações das amostras, etc. Pode ser encontrada uma maior quantidade de cafeína em peso seco em folhas de chá do que em grãos de café, embora nas suas determinadas bebidas a quantidade ingerida é maior no café por ser necessária uma maior quantidade de pó de café no preparo deste, do que de folhas no preparo do chá. (COSTA, 2011)

No campo cosmético a cafeína também pode ser encontrada e uma das suas aplicações mais conhecidas nesta área está nos populares cremes para tratamento de lipodistrofia ginóide, popularmente conhecida como celulite, com sua eficácia comprovada por via tópica. Nestes produtos sua concentração normalmente varia de 1% a 2%. (BRUNELLI, 2016)

Para tal aplicação na área cosmética a cafeína precisa ser extraída de sua fonte natural, necessitando ter um certo grau de pureza. Um dos métodos utilizados para a extração da cafeína é através da extração por solvente, embora o clorofórmio seja o solvente apontado como de maior eficácia em Santos (2014). O diclorometano apresenta menor toxicidade, sendo o escolhido para o método. Para a escolha de um bom solvente na extração de compostos orgânicos existem alguns aspectos a serem considerados, visto que existem muitas fases orgânicas diferentes. Para determinar o solvente utilizado este deve atender as seguintes demandas: boa solubilidade da substância de interesse a ser extraída, alta pureza, baixo ponto de ebulição, baixa toxicidade e baixo custo. (BJELDANES, 2014)

## **JUSTIFICATIVA**

A cafeína é um composto orgânico presente em grande parte dos produtos consumidos pela população em geral sendo a substância psicoativa mais consumida no mundo, entretanto suas utilizações não estão restritas apenas a área alimentícia ou farmacológica. Por meio de pesquisas tem-se descoberto muitas características que possibilitam o seu uso na área cosmetológica, área esta muito associada ao bem estar e auto estima.

O setor cosmético está em grande e constante desenvolvimento trazendo mais tecnologias de maior apelo ao público. Esta área é uma das principais áreas de atuação do profissional em química, sendo importante ao estudante conhecê-la. Um dos principais focos de estudo desse ramo é a formulação de novos produtos, como também sua estabilidade, para garantir funcionabilidade e segurança ao consumidor.

## **OBJETIVOS**

### **GERAL**

Extrair a cafeína a partir do chá preto comercial, confeccionar uma formulação em creme com cafeína com finalidade anticelulítica e realizar testes de estabilidade.

### **ESPECÍFICOS**

- ❖ Estudar as características da cafeína;
- ❖ Extrair a cafeína a partir do chá preto comercial;
- ❖ Realizar um espectro de FTIR na amostra de cafeína obtida;
- ❖ Produzir a base creme para a incorporação de cafeína;
- ❖ Preparar uma amostra de creme incorporada com a cafeína adquirida já pura;
- ❖ Realizar testes de estabilidade na formulação e comparar os resultados obtidos com a literatura.



## METODOLOGIA

Iniciou-se o projeto com o levantamento bibliográfico acerca da extração da cafeína a partir do chá, bem como suas características, prosseguindo com estudos sobre estabilidade cosmética, em seguida comprou-se a amostra de chá comercial em um supermercado varejista da região de Jundiaí-SP. Os métodos de extração aplicados, confecções do creme e testes que avaliam sua qualidade seguiram parâmetros e estudos encontrados na literatura, a partir de artigos científicos, teses e livros. Os ensaios e testes foram efetuados nos laboratórios da UNIFACCAMP, conforme efetuadas as extrações e testes os resultados e valores obtidos foram discutidos e comparados com os resultados encontrados na literatura. Ao término das práticas fora montada a monografia com tabelas comparativas e análises dos resultados obtidos. Ao término do trabalho houve a revisão do mesmo e conformidade as normas ABNT. Apresenta-se na figura 1 o fluxograma da metodologia aplicada.

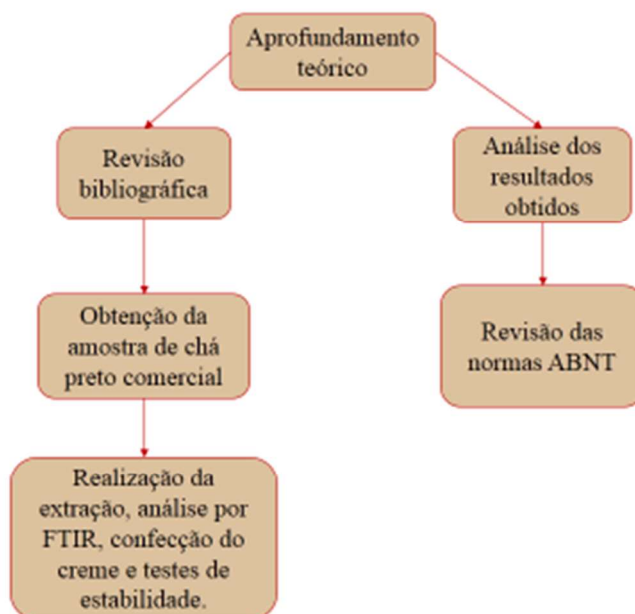


Figura 1 – Fluxograma da metodologia aplicada

## CAPÍTULO 1 – ASPECTOS TEÓRICOS E CONCEITOS-CHAVE

### 1.1 Cafeína

A cafeína é um alcaloide da classe das metilxantinas, identificado como 1,3,7-trimetilxantina, encontrada em algumas plantas onde possui a função de proteção de predadores nos tecidos de sus flores, frutos e folhas. Sua estrutura apresenta anéis heterocíclicos possuindo nitrogênio, como mostrado na figura 1. Sua massa molar é de 194,19 g/mol possuindo uma densidade de 1,23g/cm<sup>3</sup> e sua temperatura de sublimação sem se decompor termicamente sendo 451,2 K à pressão atmosférica. (SANTO, 2016)

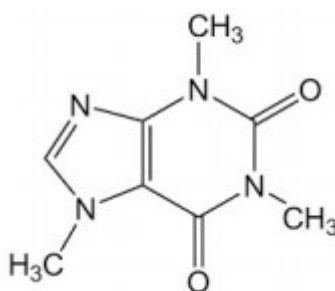


Figura 2 – Estrutura química da cafeína (SANTO, 2016)

Sua aparência pura é caracterizada como um pó branco, este pode ser obtido por meio de extração de produtos naturais, sendo possível com solventes como benzeno, clorofórmio, tricloroetileno e diclorometano, ou ainda por meio de métodos mais novos criados sob a perspectiva de serem mais seguros e trazerem menos riscos ao meio ambiente. A primeira vez que foi extraída e isolada do café foi em 1820 na Alemanha, pelo químico Ferdinand Runge, enquanto que do chá preto fora isolada em 1827 por Oudry. (JAUSSAUD, 2016; LEITE, 2009)

#### 1.1.1 Efeitos da Cafeína

Por ter características hidrofóbicas a cafeína consegue permear as barreiras biológicas, não tendo barreiras para a mesma entre o sangue e o cérebro. No plasma sanguíneo humano a mais alta concentração de cafeína acontece entre 15 e 20 minutos após consumo via oral, já para doses inferiores a 10mg/kg sua meia-vida em humanos é de 2,5 a 4,5 horas. (SANTO, 2016)

Doses únicas de cafeína de 200mg, cerca de 3mg por quilo corporal, independente da fonte podem apresentar problemas de segurança para a população saudável adulta geral. Seu LD50 (Dose letal mediana) é em torno de 10g, essa quantidade entretanto varia de pessoa para pessoa, em geral é considerado mortal ingerir 150mg de cafeína por quilo corporal. Uma xícara

de café expresso pode conter de 60mg a 120mg de cafeína dependendo da semente e do preparo, então ao assumir que uma pessoa esteja ingerindo o café “fraco” (60mg) e pesa em torno de 75kg, esta pessoa atingiria a dose letal ao ingerir 173 xícaras de café. (MARTINEZ, 2019)

A cafeína se mostra como um composto com uma das ações farmacológicas mais variadas causando efeitos de alterações no sistema nervoso central e sistemas cardiovascular, entre outras. Sua característica ação no sistema nervoso central é devido a semelhança estrutural da mesma com a molécula de adenosina. (BASTOS, 2017)

Seus estímulos por aumentarem a atividade cerebral levam a glândula pituitária a liberar grandes quantidades de adrenalina, o que provoca os sintomas de taquicardia, aumento da pressão arterial, abertura de tubos respiratórios, aumento de metabolismo e contração de músculos. Estes geram o famoso aumento do estado de alerta e redução da sensação de fadiga. Entre outros mecanismos, ao elevar o gasto cardíaco esta aumenta o fluxo renal, podendo levar a quadros clínicos de hipertensão, doença coronariana e arritmia cardíaca, como também para pessoas com quadros de ansiedade pela irritabilidade que a cafeína causa. (DE MARIA, 2007; BASTOS, 2017)

Também apresenta efeito tópico, sendo muito usada como ativo dermatológico no tratamento da celulite, por apresentar efeito lipolítico, devido a sua atuação direta nas células adiposas, causando a lipólise das mesmas, que inibe a fosfodiesterase, gerando um aumento nos níveis de adenosina monofosfato cíclica (AMPc) assim ativando a enzima lipase de triglicerídeos, que os quebra em ácidos graxos livres e glicerol. Fora isto a cafeína também apresenta um efeito estimulante na microcirculação cutânea. (TORRES, 2017)

### **1.1.2 Fontes de Cafeína**

A cafeína por ser o psicoativo mais consumido no mundo pode ser encontrada em uma variedade de diferentes produtos, como bebidas energéticas, tais como chás, refrigerantes e o café, como também em chocolates e em uma variedade de formulações farmacológicas. Nos alimentos sua concentração vai variar de acordo com o tipo de grão de café, cacau ou de folhas de chá, como também da aclimatação e da região geográfica a qual foi plantada, além de também dos costumes culturais e modo de preparo, bem como sua quantidade consumida no mesmo. (TAVARES, 2012)

Os alimentos mais comuns utilizados pela população em geral que possuem a cafeína são o café (*Coffea spp.*), chá (*Cammellia sinensis*), mate (*Ilex paraguarienses*), nozes de cola (*Cola vera*), guaraná (*Paullinia cupana*) e cacau (*Theobroma cacao*). Como mencionado

anteriormente os valores dentro destas espécies podem variar, de acordo com vários fatores, entretanto algumas determinadas espécies apresentam um teor maior que outras, como demonstrado na Tabela 1. De acordo com os valores tanto mostrados por Komes (2009) e Costa (2011) a quantidade de cafeína encontrada em café é menor do que outras espécies, como o guaraná e o chá *Camellia s.*, claro que ainda continua sendo um dos que tem os maiores teores de cafeína, mas como demonstrado as folhas de *Camellia sinensis* por exemplo apresentam uma maior quantidade por peso seco. (KOMES, 2009)

**Tabela 1-**Teor de cafeína nos produtos (KOMES, 2009)

| Produto                                    | Teor de cafeína (%) |
|--|---------------------|
| Guaraná                                    | 4-7                 |
| Folhas de chá ( <i>Camellia sinensis</i> ) | 3-5                 |
| Grãos de café                              | 1,1-2,2             |
| Nozes de cola                              | 1,5                 |
| Folhas de chá mate                         | 0,89-1,73           |
| Gãos de cacau                              | 0,03                |

Entretanto os dados encontrados em Fakulty Chemeketa (2019) contradizem esta ordem de produtos com maior teor de cafeína, sendo apresentado como bebida o café tendo o maior teor de cafeína, cerca de 50 – 200mg por 28g de produto (equivalente a uma onça, oz), estando em segundo lugar o chá, com 20 – 120mg por 28g de produto.

#### **1.1.2.1 Fonte de Cafeína Escolhida: Chá preto**

Uma das bebidas mais conhecidas no mundo é o chá preto, este chá é feito por meio da infusão das folhas processadas de *Camellia sinensis*. Esta planta é cultivada em mais de 30 países tropicais e subtropicais, ressaltando sua importância econômica e social, pois da produção de chás derivadas da *Camellia s.* 78% é oriunda dele, enquanto que a variante chá verde é apenas 20% e as denominadas semifermentadas são 2%. (LIMA, 2009)

O chá preto é caracterizado pelo seu forte sabor e o processo descrito na Figura 2 que acarreta na oxidação de alguns compostos da sua composição, dando origem a característica coloração preta de suas folhas. Sua composição é descrita por peso seco em polifenóis em menor quantidade comparada a outros chás, aminoácidos (13-15%), carboidratos (15%),

proteínas (1%), minerais (10%) e metilxantinas (8-11%). E as metilxantinas encontradas neste chá são a cafeína, a teofilina e a teobromina, sendo que das três a em maior quantidade, cerca de 5% do peso seco a cafeína. (AVILA, 2017)



**Figura 3** – Fluxograma do processo de produção do chá preto (Adaptado de DUBOC, 2015)

## 1.2 Extração

Foram utilizados neste trabalho de extração da cafeína a partir do chá preto dois tipos específicos de extração química, denominados extração sólido-líquido (primeira fase do processo com a matéria prima comercial), onde utiliza-se o processo de infusão e a líquido-líquido (esta sendo a segunda parte), portanto ambas serão abordadas a seguir nos próximos tópicos. Outros métodos de comercial da cafeína são:

-EFS (Extração por Fluido Supercrítico), seu fundamento é a aplicação de um fluido supercrítico para solubilizar compostos em uma matriz sólida ou líquida, gerando a remoção seletiva para compostos específicos. Esta destaca-se pelo processo extrativo em baixas

temperaturas e por não usar de solventes tóxicos, como o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) supercrítico, também possui um menor consumo de energia no processo. (KNEZ, 2014)

-PAP (Processamento por Alta Pressão), esta é uma alternativa para a conservação de alimentos, visando eliminar microorganismos, porém vem sendo muito utilizada nos processos de extração como alternativa de melhoramento em extração sólido-líquido, seu processo de meio extrativo se fundamenta no aumento da permeabilidade e da solubilidade com o aumento da pressão. Sua alta pressão porém pode causar danos como deformação das células, desnaturação de proteínas e danos nas membranas celulares das matrizes vegetais. (SANTO, 2016)

-CEM (Campo Elétrico Moderado), a técnica consiste em aplicar um campo elétrico no meio condutor de células vegetais ou animais, estas sendo consideradas um corpo condutor com uma camada dielétrica rodeando-o, com o efeito do campo há o acúmulo dos íons na membrana celular, promovendo a formação de poros, por isto esta técnica também é chamada de eletroporação, ou eletropermeabilização, pode-se descrever tal fenômeno como o aumento da permeabilidade na membrana celular através dos poros surgidos ao aplicar pulsos elétricos curtos e intensos. (SANTO, 2016)

### **1.2.1 Extração Sólido-Líquido**

No processo de uma extração sólido-líquido ocorre a remoção de um determinado componente desejado denominado de soluto a partir da matéria prima, no caso um alimento, usando um líquido chamado de solvente, este capaz de dissolver o soluto. Neste há a mistura do solvente a matéria prima, seja em um etapa ou em várias, mantendo um certo tempo determinado para em seguida separar do solvente. Durante o processo há uma transferência da massa do soluto para o solvente que ocorre em três etapas: (1) o solvente penetra por entre as partículas da matéria prima e dissolve o soluto; (2) a solução se locomove por entre as partículas da matéria prima para a sua superfície; (3) a solução por fim se dispersa em meio ao volume total de solvente. Para que tal procedimento ocorra durante seu processo o tempo deve ser longo o bastante para que haja a dissolução suficiente do soluto no solvente, por tanto isso depende de: (FELLOWS, 2018)

- Solubilidade do determinado soluto no determinado solvente escolhido; (FELLOWS, 2018)
- A temperatura de extração. Pois temperaturas mais altas podem aumentar a quantidade de soluto que se dissolve no solvente e também a taxa de difusão para o volume total do solvente. A maior parte das extrações ocorrem em temperaturas inferiores a 100°C por motivos econômicos

devido ao arraste de substâncias indesejáveis ou danos térmicos causados aos componentes das matérias primas; (FELLOWS, 2018)

- Área de superfície exposta ao solvente. Para que haja uma extração mais rápida e completa é necessário que o material tenha vias de difusão curtas e uma maior área superficial de contato, pois a velocidade para a transferência de massa está diretamente relacionada a área superficial, sendo assim quando reduz-se as partículas (que resulta em maior superfície de contato) resulta-se em uma maior velocidade de extração até certo limite; (FELLOWS, 2018)
- Viscosidade do solvente, esta deve ser baixa o suficiente para que o solvente penetre facilmente por entre as partículas sólidas da matéria prima; (FELLOWS, 2018)
- Quantidade de fluxo do solvente. Quanto maior o fluxo há uma redução da camada limite do soluto encontrado na superfície das partículas, gerando aumento na velocidade da extração. (FELLOWS, 2018)

Outro nome para esse tipo de extração é lixiviação, ela pode ser observada no cotidiano ao realizarmos por exemplo a produção de um café, onde o pó é lavado com a água quente que promove o arraste dos compostos solúveis presentes no café, realizando uma solução. Já na indústria um exemplo é a fabricação do óleo de soja, onde emprega-se hexano, outro exemplo também é a extração por ácido sulfúrico para a recuperação de minérios de urânio. (STRACKE, 2017)

### 1.2.2 Extração Líquido-Líquido

Este método de extração também é comumente conhecido como extração por solvente, ele é um processo aplicado para a separação onde dois compostos formam uma mistura complexa a qual métodos como destilação ou cristalização não são eficazes, para retirar determinado composto dessa mistura é necessário utilizar um solvente. Ele consiste em basicamente separar um determinado composto, o soluto, desta solução a partir da aplicação do solvente, solvente este que precisa possuir afinidade com o soluto desejado, mas não com a fase líquida em que ele está diluído, formando assim duas fases líquidas. (GITIRANA, 2007)

A técnica de extração líquido-líquido é baseada no equilíbrio heterogêneo do determinado soluto,  $X$ , entre as duas fases líquidas imiscíveis, onde normalmente uma é orgânica, chamaremos de  $o$ , e outra aquosa, chamaremos de  $a$ , por meio de um contato, sendo que no equilíbrio obedece a uma constante da termodinâmica, chamada de distribuição,  $K_D$ , conforme ilustrado na equação 1. Sendo as fases de equilíbrio de  $o$  e  $a$  respectivamente  $(X)_o$  e  $(X)_a$ , representados na equação 2. (ORTET, 2016)

$$K_D = \frac{(X)_o}{(X)_a} \text{ Equação 1.}$$



Por serem soluções de baixa força iônica, pode-se considerar os coeficientes de atividades como unitários e a constante de equilíbrio termodinâmica é reduzida a constante de equilíbrio estequiométrica utilizando-se da equação 3, onde as concentrações de X nas fases orgânicas e aquosa são respectivamente  $[X]_o$  e  $[X]_a$ . Sendo então definida essa constante de distribuição como sendo a razão entre a concentração da substância em uma forma bem definida na fase orgânica e sua concentração igual na fase aquosa, estando em equilíbrio. É uma constante difícil de determinar experimentalmente de forma direta, sendo na prática determinadas as concentrações totais do soluto. A razão de distribuição D é definida então como o quociente entre a concentração total de X, em todas as suas formas na fase o e a concentração total de X na fase a após o equilíbrio, conforme representado na equação 4. Este coeficiente de distribuição possibilita analisar a afinidade que o soluto possui com cada uma das fases. (ORTET, 2016)

$$K_D = \frac{[X]_o}{[X]_a} \text{ Equação 3.}$$

$$D = \frac{\sum [X]_o}{\sum [X]_a} \text{ Equação 4.}$$

É importante também considerar a porcentagem de extração (%E), esta permite avaliar a capacidade do solvente extrair o soluto da fase aquosa para a orgânica, sendo representada na equação 5, onde  $[X]_o$  e  $[X]_a$  inicial são as concentrações de X antes do equilíbrio nas fases orgânicas e aquosas, entretanto esta equação só seria válida para quando utilizados volumes iguais, quando não este caso usa-se a equação 6, onde os volumes das fases orgânicas e aquosas são representados por  $V_o$  e  $V_a$  respectivamente. (ORTET, 2016)

$$\%E = \frac{[X]_o}{[X]_a \text{ inicial}} \times 100 \text{ Equação 5}$$

$$\%E = \frac{[X]_o}{[X]_a \text{ inicial}} \times \frac{V_o}{V_a} \times 100 \text{ Equação 6.}$$

Para cada extração o solvente escolhido deve atender a alguns critérios, estes então são:


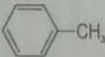
- O solvente precisa apresentar pouca solubilidade na água, para a formação das duas fases.
- Deve solubilizar a substâncias a ser extraída, é possível prever que o solvente possua tal característica, se utilizando da máxima semelhante dissolve semelhante, ou seja utilizando para substâncias pouco polares de solventes com baixa polaridade.
- Ser quimicamente inerte, não deve reagir com a substância a ser extraída.



- Deve apresentar uma certa volatilidade, um ponto de ebulição baixo, para ser facilmente evaporado facilitando o isolamento da substancia desejada.
- Desejável que apresente também baixo custo e baixa toxicidade. (MARQUES, 2007)

A tabela 2 a seguir lista alguns exemplos de solventes conhecidos e suas utilizações.

**Tabela 2-** Propriedades físicas dos solventes mais utilizados (MARQUES, 2007)

| Solvente                              | Fórmula Estrutural   | Peso Molecular (g/mol) | Ponto de Ebulição (°C) | Densidade a 20 °C (g/cm <sup>3</sup> ) | Comentários   |
|---------------------------------------|--|------------------------|------------------------|--|---|
| Éter etílico                          | <chem>CH3CH2OCH2CH3</chem>   | 74                     | 35                     | 0,714                                  | O solvente mais utilizado nas extrações por solvente. Fase superior nas extrações com água. Líquido inflamável. |
| Pentano                               | <chem>CH3CH2CH2CH2CH3</chem>   | 72                     | 36                     | 0,626                                  | Útil para extrações de compostos apolares. Fase superior nas extrações com água. Líquido inflamável.            |
| Diclorometano <sup>a</sup>            | <chem>CH2Cl2</chem>  | 85                     | 41                     | 1,335                                  | Útil para extrações de compostos polares. Fase inferior nas extrações geralmente com água.                      |
| Clorofórmio <sup>a</sup>              | <chem>CHCl3</chem>   | 119                    | 61                     | 1,492                                  | Útil para extrações de compostos polares. Fase inferior nas extrações com água.                                 |
| Hexano                                | <chem>CH3(CH2)4CH3</chem>  | 86                     | 66                     | 0,659                                  | Idem ao pentano nas extrações. Líquido inflamável.  |
| Tetracloroeto de carbono <sup>a</sup> | <chem>CCl4</chem>  | 154                    | 77                     | 1,594                                  | Usado para extrações de compostos apolares. Fase inferior nas extrações com água.                               |
| Benzeno <sup>b</sup>                  |   | 78                     | 80                     | 0,879                                  | Usado para extrações de compostos aromáticos. Fase superior nas extrações com água. Líquido inflamável.         |
| Tolueno                               |  | 92                     | 111                    | 0,867                                  | Idem ao benzeno para extrações. Líquido inflamável.   |

a – Devem ser evitados a inalação de vapores e contato com a pele. Clorofórmio e tetracloreto de carbono são carcinogênicos.

b - Devem ser evitados a inalação de vapores e contato com a pele. Inalação causa irritação das membranas mucosas. Benzeno é carcinogênico.

### 1.3 Cosmetologia

Pode-se definir a cosmetologia como uma ciência que estuda os cosméticos desde a concepção até o estudo da aplicação do produto elaborado. O processo desde a concepção até a análise de sua aplicação envolve uma multidisciplinaridade, trabalhando conceitos desde física, química e biologia até algumas áreas humanísticas, visto que é necessária a pesquisa de novas matérias primas, tecnologias, desenvolvimento de formulações, produção, comercialização, toxicologia, controle de qualidade, eficácia de produtos e matérias primas, bem como legalização em conjunto a órgãos sanitários, de empresas, produtos e processos. (RIBEIRO, 2010)

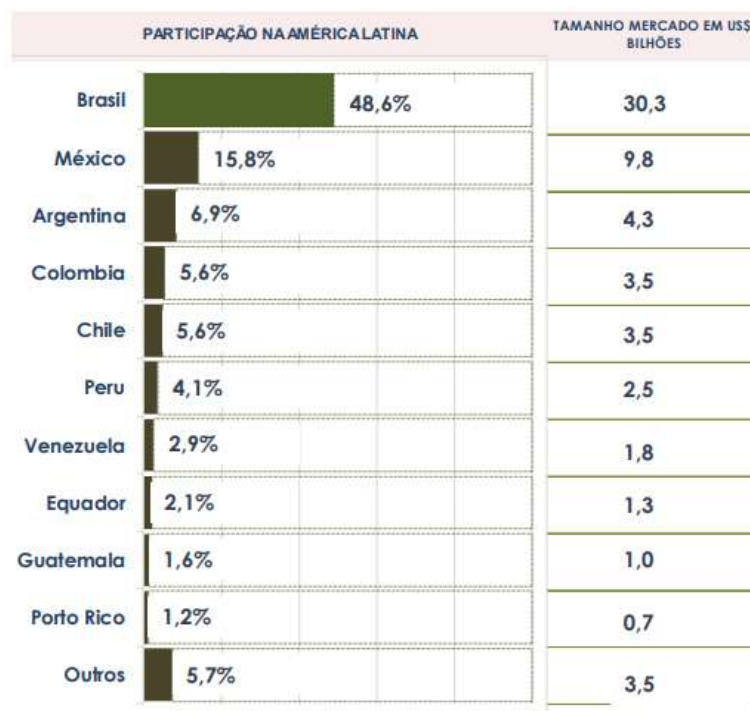
A cosmetologia trabalha com beleza, correção e preservação, sendo o uso de produtos para o cuidado da pele e cabelo datando de tempos remotos, pois há relatos de práticas cosmetológicas usadas pelos egípcios antigos, que utilizavam dos óleos essenciais e vegetais, do mel, de sais e ervas para seus produtos cosméticos. (RIBEIRO, 2010)

Esses produtos podem possuir duas classificações como sendo produtos de Grau 1 ou produtos de Grau 2. Por definição é considerado um produto de Grau 1 como produtos de higiene pessoal cosméticos e perfumes onde suas formulações são caracterizadas por possuírem propriedades básicas ou elementares, onde inicialmente não seja necessária uma comprovação e não necessitem de detalhamento quanto ao seu modo de uso e suas restrições. Já Grau 2 são produtos de higiene pessoal cosméticos e perfumes que possuem indicações específicas, sendo necessário devido as suas características uma comprovação de eficácia e segurança, como também as informações e cuidados, modo de uso e restrições. (ANVISA, 2019)

No mercado de setor dos produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos o Brasil se encontra em destaque, estando atualmente em quarto lugar na lista de países com maior mercado consumidor, como mostrado na figura 3, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, China e Japão, enquanto na América Latina encontra-se em primeiro lugar, com cerca de 48,6% como demonstrado no gráfico 1. O Brasil ainda possui um grande potencial de crescimento na área, visto que é fonte de uma variedade de insumos e princípios ativos, principalmente de origem vegetal, gerando também oportunidade para criação de novas tecnologias para aumentar a eficácia e produtividade dos produtos, além de apresentar um constante avanço na área regulatória e no aumento de consumo. (ABIHPEC, 2019; DAUDT, 2013)



**Figura 4** - Lista dos 10 países de maior mercado consumidor de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos de 2018 (ABIHPEC, 2019)



**Gráfico 1** - Representatividade do Brasil no mercado de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos na América Latina em 2018 (ABIHPEC, 2019)

### 1.3.1 Cosmecêutica

O termo cosmecêutico vem muito sendo utilizado pela indústria cosmética, entretanto a legislação brasileira não contempla essas categorias de produtos, assim como não são reconhecidos por órgãos governamentais que cuidam das normas de aprovação e comercialização dos produtos tópicos para cada país e não são aceitos universalmente na comunidade científica. (ANVISA, 2015)

Sua definição vem da junção das palavras cosmético e farmacêutico. Na indústria este termo é utilizado para referenciar cosméticos que possuem efeitos medicamentosos ou benefícios medicinais. Os farmacêuticos por definição tem como objetivo alterar ou proteger a pele de agentes patológicos ou de condições anormais. Assim como os cosméticos esses cosmecêuticos são aplicados topicamente, entretanto sua diferença vem por conter compostos potentes que podem influenciar a função biológica da pele, como também fornecer nutrientes para fornecer uma pele saudável. (ANVISA, 2015; BRANDT, 2011)

### 1.3.2 Legislação

As legislações elaboradas para o suporte legal à fabricação e comércio de cosméticos desde seu início estabeleceram que se enquadrariam no segmento de mercado as preparações

que não podem alterar atividades e funções da pele. O que evidencia a relação entre a palavra cosmético – preparação para adorno ou enfeite- com o estabelecido pela legislação. No Brasil quem controla a fabricação e importação dos produtos cosméticos, assim como oferece a segurança e qualidade necessária para o consumo humano é o Ministério da Saúde. Na medida Provisória n° 1971 de 31 de dezembro de 1998 e no Decreto Presidencial n° 3029 de 16 de abril de 1999 criou-se a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, esta foi criada baseando-se no modelo da United States Food and Drug Administration – FDA (Administração de Alimentos e Drogas dos EUA) substituindo a SVS – Secretaria de Vigilância Sanitária, que foi instituída pela Lei n° 6360 de 1976. A ANVISA detém poderes semelhantes aos da FDA dos EUA para aplicar a legislação. (CORRÊA, 2012)

A resolução n° 79 de 28 de agosto de 2000 determina e regulamenta as normas para registro, embalagens e etiquetas, como também a lista de categorias de produtos e a lista de substâncias restritas e proibidas, conservantes aprovados, corantes e filtros UV aprovados, junto de formulários de registro dos produtos. Devido a ser um membro do MERCOSUL o Brasil adotou uma harmonizada regulamentação de cosméticos que aproxima-se da região e dos padrões internacionais, sendo sua definição de cosmético baseada nos artigos 3° e 26° da Lei 6.360/76 e artigos 3°, 49° e 50° do Decreto 79094/77: (CORRÊA, 2012)

“Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.” (CORRÊA, 2012)

Outros órgãos que regularizam a preparação e comercialização de produtos cosméticos seriam: o INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Normatização e Qualidade Industrial), pois os produtos comercializados no Brasil, insumos, serviços e produtos finais estes sujeitos a regulamentação tem que estar conforme aos regulamentos do INMETRO devem especificar a quantidade em volume ou massa de produto e a embalagem certa para cada tipo de produto; órgãos estaduais de proteção ambiental em vinculação com as secretarias de meio ambiente estaduais objetivando o controle da poluição gerado pelas fábricas; CATEC (Câmara Técnica de Cosméticos) que foi instituída por meio da Portaria n° 485, de 7 de julho de 2004, sendo subordinada da ANVISA possuindo a finalidade para orientar quanto a definição de métodos e procedimentos científicos, gerar pesquisas e estudos e emitir recomendações quanto a Gerencia

Geral de Cosméticos, com o objetivo de assegurar a saúde de consumidores e a necessidade do mercado a ANS (Agência Nacional de Saúde) criou através da gerencia de cosméticos um guia para a avaliação de segurança destes produtos, orientando e apresentando critérios para garantia de qualidade e segurança. (GOMES, 2013)

### **1.3.3 Qualidade e Estabilidade de Cosméticos**

O estudo de estabilidade de um produto é fundamental para garantir a segurança e eficácia deste dentro do prazo necessário para lançamento comercial. Estudar a estabilidade de formulações cosméticas como as emulsões é de muita importância, visto que fornece informações acerca do comportamento do produto em certo intervalo de tempo com relação as condições que este possa ser submetido, desde a sua formulação até o termino da validade, sendo assim, o estudo da estabilidade auxilia no desenvolvimento das formulações e na compatibilidade com o material da embalagem. A estabilidade do produto pode variar de acordo com o tempo e as condições a quais este é submetido, essas condições podem ser extrínsecas ao produto como temperatura, luz, tempo, umidade, oxigênio, microorganismos, vibração e material de acondicionamento, já as causas intrínsecas ao produto são incompatibilidades químicas, físicas, reações entre os componentes da formulação e reações com o material da embalagem. (BONTORIM, 2009)

Os testes de estabilidade devem ser realizados de maneira que permitam esclarecer informações acerca da estabilidade do produto em menos tempo possível, para isso são aplicadas condições extremas que acelerem mudanças que poderiam ocorrer durante seu prazo de validade, entretanto estas não podem ser tão extremas que ao invés de acelerarem o processo de envelhecimento venham a causar alterações que não aconteceriam no mercado. As sequências de estudos são classificadas como: estabilidade preliminar, nesta o objetivo é ajudar e orientar na escolha de formulação, tendo um duração de quinze dias; estabilidade acelerada, que objetiva prever a estabilidade do produto, seu tempo de vida útil e sua compatibilidade com o material de armazenagem, embalagem, ela possui a duração geralmente de noventa dias, sendo as amostras submetidas a condições menos extremas que na estabilidade preliminar; teste de prateleira, também conhecido como shelf life, serve para validar os limites da estabilidade como também comprovar o prazo de validade estabelecido por meio do teste de estabilidade acelerada, este possui a duração até o prazo de validade estabelecido, caso a intenção seja amplia-lo os testes prosseguem até mesmo depois para avaliação do comportamento do produto. (ANVISA, 2004)

Os testes aplicados para verificação dessas características são:

- Centrifugação: onde em um tubo de ensaio aplica-se uma quantidade da amostra, aplicando na centrífuga com uma rotação geralmente de 3000 rpm durante 30 minutos, o produto precisa permanecer estável, se possuir qualquer sinal de instabilidade é necessária a reformulação, passado neste teste o produto pode ser aplicado aos outros testes de estabilidade. (ANVISA, 2004; FERREIRA, 2013)
- Estresse térmico: o produto deve passar por condições de extrema temperatura, cerca de 45°C, se não houver separação de fases é indicativo de que o produto não necessita de reformulação. (ANVISA, 2004; FERREIRA, 2013)
- Ciclo de congelamento e descongelamento: em embalagem adequada uma quantidade suficiente do produto, deixando um espaço vago dentro do frasco, a amostra é submetida a ciclos de temperaturas extremas baixas e altas, sendo um ciclo 24h em temperatura alta e 24h em temperatura baixa. (ANVISA, 2004; FERREIRA, 2013)
- Aspecto, cor odor: devem ser avaliadas as características macroscópicas em relação ao padrão para verificação de instabilidade. A cor pode ser avaliada por comparação visual sob luz branca, ela pode ser classificada como normal, sem alterações, levemente modificada, modificada, intensamente modificada. O odor da mesma maneira que a cor deve ser classificado de acordo com o padrão, sendo analisado diretamente através do olfato, classificando da mesma forma que a cor. (ANVISA, 2004; FERREIRA, 2013)
- pH: deve ser analisado por meio da fita ou de um pHmetro digital, através da diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra. Os valores de pH devem ser entre 5,5 e 6,5, sendo compatíveis com o pH da pele. (ANVISA, 2004; FERREIRA, 2013; LEONARDI, 2008)
- Viscosidade: esta depende das condições físico-químicas do material e de sua temperatura, ela pode ser medida por meio de um viscosímetro rotativo coaxial, podendo ser traçadas curvas descendentes ascendentes para serem classificadas como materiais que apresentam ou não sob qualquer condição viscosidade constante. (ANVISA, 2004; FERREIRA, 2013)

#### **1.3.4 Emulsões Cosméticas**

A origem da palavra emulsão vem do latim *emulgeo*, significando mungir, sendo aplicada tal definição a formulações que apresentem aspecto leitoso e características de um sistema disperso de duas fases líquidas. O uso de emulsões para veículo de formulações com

finalidade tópica deriva-se do primeiro “cold cream”, criado por Galeno, este historicamente é a mais antiga aplicação cosmética. (BONTORIM, 2009)

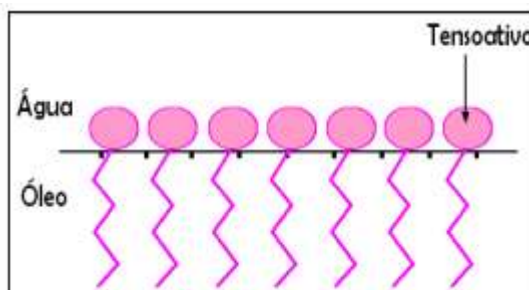
Emulsões são por definição sistemas heterogêneos podendo ter duas ou mais fases, onde um líquido está disperso em outro líquido dispersante, não sendo miscível neste. A dispersão é gerada pela formação de pequenas gotículas, que possuem diâmetros entre 0,5-100nm. Entretanto esse sistema é contrariado pela tensão superficial destes líquidos. Considerando a tensão superficial a tendência de um líquido de reduzir sua área de superfície para um mínimo de energia potencial, portanto para aumentar a superfície deste líquido precisa-se despende sob forma de trabalho uma energia, para que vença-se a atração da massa deste mesmo líquido sobre suas moléculas na periferia. Este trabalho pode ser denominado como fator mecânico, ele é imprescindível na maior parte dos casos, porém não é o suficiente para gerar uma duradoura emulsão, já que do ponto de vista termodinâmico uma emulsão é um sistema instável, precisa-se aplicar substâncias que possuam determinadas características, estas chamadas de agentes emulsivos, componente interfacial ou tensoativo emulsificante, elas não apenas facilitam a criação da fase dispersa, como também contribuem para sua estabilização. (CORRÊA, 2012; OLIVEIRA, 2009)

Geralmente estes tensoativos são utilizados na liberação de ativos, eles possuem um peso molecular baixo, onde uma porção é lipofílica (solúvel em óleo) e outra hidrofílica (insolúvel em óleo). Sua estrutura é dividida em duas partes, como ilustrado na figura 4, onde suas cadeias podem ser formadas de hidrocarbonetos saturados ou insaturados, as vezes a parte hidrofóbica também pode ter em parte heterocíclicos ou sistemas aromáticos. Os tensoativos são classificados segundo sua parte polar como: carregados negativamente (aniônicos), carregados positivamente (catiônicos), não tendo carga (não iônicos) e carregados positivamente e negativamente (zwitteriônico). (ALVES, 2015)



**Figura 5** – Representação da estrutura de um tensoativo (ALVES, 2015)

Os tensoativos se localizam na fronteira entre as duas fases, graças a sua estrutura anfifílica há a diminuição da tensão interfacial entre a água e o óleo, onde assim como demonstrado na figura 6 a parte polar se encontra na fase aquosa e a fase apolar na oleosa. (ALVES, 2015)



**Figura 6** - Representação do tensoativo na interface água/óleo (ALVES, 2015)

As emulsões possuem uma tradicional classificação, onde primeiramente vem a fase dispersa e depois a dispersante, estas são a O/A onde o menor teor é de óleo, enquanto o maior é de água, A/O onde o menor teor é de água e o maior é de óleo, ou ainda emulsões múltiplas, onde as gotículas de uma fase possui gotículas da outra fase, como no sistema A/O/A onde a fase interna é oleosa e possui gotículas da aquosa e no O/A/O onde a fase interna é aquosa e possui gotículas da fase oleosa. Outra classificação é por meio da viscosidade, sendo cremes caracterizados como uma emulsão consistente com viscosidade média de 5000 a 10000 mPa.s, loção como emulsão menos consistente que o creme de viscosidade baixa de 2000 a 5000 mPa.s, leite sendo uma emulsão fluida de baixa viscosidade com 1000 a 2000 mPa.s e espuma (mousse) consistindo em uma emulsão bifásica, onde sua fase interna é um gás e a externa um sólido ou líquido. (BONTORIM, 2009; MATOS, 2014)

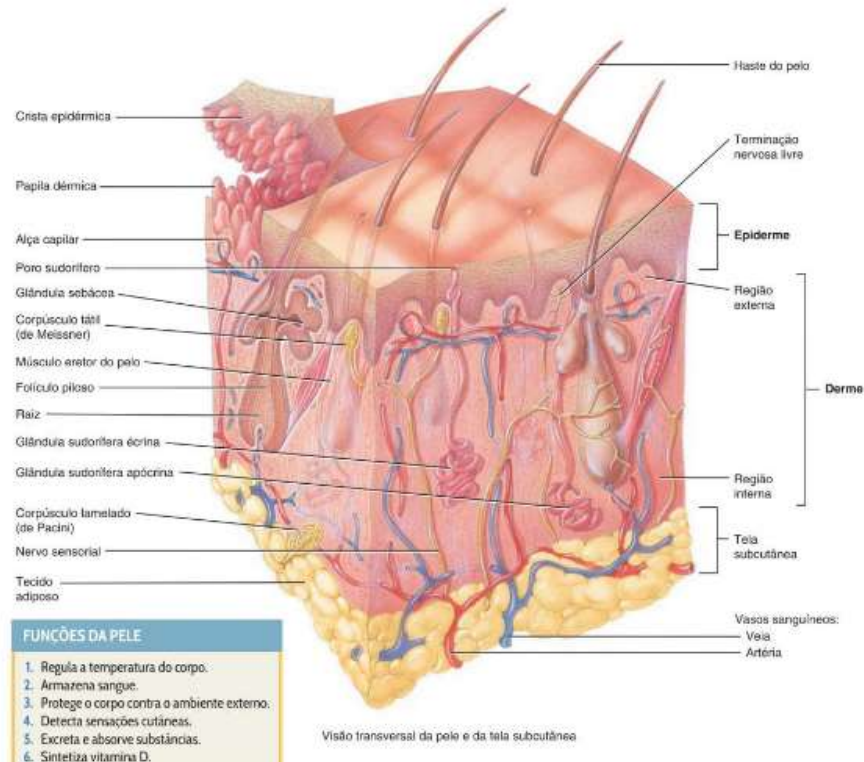
#### **1.4 Pele Humana**

A pele é órgão mais observado e exposto a infecções, lesões e doenças dentre todos os do corpo humano. Diversos fatores podem afetar a aparência e saúde da pele, como higiene, nutrição, idade, circulação, imunidade, estado psicológico, medicamentos e características genéticas. Por ser tão importante na imagem do corpo as pessoas gastam dinheiro e tempo para deixá-la com um aspecto mais jovem e saudável.

O chamado tegumento comum é composto pela pele, gordura e glândulas sudoríferas, pelos, unhas e receptores sensoriais. A pele em si é o maior órgão do corpo, também chamada de membrana cutânea ela cobre a superfície externa do corpo, em adultos ela cobre cerca de aproximadamente 2 metros quadrados com um peso entre 4,5 e 5 quilos, sendo cerca de 7% do



peso corporal total. Esta é dividida em camadas, a mais externa, delgada superficial e que possui tecido epitelial é denominada por epiderme, já a parte composta por tecido conectivo, mais espessa e profunda é chamada de derme, logo abaixo da derme se encontra a hipoderme, chamada de tela subcutânea, esta não é considerada como parte da pele, nela se encontram os tecidos conectivos adiposo e o areolar. (TORTORA, 2017)



**Figura 7** - Corte transversal da pele, suas funções e a tela subcutânea (TORTORA, 2017)

A epiderme ainda é subdividida em três partes, o estrato córneo que é o mais superficial, o estrato lúcido (este é encontrado nas áreas das mãos e pés apenas), o estrato granuloso, o estrato espinhoso (responsável pela produção de queratina) e o estrato basal, que é o mais profundo da epiderme sendo responsável pela confecção das células da maioria dos estratos superficiais. Já a derme possui apenas duas camadas, a camada papilar e a camada reticular. A tabela abaixo lista estas camadas com sua estrutura e função, assim como o tecido subcutâneo. (VANPUTTE, 2016)

**Tabela 3** - Comparação da pele (epiderme e derme) e tecido subcutâneo (VANPUTTE, 2016)

| Parte                    | Estrutura   | Função  |
|--------------------------|---|---|
| <b>Epiderme</b>          | Porção superficial da pele; epitélio escamoso estratificado; composta por 4 ou 5 estratos                                     | Previne a perda de água e a entrada de agentes químicos e microrganismos; protege contra a abrasão e os efeitos danosos da radiação ultravioleta; produz vitamina D; dá origem aos pelos, às unhas e às glândulas |
| Estrato córneo           | Estrato mais superficial da epiderme; 25 ou mais camadas de células escamosas mortas  | Fornece resistência estrutural devido à queratina presente nas células; previne a perda de água devido aos lipídeos que envolvem as células; a descamação das células mais superficiais resiste ao atrito         |
| Estrato lúcido           | 3 a 5 camadas de células mortas; parece transparente; presente na pele grossa, ausente na maioria da pele fina                | Dispersa querato-hialina ao redor das fibras de queratina   |
| Estrato granuloso        | Duas a cinco camadas de células poligonais achatadas  | Produce grânulos de querato-hialina; corpos lamelares liberam lipídeos das células; células morrem  |
| Estrato espinhoso        | Um total de 8 a 10 camadas de células multifacetadas  | Produce fibras de queratina; corpos lamelares formam-se dentro dos queratinócitos   |
| Estrato basal            | Estrato mais profundo da epiderme; camada única de células cubóides ou colunares; membrana basal da epiderme fixa-se na derme | Produce células da maioria dos estratos superficiais; os melanócitos produzem e fornecem melanina, que protege a pele contra a radiação ultravioleta  |
| <b>Derme</b>             | Porção mais profunda da pele; tecido conjuntivo composto por duas camadas   | Responsável pela resistência estrutural e flexibilidade da pele; a epiderme troca gases, nutrientes e resíduos com os vasos sanguíneos na derme   |
| Camada papilar           | Projeta papilas em direção à epiderme; tecido conjuntivo frouxo   | Aproxima os vasos sanguíneos da epiderme; papilas dérmicas formam impressões digitais e pegadas   |
| Camada reticular         | Rede de fibras elásticas e colágenas; tecido conjuntivo irregular denso   | É a principal camada fibrosa da derme; resistente em muitas direções; forma linhas de clivagem  |
| <b>Tecido subcutâneo</b> | Não faz parte da pele; tecido conectivo frouxo com depósitos abundantes de tecido adiposo                                     | Fixa a derme às estruturas subjacentes; o tecido adiposo oferece armazenamento de energia, isolamento e enchimento; vasos sanguíneos e nervos do tecido subcutâneo suprem a derme                                 |

### 1.4.1 Lipodistrofia Ginóide

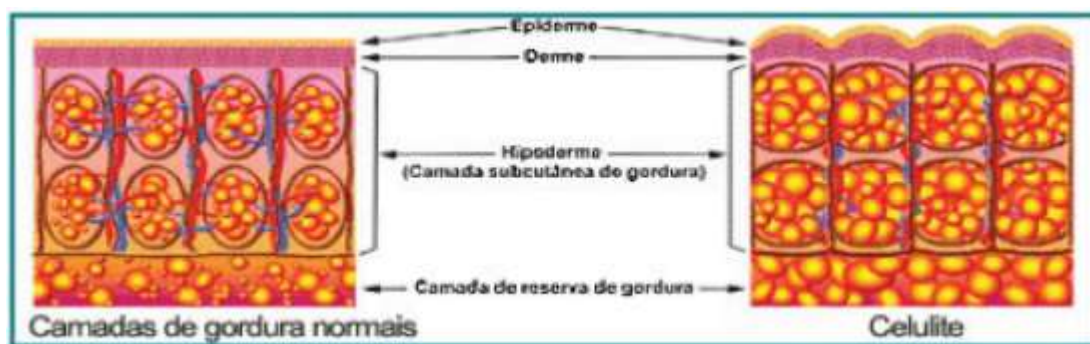
A lipodistrofia ginóide conhecida vulgarmente como celulite, possui um nome bem esclarecedor e descritivo já que esta é formada pelas palavras em grego *lipo*, que possui o significado de gordura, *distrofia* que vem a ser distúrbio metabólico e *ginóide* que significa forma ou aspecto feminino. Na maioria dos casos ela inicia-se na puberdade, afetando praticamente exclusivamente o sexo feminino (90%), significando que tal patologia afeta pelo menos nove a cada dez mulheres acima dos 30 anos de idade. (GOMES, 2013)

Há possíveis hipóteses para se explicar a origem da LDG, a primeira sendo a arquitetura da pele sexualmente dismórfica, baseada nas diferenças de gênero. Seguindo esta teoria o aspecto de depressões da LDG é causado devido a herniação da gordura, em que ela penetra através do tecido subcutâneo, pela superfície inferior da derme enfraquecida na interface dermoepidermica, isto sendo característico da anatomia feminina tendo sua presença confirmada por ultrassom. Ao serem estudados autópsias de interno de coxas de mulheres saudáveis possuidoras de LDG na faixa dos 29 a 39 anos e compararem a de homens e mulheres sem LDG, constatou-se importantes diferenças nas características das microarquiteturas das

fibras dos tecidos conectivos subcutâneo entre os grupos, também mostrou-se que a alteração estava bem abaixo da interface dermoepidérmica. (BRAVO, 2013)

Concluindo-se que as depressões da LDG permanentes resultam de um progressivo e contínuo estiramento com orientação vertical das fibras de colágeno na hipoderme, isto enfraquece o tecido conectivo e permite a herniação de gordura, originando a teoria de alteração dos septos do tecido conjuntivo. Mais adiante, levantou-se a hipótese de que a origem da LDG relacionava-se as mudanças vasculares. Acreditando-se venha a ser originado o processo partindo do dano na vasculatura dérmica, este devido à alteração nos esfíncteres das arteríolas pré-capilares nas regiões afetadas, junto ao depósito nas paredes dos capilares dérmicos das glucosaminoglicanos (GAGs) e dentro da substância fundamental entre as redes de colágeno e elastina. (BRAVO, 2013)

Normalmente nos pequenos vasos capilares há a união do sistema arterial ao venoso, para que o sangue não fique livre nos tecidos, nesta região onde há a união os vasos deixam filtrar-se o líquido incolor, chamado de líquido intersticial, este líquido envolve todas as células do corpo e é importante pois contem seus nutrientes necessários, assim como seus dejetos, que o sistema venoso drenará, tal mecanismo é denominado de “equilíbrio de Starling”. Tal líquido não é totalmente absorvido, o que resta geralmente é recolhido e drenado para os canais linfáticos, a primeira alteração causada pela LDG seria nesta drenagem sendo feita de forma ineficiente o que gera os resíduos. Ocorre então a infiltração do tecido conectivo pelo líquido intersticial e seus tecidos, esta fase é a congestiva simples, ela pode ser apenas transitória ou permanente, este edema acaba comprimindo os capilares, o que dificulta o retorno circulatório, o que acentua a estase e permeabilidade da parede vascular, aumentando a exsudação, gerando o ciclo vicioso que leva alguns autores a dizer que “celulite pode produzir mais celulite”. A figura 8 mostra a diferença entre um tecido adiposo normal e outro com LDG. (CUNHA, 2015)



**Figura 8** - Desenho esquemático do tecido adiposo normal e da LDG (CUNHA, 2015)

Tais alterações acarretariam no aumento de permeabilidade capilovenular e à retenção de líquidos de maneira excessiva na derme, por entre os septos lobulares e adipócitos. Ocorrendo isto devido a capacidade hidrofílica dos GAGs, que aumentaria a pressão intersticial. (BRAVO, 2013)

Este edema gerado produziria mudanças celulares, acabando em uma compressão vascular e ectasia, uma dilatação anormal, de vasos, além de diminuir o retorno venoso com hipóxia do tecido, ou seja diminuição do aporte de oxigênio, causando o espessamento dos septos fibrosos no tecido adiposo superficial e na derme profunda, produzindo a aparência acolchoada da LDG. Por fim é citado por alguns autores que fatores inflamatórios seriam os principais agentes fisiopatogênicos da LDG. (BRAVO, 2013)

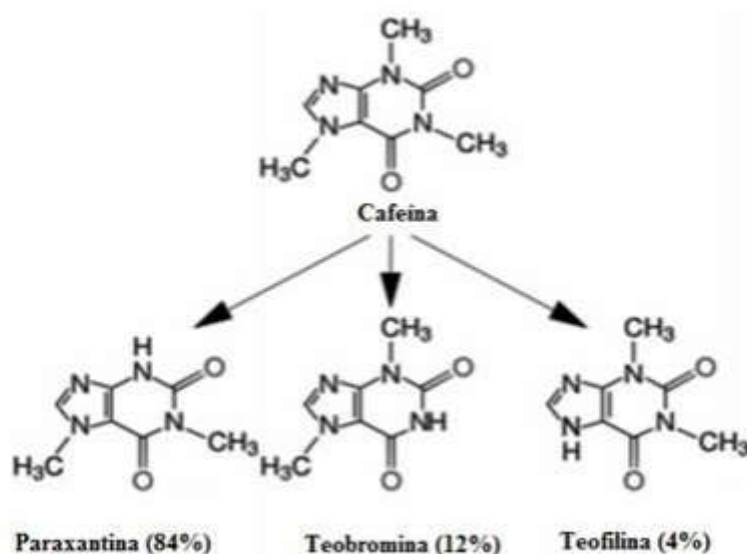
A LDG não deve ser confundida com obesidade, onde há apenas hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, embora isto ocorra em portadores dela há também alterações na derme e microcirculação como observado anteriormente. (ROSA, 2016)

Existem vários fatores que são considerados predisponentes e agravantes para essa condição, entre eles estão a predisposição genética, os de natureza hormonal que ocorrem na adolescência e gravidez, sendo o principal hormônio considerado para a aparição da LDG o estrogênio, que ressaltaria o porquê tal condição afeta quase exclusivamente mulheres, assim como também outros hormônios, a insulina por exemplo, onde pacientes com grande consumo de carboidratos e gorduras gera a hiperinsulinemia que inibe a lipólise e aumenta a lipogênese, cominando em acúmulo de gordura; outro hormônio seria a prolactina, esta gera aumento na retenção de água causando o edema. Outras causas também seriam o tabagismo que também prejudica a microcirculação, o sedentarismo já que a falta de atividade física leva a estase venosa e hipotomia, que prejudicaria o balanço energético e retorno venoso, distúrbios emocionais também podem estar relacionados, pois levam ao aumento na produção de neurotransmissores prejudiciais a circulação. Como citado anteriormente distúrbios circulatórios pois a estase venosa causa lipogênese, enquanto o aumento da circulação gera lipólise. Outros fatores podem ser o vestuário, roupas apertadas e saltos que prejudicam o retorno venoso e também problemas de postura, pois vícios posturais geram em determinadas regiões o acúmulo de gordura que levam ao aparecimento de LDG, os que podem favorecer seu aparecimento são os desvios na coluna como cifose, lordose e escoliose. Enfim, são muitos os mecanismos fisiopatogênicos, sendo muitas vezes não possível determinar apenas uma causa. (BRAVO, 2013; GOMES, 2013; ROSA, 2016)

### 1.4.2 Mecanismo da Cafeína no Tratamento da Lipodistrofia Ginóide

Dentre os tratamentos para a LDG encontramos terapias tópicas e terapias com energia (térmica, luminosa e mecânica). Dentre as tópicas uma muito encontrada na literatura como benéfica na redução da LDG o uso de metilxantinas, estas que podem ser obtidas advindo de extratos botânicos, sendo a mais utilizada a cafeína. Ela supostamente possuiria penetrar até o subcutâneo onde causaria a lipólise, atuando diretamente nas células adiposas, assim inibindo a fosfodiesterase, aumentando o AMP cíclico, o que ativa a enzima triglicerídeo lipase, dividindo os triglicerídeos em glicerol e ácidos graxos livres, o que reduziria as células gordurosas, o que desfaria os nódulos. A cafeína também possui ação estimulante na microcirculação cutânea. (COSTA, 2012; HEXSEL, 2011)

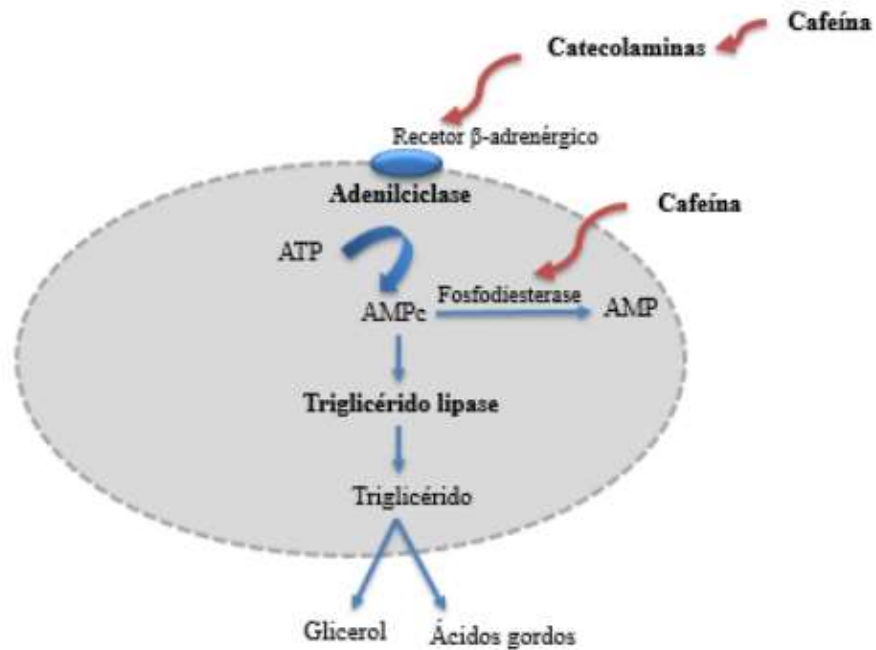
A cafeína é metabolizada no organismo por meio do citocromo P-450 em três dimetilxantinas, a paraxantina (84%) que produz a lipólise, a teobromina (12%) que é vasodilatadora e a teofilina (4%), essa diferenciação se dá por meio da alteração dos grupos metila 1, 3, 7, ilustrado na figura 9. (GUERREIRO, 2016; LEITE, 2009)



**Figura 9** - Estrutura química da cafeína e dos metabólitos correspondentes (RIBEIRO, 2013)

A adenosina trifosfato (ATP) é convertida em AMPc pela enzima adenilcilase, o AMPc por sua vez é degradado em AMP pela enzima fosfodiesterase, essa enzima é inibida pela xantina, no caso a cafeína. Existem dois tipos de receptores catecolaminas na membrana dos adipócitos, os  $\beta$ -adrenérgicos, responsáveis pela ativação da adenilcilase, que possui ação lipolítica, e os  $\alpha$ -adrenérgicos que inibe a atividade da adenilcilase, gerando o processo da lipogênese, estes receptores estão em maior número nas regiões que são mais afetadas pela LDG, pois a lipogênese gera a hipertrofia dos adipócitos e altera a microcirculação, o que contribui para

formar micronódulos e macronódulos. A degradação da AMPc, como citada anteriormente, é controlada pela fosfodiesterase, que inibe ou estimula a atividade da triglicérido lipase, esta responsável pela hidrólise dos triglicéridos. Já a cafeína influencia na secreção das catecolaminas, noradrenalina e adrenalina, sendo estas as responsáveis pela ativação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, e como consequência a lipólise, de acordo com a Figura 10. (GUERREIRO, 2016)



**Figura 10** - Influencia da cafeína na lipólise (GUERREIRO, 2016)

## **CAPÍTULO 2 – PARTE EXPERIMENTAL**

### **2.1 Metodologia da Extração da Cafeína**

A amostra de chá preto comercial para a extração foi obtida em um supermercado varejista da região de Jundiaí-SP, os demais reagentes necessários foram fornecidos pela própria instituição UNIFACCAMP. O processo de extração seguiu como uma adaptação de Moura (2015) nos laboratórios da UNIFACCAMP. O resultado obtido foi recolhido e enviado para análise por FTIR, para verificação de sua identidade, para posteriormente comparar os dados obtidos com o identificado na literatura, utilizou-se o equipamento Bruker do modelo Alpha II. Esta análise foi concedida pela indústria e comércio Beirsdorf – Itatiba na UFABC.

#### **2.1.1 Materiais e Métodos**

O processo de extração ocorreu pesando-se com o auxílio de uma balança analítica Marte, modelo AY220, 14 sachês de chá preto comercial, equivalente a 26,2966g, em um béquer de 250g devidamente tarado, acrescentou-se 160 mL de água destilada com o auxílio de uma proveta e 13,0816g de carbonato de cálcio ( $\text{CaCO}_3$ ) devidamente pesado na mesma balança. A seguir mexeu-se levemente com o auxílio de uma bagueta de vidro levando ao aquecimento em uma placa de aquecimento Nalgon modelo HOTLAB I por 30 minutos cronometrados, mexendo ocasionalmente.

Após retirado do aquecimento filtrou-se a vácuo com o auxílio de um funil de buchner, um kitassato de 500mL e uma bomba de vácuo Primatec modelo 131 B. Posteriormente utilizando-se de um banho de gelo baixou-se a temperatura do filtrado a 10 °C para então transferi-lo para um funil de separação de 250mL, em seguida lavou-se quatro vezes o filtrado com 25mL de diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) suavemente, para que se evite a formação de emulsões, recolhendo-se os extratos em 4 béqueres de 250mL. Com formação de emulsão para dissipá-la utiliza-se uma pequena quantidade de uma solução saturada salina de NaCl (cloreto de sódio) agitando a mistura levemente com uma bagueta e aguardando um repouso de 4 minutos, para prosseguir com recolhimento de extrato.

Reuniu-se os quatro extratos orgânicos em um béquer que fora transferida novamente para um funil de separação vazio de 250mL para lava-lo 2 vezes com 25mL de uma solução de

hidróxido de sódio (NaOH) 6M fria, posteriormente lavando os extratos com 25mL de água destilada fria.

Reunindo o extrato resultante da lavagem em um béquer de 250mL acrescenta-se 10,9875g de sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) devidamente pesado na balança analítica Uni Bloc modelo ATY224, equivalente a 5 espátulas, uma quantidade suficiente para forrar o fundo do béquer. Após 5 minutos de repouso, com um auxílio de uma pipeta pasteur transmite-se a solução para outro béquer sem o sal repousado ao fundo, leva-se o béquer com a solução a uma placa de aquecimento Fisatom modelo 503 na capela até completa ebulição restando apenas um sólido ao fundo do béquer.

No sólido, denominado como a cafeína impura retirado do aquecimento é acrescentado 5mL de tolueno ( $\text{C}_7\text{H}_8$ ), em seguida acrescenta-se 15 gotas de éter de petróleo. Filtrou-se o precipitado formado com um filtro de Buchner contendo um papel filtro já devidamente pesado, um kitassato para recolher a solução restante para descarte e uma bomba vácuo Primatec modelo 131 B, obtendo-se a cafeína purificada no papel filtro, esta que pesou-se e posteriormente levou-se para análise de FTIR.

## **2.2 Metodologia Para a Manipulação do Creme Lanette Com Incorporação da Cafeína**

Com uma adaptação da Brasil (2012) foi realizado a formulação de um creme base de caráter O/A aniônico, denominado como lanette devido a sua cera, tal creme apresentou boa textura, cor e brilho, aparentando estar ideal para incorporação. Foi incorporado um teor de 5% de cafeína, estando dentro do valor indicado pela ANVISA no parecer técnico de 2002, não sendo uma quantidade no limite do permitido e nem muito baixa.

### **2.2.1 Materiais e Métodos**

Em um béquer de 1L pesou-se 36g de Lanette (cetil estearil sulfato de sódio), 15g de vaselina líquida e 0,15g de nipazol em uma balança semianalítica Gehaka modelo BG 4400, essa fase foi denominada de fase oleosa.

Em outro béquer de 1L colocou-se 15g de propilenoglicol, 0,45g de nipagim e 233,4g de água destilada, na balança semianalítica Gehaka modelo BG 4400, essa fase denomina-se de fase aquosa.

As quantidades foram calculadas para um preparo de 300g de creme lanette aproximadamente.



Em um banho maria Fisatom modelo 550 colocou-se os dois béqueres com as duas fases com um termômetro em cada e uma bgueta para mexer. Aqueceram-se as fases, a oleosa a 70 °C e a aquosa a 75 °C, após isto verteu-se a fase aquosa sobre a oleosa em aquecimento agitando com a bagueta e levou-se esta mistura a um mixer Fisatom modelo 710, agitando a mistura com o mesmo até a formação da emulsão. Após resfriamento da emulsão reservou-a e identificou-a.

Em um graal de vidro pesou-se 5,017g de cafeína pura própria para manipulação do laboratório de farmacotécnica na balança semianalítica Gehaka modelo BG 4400 e foi acrescentando-se aos poucos 7,33g de propilenoglicol macerando-se ao mesmo tempo a cafeína com o propileno até a formação de uma pasta branca, após isto acrescenta-se a misturapesando cerca de 10,36g a 89,643g de creme lanette preparado anteriormente, acrescentou-se também 24 gotas da essência encanto LPS da Citratus Ibertech. Após isto reservou-se a mistura pesando 100,003g em um recipiente próprio.

### **2.3 Metodologia dos Testes de Estabilidade**

Os testes realizados quanto a qualidade do creme e sua estabilidade seguiram o padrão estabelecido pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (2004) com os materiais disponíveis nos laboratórios da instituição. Foram separadas dois tipos de amostra, as armazenada em temperatura ambiente e fresco em potes fechados e as armazenadas em geladeira. Os testes realizados foram testes de caráter preliminar e de estabilidade acelerada, visto que não houve tempo suficiente para um maior acompanhamento, sendo assim foram feitos testes em um intervalo regular de tempo, sendo este dia 0, após 7 dias, após 15 dias e após trinta dias. Os testes neste intervalo compreenderam características organolépticas (cor, odor, brilho, espalhabilidade), pH, solubilidade, estresse térmico e centrifuga. Já os testes de congelamento e descongelamento e viscosidade foram apenas empregados após 30 dias.

#### **2.3.1 Materiais e Métodos**

**Teste organoléptico:** após a manipulação da emulsão e incorporação do ativou avaliou-se a cor em luz branca, brilho, taticidade e aroma, comparando-se se houve diferenças entre os resultados obtidos em diferentes intervalos.

**Teste da centrifuga:** neste colocou-se 1g de creme no tubo de tamanho padrão para centrífuga Centribio por 30 minutos em 3000rpm em temperatura ambiente, tal teste foi repetido no intervalo de dias estipulados anotando e comparando os resultados.

**Teste de pH:** com o auxílio de fita e um pHmetro GEHAKKA PG 1800 calibrado com soluções tampão 7 e 4 verificou-se o pH do creme analisado, verificando se houve alterações quanto ao pH durante os intervalos.

**Teste do estresse térmico:** coloca-se 1g de creme em um tubo de ensaio com tampa e leva-se o tubo ao banho maria Fisatom modelo 550 por 30 minutos em uma variação de 40°C-80°C, após isto aferiu-se as características organolépticas da amostra e seu pH, analisou-se os resultados os comparando.

**Teste de solubilidade:** colocou-se em um tubo de ensaio 1g do creme e 1mL de água destilada, utilizando o fator de diluição 1:1, tentou-se homogeneizar e verificar ou não se ocorre a diluição, os dados obtidos foram registrados e analisados.

**Teste do congelamento e descongelamento:** em um frasco transparente com tampa colocou-se 1g do creme e levou-o a estufa NEUNI modelo NV 1.0 pela temperatura de 54°C por 24h, depois ao congelamento na geladeira por volta dos 3 °C por 24h, isso corresponde a 1 ciclo. Fazendo ao fim do ciclo testes organolépticos e pH.

**Teste de viscosidade:** fora utilizado o viscosímetro de ProRheo R 123, para leitura da viscosidade no creme, sendo o spindle adequado o Bob 2. Mergulha-se o spindle no sentido vertical, para que não haja a formação de bolhas que venham a atrapalhar a leitura, na amostra, até atingir o menisco, seleciona-se então a rotação de posição em rpm para realizar a leitura da viscosidade.

## CAPÍTULO 3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

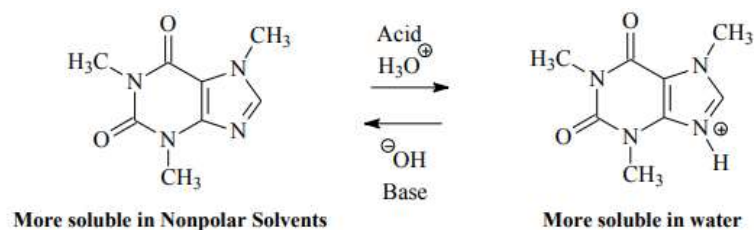
### 3.1 Resultados e Discussões da Extração da Cafeína

O processo de extração foi feito primeiramente pelo método sólido-líquido, utilizando como solvente água destilada quente, visto que a solubilidade da cafeína em água a 25°C é de 2,2mg/mL, enquanto que a 80°C é de 180mg/mL e a 100°C de 670mg/mL e CaCO<sub>3</sub> levando ao aquecimento na chapa aquecedora por 30 minutos, após ser retirada da fonte de aquecimento observa-se a formação de um líquido sobrenadante de coloração castanha escura e a precipitação das folhas de chá junto de um precipitado de cor bege clara, demonstrado na figura 11.



**Figura 11** – Sistema de extração sólido-líquido após aquecimento

Entretanto a cafeína não é apenas o único composto presente nas folhas de chá que possui solubilidade em água, por tanto é acrescentado o CaCO<sub>3</sub>, este deixa o meio básico para que haja a hidrólise do sal de cafeína-tanino e que formem-se sais tânicos a partir dos taninos, estes que possuem caráter ácido, os separando na solução e os fazendo precipitar, também coloca a cafeína na forma básica, o que a leva a ter maior afinidade com o solvente orgânico. A figura 12 ilustra a diferença da cafeína na forma básica e na forma ácida.. (FERREIRA, 2012; BRENELLI, 2003; FAKULTY CHEMEKETA, 2019; SANDRI, 2018)



**Figura 12** – Formas básica e ácida da cafeína (FAKULTY CHEMEKETA, 2019)

Ainda quente foi levada a mistura para filtração sob vácuo em funil de Buchner, obtendo-se no kitassato um líquido de cor castanho escuro com algumas bolhas de coloração creme, este líquido contém a cafeína extraída, como algumas outras substâncias presentes no chá, a clorofila sendo uma delas, figura 13.



**Figura 13** – Filtrado derivado da extração sólido-líquido

Após retirado o filtrado, esfriou-se até 10°C com o auxílio de um banho de gelo, em seguida aplicou-o ao funil de separação com diclorometano, pois segundo Silva (2017) é um dos solventes de melhor seletividade e possui uma solubilidade de meio extrator para a cafeína de 9g de cafeína/100g de solvente. Realizou-se quatro lavagens com porções de 25 mL cada, observa-se que na figura 14 a fase aquosa ficou na parte superior, em quanto a orgânica na fase inferior, isso se deve pela densidade e polaridade dos compostos envolvidos, sendo a fase orgânica mais densa (densidade de 1,322 g/cm<sup>3</sup> a 20°C) que a aquosa (densidade da água 1,00 g/cm<sup>3</sup> a 20°C). (CETESB, 2019; ISOFAR, 2013).



**Figura 14** – Sistema de extração líquido-líquido

Observou-se que na interface entre as duas fases houve a formação de uma emulsão, tal processo pode afetar o rendimento, já que esta fase não deve ser coletada devido a presença dos compostos da fase aquosa, para quebrá-la adicionou-se uma pequena porção de solução salina concentrada de NaCl, pois a presença destes eletrólitos provoca uma redução no potencial total da superfície, diminuindo a barreira energética, gerando a perda da estabilidade do sistema emulsionado. (MORAIS, 2008)

Em seguida foram unidos os quatro extratos orgânicos obtidos e aplicados novamente ao funil de separação vazio, dessa vez realizando lavagem com duas porções de 25mL de NaOH 6M a frio, isto serviu para retirar qualquer vestígio de impurezas ainda presentes no extrato orgânico, seguido de uma lavagem com duas porções de água destilada gelada. Estas soluções foram aplicadas em baixa temperatura para evitar a interação das mesmas com a cafeína, visto que em temperaturas baixas ela é pouco solúvel em água. (FAKULTY CHEMEKETA, 2019)

O extrato orgânico resultante foi recolhido em um béquer e aplicado uma quantidade suficiente de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro para forrar o chão do béquer, aguardando alguns instantes em repouso. O Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro possui a função de secante, removendo as moléculas de água que tenham ficado presentes na solução.

Após certo tempo com a ajuda de uma pipeta pasteur para um béquer devidamente pesado (50,6026g), sendo este levado para capela sobre uma chapa de aquecimento, onde após 5 minutos aconteceu a ebulição do composto e após 15 minutos ocorreu a ebulição completa da solução, que ocorreu em uma temperatura relativamente baixa, visto que a temperatura de ebulição do diclorometano é de 39,8 °C segundo CETESB (2019), e o surgimento de um sólido branco ao fundo, que seria a cafeína bruta. Após retirada do aquecimento esperou-se esfriar um pouco o béquer com a cafeína bruta foi levada a balança e pesado, dando um valor de 50,6841g, fazendo o cálculo resulta em uma quantidade de 0,0815g de cafeína bruta, figura 15, sendo 0,313% da massa de chá.



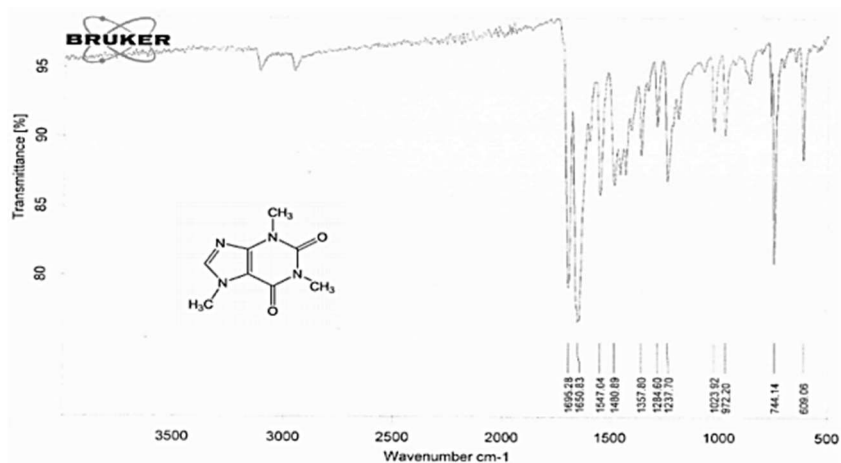
**Figura 15** – Cafeína bruta

A cafeína obtida não está pura, ela pode conter traços de clorofila, portanto para purificá-la utilizou-se o método de recristalização, onde aplicou-se sobre essa cafeína bruta cerca de 5mL de toluol quente, este por ser um composto apolar de, em seguida gotejou-se 15 gotas de éter de petróleo, para dissolver a clorofila e precipitar a cafeína, o precipitado então é filtrado com o auxílio da bomba vácuo no funil de Buchner, em seguida o sólido quase branco levemente esverdeado adquirido no papel filtro foi transferido para um béquer tarado, figura 16, resultando em uma massa de 0,0326g, ou 32,6mg de cafeína, sendo apenas 0,124% da massa do peso inicial de chá (26,2966g), contrariando os dados de percentual por massa seca apresentados anteriormente, entretanto segundo Rebecca (2014) a quantidade de cafeína por 100g de chá preto seriam de 20mg, fazendo um rápido cálculo de conversão dariam 5,2mg por 26g de chá, considerando este valor a extração possuiu um bom rendimento.

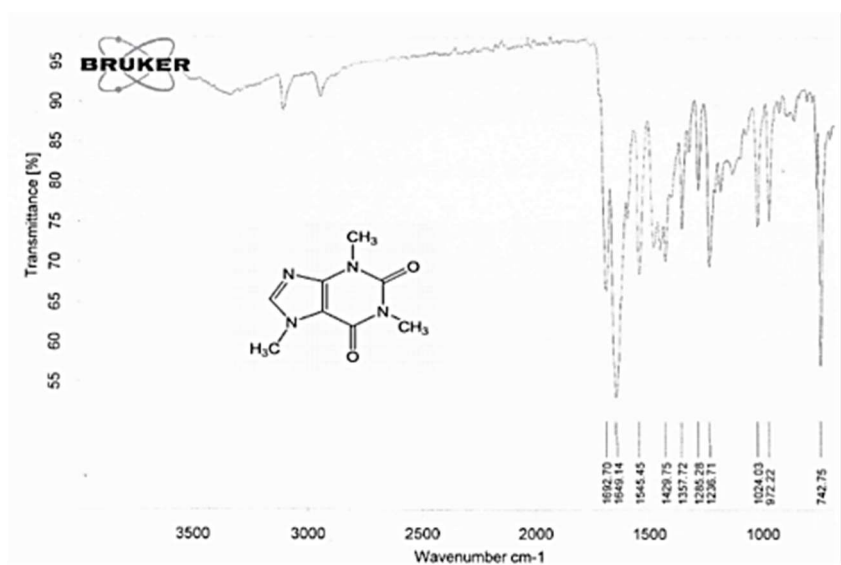


**Figura 16** – Cafeína purificada

A caracterização da amostra sintetizada e adquirida via comercial foram analisadas por Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier. Para isso utilizou-se o equipamento Bruker, modelo Alpha II. A análise foi concedida pela indústria e comércio Beirsdorf – Itatiba, visando colaborar com a formação dos alunos. Esta análise permite elucidar os modos vibracionais pertinentes as ligações pertinentes a estrutura química. (PAVIA, 2010). Diante disso, a amostra de cafeína extraída e a cafeína P. A. comercial foram analisadas. A Figura 17 mostra os espectros da cafeína P. A. e da cafeína extraída, (a) e (b) respectivamente.



(a)



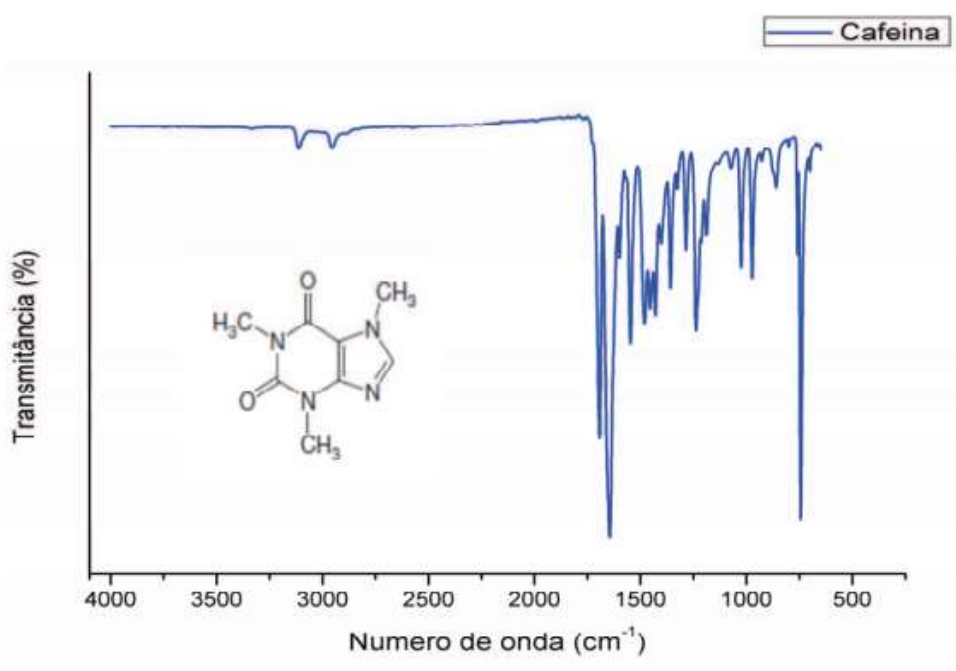
(b)

**Figura 17** - Espectro da análise de FTIR das amostras de cafeína P. A. (a), e cafeína extraída do chá (b)

Ao comparar as análises percebe-se certa semelhança entre os picos e sua posição, no pico forte de  $1650\text{cm}^{-1}$  e no pico forte  $1649\text{cm}^{-1}$  se referem a amida a um estiramento de amida terciária, visto que tal fenômeno compreende a faixa de  $1700\text{-}1600\text{cm}^{-1}$ , sendo caracterizada como também amida associada em  $1650\text{ cm}^{-1}$ , já os picos encontrados em  $1695\text{cm}^{-1}$  e  $1692\text{cm}^{-1}$  de pico forte correspondem ao estiramento da carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ). Os picos de  $1547\text{cm}^{-1}$  e o de  $1545\text{cm}^{-1}$  de banda fraca correspondem a presença de deformação angular da ligação  $\text{C}=\text{N}$ . A banda de baixa intensidade encontrada próxima a  $1500\text{cm}^{-1}$ , no caso  $1480\text{cm}^{-1}$  pode se referir as ligações  $\text{C}=\text{C}$  presente entre os anéis heterocíclicos. Picos fracos observados em  $1357\text{cm}^{-1}$  caracterizam-se como amins, assim como os picos fracos em  $1285\text{cm}^{-1}$  e  $1284\text{cm}^{-1}$  e os em  $1237\text{cm}^{-1}$  e  $1236\text{cm}^{-1}$  são correspondentes ao estiramento das ligações  $\text{C}-\text{N}$  das amins. Na

região  $1100-1000\text{cm}^{-1}$  as bandas de intensidade variáveis são devido a vibração no plano de deformação nos compostos heterocíclicos, são referentes as bandas de  $1024\text{cm}^{-1}$ . Em  $972\text{cm}^{-1}$  encontra-se a deformação angular fora do plano da ligação  $\text{C}=\text{C}$ , e na região de  $744\text{cm}^{-1}$  e  $742\text{cm}^{-1}$  correspondente ao dobramento fora do plano do  $\text{C}-\text{H}$ , enquanto pequenos picos na região de  $2977\text{cm}^{-1}$  seriam a vibração da ligação ( $\nu\text{C}-\text{H}$ ) e na região próxima a  $2924\text{cm}^{-1}$  se referem as vibrações assimétricas no carbono  $\text{sp}^3$  da metila ( $\nu_{\text{as}}\text{CH}_3$ ). (ALENCAR, 2016; AZEVEDO, 2015; LOPES, 2004; PAVIA, 2010; USP, 2019)

Ao analisar ambos os espectros e comparando-os ao encontrado em Alencar (2016) da cafeína monoidratada, figura 18, percebe-se um perfil semelhante, tendo alguns picos em regiões próximas, entretanto é nítida a diferença entre algumas regiões de picos, sendo o perfil da cafeína P. A. muito mais próxima da encontrada na literatura do que a da cafeína extraída do chá, visto a banda encontrada na região de  $3200\text{cm}^{-1}$  aproximadamente no espectro da cafeína extraída que não está na literatura, isso provavelmente ocorreu devido a presença de alguma impureza na cafeína extraída, sendo algum rastro de contaminação na extração, pois também percebe-se que essa amostra de cafeína não estava com a coloração extremamente branca, mas levemente esverdeada.



**Figura 18** – Espectro de FTIR da cafeína (ALENCAR, 2016)



## 3.2 Resultados e Discussões dos Testes de Estabilidade

### 3.2.1 Testes da centrífuga

Foi aplicado o teste da centrífuga sobre a amostra, 1g de creme, a cada intervalo estipulado para verificar a interação entre os componentes do creme, como demonstra a tabela abaixo:

**Tabela 4** - Teste de centrífuga do creme com cafeína em temperatura ambiente

| Dias | Cor    | Brilho   | Aspecto da mistura                     |
|------|--------|----------|--|
| 0    | Branco | Brilhoso | Homogêneo                              |
| 7    | Branco | Brilhoso | Homogêneo                              |
| 15   | Branco | Brilhoso | Formação de cristais ao fundo do creme |
| 30   | Branco | Brilhoso | Formação de cristais ao fundo do creme |

Percebe-se que houve precipitação da cafeína, esta formou pequenos cristais ao fundo do tubo de ensaio a partir do 15º dia, tal fato se dá pela cafeína ser levemente solúvel em água, isso pode levar a sua precipitação, por se tratar de uma emulsão com grande teor de água, esse fato é um tanto limitante para a eficácia das preparações contendo cafeína. Como percebido esse teste é importante para avaliar primeiramente se há a necessidade de reformulação antes de aplicar os outros testes de estabilidade. (FERNANDES, 2015)

### 3.2.2 Testes organolépticos

Os testes organolépticos, resultados estes apresentados na tabela 5 e 6, denotaram certos aspectos de estabilidade, não possuindo grandes mudanças quanto a cor, odor e espalhabilidade conforme ao passar dos dias, entretanto denota-se que na análise no décimo quinto dia houve certa mudança no seu aspecto, o creme aparentava um aspecto cristalino, porém ainda homogêneo, entretanto surgiu a formação de grumos durante 15 dias, na análise do 30º dia também percebe-se a formação de grumos no armazenado em temperatura ambiente, esses grumos como mencionado anteriormente são devido a precipitação da cafeína, estes podem acabar comprometendo a eficácia da mesma, já que reduz sua concentração no sítio de ativação. (FREIRE, 2017)

**Tabela 5** - Testes organolépticos da amostra armazenada em temperatura ambiente

| <b>Dias</b> | <b>Cor</b> | <b>Brilho</b> | <b>Espalhabilidade</b> | <b>Aspecto da mistura</b>   | <b>Odor</b> |
|-------------|------------|---------------|------------------------|---|-------------|
| <b>0</b>    | Branco     | Brilhoso      | Boa                    | Homogêneo, cremoso  | Bom         |
| <b>7</b>    | Branco     | Brilhoso      | Boa                    | Homogêneo, cremoso  | Bom         |
| <b>15</b>   | Branco     | Brilhoso      | Boa                    | Homogêneo, cremoso, aspecto cristalino conforme retirado o produto.                   | Bom         |
| <b>30</b>   | Branco     | Brilhoso      | Regular                | Presença de pequenos grumos, cremoso, aspecto cristalino conforme retirado o produto. | Bom         |

Já na amostra armazenada em geladeira, demonstrada na tabela 6, embora também demonstrasse a aparência cristalina conforme mexe-se o creme esta não apresentou grumos no 30º dia, mantendo-se uma emulsão uniforme cremosa, o que consequentemente lhe confere uma melhor espalhabilidade.

**Tabela 6** - Testes organolépticos da amostra armazenada em geladeira

| <b>Dias</b> | <b>Cor</b> | <b>Brilho</b> | <b>Espalhabilidade</b> | <b>Aspecto da mistura</b>   | <b>Odor</b> |
|-------------|------------|---------------|------------------------|---|-------------|
| <b>0</b>    | Branco     | Brilhoso      | Boa                    | Homogêneo, cremoso  | Bom         |
| <b>7</b>    | Branco     | Brilhoso      | Boa                    | Homogêneo, cremoso  | Bom         |
| <b>15</b>   | Branco     | Brilhoso      | Boa                    | Homogêneo, cremoso, aspecto cristalino conforme retirado o produto. | Bom         |
| <b>30</b>   | Branco     | Brilhoso      | Boa                    | Homogêneo, cremoso, aspecto cristalino conforme retirado o produto. | Bom         |

### 3.2.3 Testes de pH e solubilidade

Os resultados de pH não apresentaram grandes alterações que saíssem do padrão aceitável que seria compatível com o da pele, sendo este em torno 5,5 a 6,5, quanto a solubilidade percebe-se que na maioria das fases o creme não solubilizou-se em água, o que lhe conferiria certa estabilidade na emulsão, pois não apresentou mudança quanto a essa característica, entretanto no 30° dia embora não houvesse completa solubilização percebeu-se que houve certa turvação esbranquiçada no que se refere a fase aquosa, indicando certa instabilidade do emulsificante.

**Tabela 7 - pH e solubilidade do creme**

| Dias | pH  | Solubilidade  |
|------|-----|---|
| 0    | 6   | Insolúvel   |
| 7    | 6   | Insolúvel   |
| 15   | 6,6 | Insolúvel   |
| 30   | 6,6 | Parcialmente solúvel (duas fases, fase aquosa ligeiramente turva esbranquiçada) |

### 3.2.4 Teste do estresse térmico

Após submetida ao estresse térmico as amostras apresentaram certa característica de se tornarem menos consistentes, se aproximando mais de um líquido, porem com a diminuição da temperatura volta a consistência cremosa, entretanto as amostras que antes apresentavam esse aspecto cristalino, no caso da 15° dia e a 30° dia perderam essa característica após o estresse. Observou-se também uma perda de aroma e principalmente um aumento no pH no 30° dia, que embora tenha se tornado mais neutro revela-se como certa instabilidade no comportamento do produto.

A seguir a tabela que representa as características organolépticas e pH das amostras após submetidas ao estresse térmico.

**Tabela 8 - Características organolépticas e pH do creme após estresse térmico**

| Dias | Cor    | Aspecto da mistura | Odor            | pH  |
|------|--------|--------------------|-----------------|-----|
| 0    | Branco | Líquido            | Perdeu um pouco | 6   |
| 7    | Branco | Líquido            | Perdeu um pouco | 6   |
| 15   | Branco | Líquido            | Perdeu um pouco | 6,2 |
| 30   | Branco | Líquido            | Perdeu um pouco | 7,2 |

### **3.2.5 Teste do ciclo de congelamento e descongelamento**

A amostra foi submetida a um ciclo a partir do 30º dia, sendo 24h sob alta temperatura, 45°C, e 24h sob baixa temperatura, 2°C, após isto avaliou-se as características organolépticas e Ph. Percebe-se que não houveram grandes alterações quanto ao pH, visto que antes ele estava 6,6 antes e após o teste estava 6,7. Porém novamente o creme perdeu o aspecto cristalino, ficando uma emulsão mais uniforme, sua espalhabilidade permaneceu boa.

### **3.2.6 Teste de viscosidade**

A amostra após 30 dias foi aplicada ao viscosímetro rotacional ProRheo com o spindle Bob 2 sob a configuração 2, visto que nos foi indicado usar uma das 3 configurações, a emulsão apresentou uma viscosidade de 14000 mPa.s que segundo Matos (2014) teria passado dos padrões, já que o mesmo indica um creme como uma emulsão consistente de 5000 a 10000 mPa.s, entretanto nessa configuração indicada no aparelho demonstrou um torque de 0,49%, este é considerado um torque inapropriado para análise, pois torques menores que 10% não apresentam confiabilidade de leitura. (SIQUEIRA, 2016)

### **3.2.7 Conclusão sobre a estabilidade**

Embora em muitos aspectos a emulsão contendo cafeína demonstrou estabilidade como em aroma, pH, e cor, já em outros ela apresentou sinais de instabilidade, como o surgimento de grumos, tais sinais são provenientes da dificuldade de estabilizar a cafeína em preparações que contenham muita água, o que diminui sua eficácia na aplicação, portanto é necessário que hajam mais estudos sobre técnicas e diferentes tipos de emulsões para a incorporação da mesma, afim de melhorar sua estabilidade.

## CAPÍTULO 4 – QUESTÃO ENADE COM FOCO NOS CONCEITOS ENVOLVIDOS NO PRESENTE TRABALHO

(QUESTÃO 33 – ENADE 2010 Farmácia) O farmacêutico que trabalha em uma farmácia de manipulação realizou os seguintes ensaios de qualidade em um produto de tintura capilar:

- Características organolépticas (aspecto, cor e odor);
- pH, densidade e viscosidade;
- teor de ativos (amônia e resorcinol);
- estudos de estabilidade preliminar, acelerada e de prateleira.

O lote-piloto foi aprovado na maioria dos testes realizados, exceto no teste de pH (muito alcalino) e no teste de teor de ativos, que revelou o teor de amônia superior ao permitido pela legislação vigente. O farmacêutico imediatamente reprovou o lote-piloto e determinou o aperfeiçoamento da fórmula para corrigir os problemas, submetendo a nova formulação a todos os testes preconizados pela Farmacopeia Brasileira, obtendo, assim, aprovação em todos os requisitos.

O farmacêutico responsável pelo controle de qualidade, de acordo com as boas práticas de fabricação, deve

- I. assegurar que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que o produto não seja disponibilizado para uso e venda até que cumpra as exigências da qualidade preestabelecida.
- II. participar da elaboração, atualização e revisão de especificações e métodos analíticos para matérias-primas, materiais de embalagem, produtos em processo e produtos acabados, bem como dos procedimentos relacionados à área produtiva que garantam a qualidade dos produtos.
- III. aprovar os produtos acabados, mantendo registros completos dos ensaios e resultados de cada lote de material analisado, de forma a emitir um laudo analítico sempre que necessário.
- IV. encaminhar para o setor responsável as reclamações e devoluções dos produtos acabados e acompanhar a investigação dos resultados fora de especificação, de acordo com os procedimentos internos definidos pela instituição e em conformidade com as normas de boas práticas de fabricação

É correto apenas o que se afirma em

- (A) I e II.  
(B) I e IV.

(C) II e III.

(D) II e IV.

(E) III e IV.

Gabarito: A

Autoras: Acadêmica Alice Viero, Profa. Dr.<sup>a</sup> Cristina Maria Moriguchi Jeckel

Comentário:

A questão aborda as responsabilidades do farmacêutico responsável pelo Controle de Qualidade, em conformidade com as normas estabelecidas pela Resolução nº 17, de 16 de abril de 2010. Das quatro afirmações apresentadas, estão corretas as afirmativas I e II, ou seja, a alternativa de escolha é a alternativa A.

A afirmativa I está correta, pois, de acordo com o artigo 79 da RDC nº 17 (2010), que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, o farmacêutico responsável pelo Controle de Qualidade tem como responsabilidade: “Assegurar que sejam realizados todos os ensaios necessários”. Dessa forma, faz parte de suas atribuições impedir que o medicamento seja disponibilizado para uso se o mesmo não cumprir as exigências de qualidades preestabelecidas. A afirmativa II também está correta, sendo contemplada pelo mesmo artigo 79 da Resolução, que atribui ao responsável pelo Controle de Qualidade a seguinte responsabilidade: “Participar da elaboração das instruções para amostragem, as especificações, os métodos de ensaio e os procedimentos de controle de qualidade”.

Já a afirmativa III está incorreta, pois, além de aprovar os produtos acabados, o responsável pelo Controle de Qualidade deve emitir um laudo analítico sempre e não apenas quando necessário, como afirma a frase.

A afirmativa IV também está incorreta. De acordo com as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, apesar de ser atribuído ao setor de Controle de Qualidade o acompanhamento da investigação de reclamações relativas à qualidade do produto, este não é responsável pelo recebimento e direcionamento das mesmas. Para isso, uma pessoa responsável deve ser designada pela instituição. (BENDER, 2013)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao realizar uma extração clássica da cafeína foi possível estudar e desenvolver os conceitos obtidos por meio das pesquisas e aprendizado ao longo do curso, os pondo em prática. Houve certa dificuldade quanto a extração da cafeína, visto que ela apresentou um rendimento bem abaixo do que encontrado em alguns lugares da literatura, não sendo viável extrair uma quantidade suficiente para também incorporar devido a grande demanda de material que seria necessário, como uma grande quantidade de solvente, outro problema seria a qualidade dos reagentes, já que os mesmos são os que também são utilizados em aula. Estes pontos de dificuldade levaram a um amadurecimento por meio da busca de respostas e soluções para os mesmos através do material literário disponível para consulta. A escolha da cafeína como objeto de estudo veio devido a possibilidade de encontrá-la em uma grande variedade de produtos consumidos, demonstrando sua aplicabilidade não apenas em alimentos como também em cosméticos.

Ao longo do projeto tornou-se evidente a suma importância da aplicabilidade dos testes referentes a qualidade do produto cosmético formulado, para avaliar sua estabilidade mediante o fato de que são produtos utilizados para consumo humano de via tópica necessitando assim um extremo cuidado.

Com os testes preliminares e de estabilidade acelerada aplicados sobre a formulação foi possível perceber que esta apresenta alguns aspectos de instabilidade, pois embora manteve o pH estável assim como a maioria de suas características organolépticas (cor, odor, brilho) percebe-se mudanças e sinais de instabilidade referente a precipitação da cafeína, portanto seria necessário mais estudos a respeito de sua formulação.

## REFERÊNCIAS

ABIHPEC, **Panorama do Setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos 2019**.

Publicação anual da Associação Brasileira de Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, apresenta dados sobre o histórico evolutivo do setor de HPPC.

Disponível em: <<https://abihpec.org.br/publicacao/panorama-do-setor-2019-2/>> Acesso em: 14 set. 2019.

ALENCAR, L. C. B. **Estudo de Compatibilidade entre Cafeína, Dipirona e Citrato de Orfenadrina**. 2016. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016.

ALVES, N. C. Penetração de Ativos na Pele: Revisão Bibliográfica. **Revista Amazônia Science & Health**, v. 3, n. 4, p. 36-43, out.-dez. 2015.

Disponível em: <<http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/852/387>> Acesso em: 21 out. 2019

ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1 ed. Brasília: ANVISA, 2004. 12-22 p.

Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+de+Estabilidade+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/49cdf34c-b697-4af3-8647-dcb600f753e2>> Acesso em: 10 set. 2019.

ANVISA. **Cosméticos**. Portal ANVISA – ANVISA Esclarece, informações de consulta a respeito de produtos cosméticos, 2015.

Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-](http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntoId=10&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudoId=0&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos)

[esclarece?p\\_p\\_id=baseconhecimentoportlet\\_WAR\\_baseconhecimentoportlet&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-2&p\\_p\\_col\\_pos=1&p\\_p\\_col\\_count=2&\\_baseconhecimentoportlet\\_WAR\\_baseconhecimentoportlet\\_assuntoId=10&\\_baseconhecimentoportlet\\_WAR\\_baseconhecimentoportlet\\_conteudoId=0&\\_baseconhecimentoportlet\\_WAR\\_baseconhecimentoportlet\\_view=detalhamentos](http://portal.anvisa.gov.br/anvisa-esclarece?p_p_id=baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_assuntoId=10&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_conteudoId=0&_baseconhecimentoportlet_WAR_baseconhecimentoportlet_view=detalhamentos)>

Acesso em : 16. set. 2019.



ANVISA. **Conceitos e Definições**. Portal ANVISA – Informações Técnicas.

Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cosmeticos/conceitos-e-definicoes>> Acesso em: 14. set. 2019.

AVILA, S. et al. Compostos Bioativos Presentes nos Chás Verde e Preto. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, Santos, v. 14, n. 37, p. 47-57, out./dez. 2017.

AZEVEDO, L. A. **De Biomateriais a Supramoléculas Teranósticas: A Inovação Terapêutica Destinada a Proteger, Transportar e Entregar Moléculas Bioativas de Forma Planejada**. 2015. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciência de Materiais) - Centro de Ciências Exatas e da Natureza da UFPB, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

Disponível em:

<<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/27801/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20Leandro%20Ara%C3%BAjo%20de%20Azevedo.pdf>> Acesso em: 27. out. 2019

BASTOS, M. A. et al. A Química Do Café E A Lei 10.639/03: Uma Atividade Prática De Extração Da Cafeína A Partir De Produtos Naturais. **Revista da ABPN**, v. 9, n. 22, p. 312-331, mar./jun. 2017.

Disponível em:

<<http://abpnrevista.org.br/revista/index.php/revistaabpn1/article/view/410/364>>

Acesso em: 28. abri. 2019.

BENDER, A. L.; MILÃO, D. **ENADE Comentado 2010: Farmácia** 1 ed. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2013. 57-58 p.

Disponível em: <<http://editora.pucrs.br/Ebooks/Pdf/978-85-397-0362-3.pdf>> Acesso em: 29. Out. 2019.

BJELDANES, L. F.; SHIBAMOTO, T. **Introdução à Toxicologia de Alimentos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 320 p.

BONTORIM, G. **Estudo de Estabilidade de Emulsão Cosmética Utilizando Reologia e Técnicas Convencionais de Análise**. 2009. 74 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

Disponível em:

<<https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/23728/dissertacao%20gisela%20bontorim.pdf?sequence=1&isAllowed=y>> Acesso em: 10 out. 2019

BRANDT, F. S.; CAZZANIGA, A.; HANN, M. Cosmeceuticals: Current Trends and Market Analysis. **Elsevier Inc. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, New York, v. 30, n. 3, p. 141-143, set. 2011.

Disponível em: <[https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/Vol30\\_i3\\_Brandt.pdf](https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/Vol30_i3_Brandt.pdf)> Acesso em: 16 set. 2019.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2 ed. Brasília: ANVISA, 2012. 172 p.

BRAVO, B. S. F. et al. Tratamento da Lipodistrofia Ginoide com Radiofrequência Unipolar: Avaliação Clínica, Laboratorial e Ultrassonográfica. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, p. 138-144, abri.-jun. 2013.

Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265527948006.pdf>> Acesso em: 18 set. 2019.

BRENELLI, E. C. S. A Extração de Cafeína em Bebidas Estimulantes: Uma Nova Abordagem Para Um Experimento Clássico em Química Orgânica. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 136-138, jan.-fev. 2003.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v26n1/14313.pdf>> Acesso em: 25 set. 2019.

BRUNELLI, J. V. V. et al. FM. Estabilidade de formulações contendo cafeína para o tratamento da lipodistrofia ginóide. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 37, supl. 1, p. 314, agos. 2016.

Disponível em: <<http://seer.fcfar.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba/article/view/509/314>> Acesso em: 09 abr. 2019

CETESB. **Diclorometano**. Ficha de Informação de Produto Químico, 2019.

Disponível em:

<[https://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/produtos/ficha\\_completa1.asp?consulta=DICLOROMETANO](https://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/produtos/ficha_completa1.asp?consulta=DICLOROMETANO)> Acesso em: 8 out. 2019.

COSTA, P. P.; SILVA, D. C. D. Uma Xícara (chá) de Química. **Revista Virtual de Química**, Belo Horizonte, v. 3, n. 1, p. 27-36, mar. 2011.

Disponível em: <<http://rvq.sbq.org.br/imagebank/pdf/v3n1a04.pdf>> Acesso em 07 abri. 2019

COSTA, A. et al. Lipodistrofia Ginoide e Terapêutica Clínica: Análise Crítica das Publicações Científicas Disponíveis. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 1, p. 64-75, 2012.

Disponível em:<<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265523678009.pdf>> Acesso em: 21 set. 2019

CORRÊA, M. A. **COSMETOLOGIA: Ciência e Técnica**. 1 ed. São Paulo: Medfarma, 2012. p. 16-17, 337-339.

CUNHA, M. G.; CUNHA, A. L. G.; MACHADO, C. A. Fisiopatologia da Lipodistrofia Ginoide. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 98-102, 2015.

Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2655/265541072002.pdf>> Acesso em: 18 set. 2019.

DAUDT, R. M. et al. A Nanotecnologia Como Estratégia Para o Desenvolvimento de Cosméticos. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 65, n. 3, p. 28-31, jul. 2013.

Disponível em: <[http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252013000300011&script=sci\\_arttext](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252013000300011&script=sci_arttext)> Acesso em: 14 set. 2019.

DELUCIA, R. et al. **Farmacologia Integrada: Quinta edição especial**. 5 ed. São Paulo: Clube de Autores, 2014. p. 302.

DE MARIA, C. A. B.; MOREIRA, R. F. A. Caféina: Revisão Sobre Métodos De Análise. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 99-105, 2007.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v30n1/20.pdf>> Acesso em: 28 abri. 2019

DUBOC, P. P. **Determinação de Arsênio, Cádmio e Chumbo Nas Folhas e na Infusão de Chás de Camellia sinensis Comercializados no Rio de Janeiro, Brasil**, 2015. 51 f. Trabalho de conclusão de Pós-Graduação (Residência em Vigilância Sanitária) – Programa de Residência Multiprofissional em Saúde na Área de Vigilância Sanitária com Ênfase na Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2015

Disponível em:

<[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/14733/2/Especializacao\\_residencia\\_Priscila\\_Duboc.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/14733/2/Especializacao_residencia_Priscila_Duboc.pdf)> Acesso em: 01 mai. 2019

FAKULTY CHEMEKETA. **Extraction of Caffeine**. Roteiro Experimental de Laboratório, 2019.

Disponível em: <[http://faculty.chemeketa.edu/jcammack/CH241-](http://faculty.chemeketa.edu/jcammack/CH241-3B%20Lab/CH241B%20Labs/CH241%206%20Caffeine%20Extraction%20F14.pdf)

[3B%20Lab/CH241B%20Labs/CH241%206%20Caffeine%20Extraction%20F14.pdf](http://faculty.chemeketa.edu/jcammack/CH241-3B%20Lab/CH241B%20Labs/CH241%206%20Caffeine%20Extraction%20F14.pdf)>

Acesso em: 07 out. 2019.

FELLOWS, P. J. **Tecnologia do Processamento de Alimentos: Princípios e Prática**. 4 ed. São Paulo: Artmed Editora, 2018. 207 p.

FERNANDES, E. M. et al. Incremento na Dissolução da Caffeine em Base de Ammonium Acryloyldimethyltaurate/Vp Copolymer: Desenvolvimento Farmacotécnico de Géis Anti-Celulite. **Revista de Ciências Farmaceuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 69-75, 2015.

Disponível em: <<http://seer.fcfar.unesp.br/rcfba/index.php/rcfba/article/view/209/117>>

Acesso em: 26 out. 2019.

FERREIRA, M. J. Extração e Purificação da Cafeína numa Amostra de Chá. **Química e Ensino**, série II, n. 124, p. 61-64, jan.-mar. 2012.

Disponível em: <<https://www.spq.pt/magazines/BSPQuimica/654/article/30001724/pdf>>

Acesso em: 7 out. 2019.

FERREIRA, M. A.; ZATTTI, R. A. Protocolo Para Ensaio de Estabilidade Físico-Química De Fitocosméticos. **Anais v SIMPAC**, Viçosa, v. 5, n. 1, p. 493-500, jan.-dez. 2013.

Disponível em:

<<https://academico.univicoso.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/view/154/315>>

Acesso em: 10 set. 2019.

FREIRE, T. M. **Desenvolvimento e Avaliação da Segurança e Eficácia de Nanoemulsão com Cafeína com Ação na HDLG**. 2017. 122 f. Dissertação (Mestre) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

GITIRANA, L. L. **Avaliação do processo de extração líquido-líquido com a adição de sais para recuperação e purificação de ácidos orgânicos**. 2007. 230 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

Disponível em:

<[http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/266258/1/Gitirana\\_LucianaLintomen\\_D.pdf](http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/266258/1/Gitirana_LucianaLintomen_D.pdf)> Acesso em: 04 ago. 2019.

GUERREIRO, M. M. V. C. **CELULITE: PROCESSO | PRODUTOS | MERCADO**. 2016. 72 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior De Ciências da Saúde Egas Moniz, Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, 2016.

Disponível em:

<[https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17656/1/Guerreiro\\_Maria\\_Margarida\\_Vit%c3%b3ria\\_Candeias.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17656/1/Guerreiro_Maria_Margarida_Vit%c3%b3ria_Candeias.pdf)> Acesso em: 24 set. 2019.

HEXSEL, D.; SOIREFMANN, M. Cosmeceuticals for Cellulite. **Elsevier Inc. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, New York , v. 30, n. 3, p. 167-170, jun. 2011.

ISOFAR. **Água Destilada**. Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos. 2013.

Disponível em:

<<http://isofar.com.br/material/FISPQ%20%C3%81gua%20destilada%20Ref%200094.pdf>>

Acesso em: 8 out. 2019.

JUSSAUD, P. **La caféine** : esquisse d'une histoire phytochimique. EA S2HEP - Sciences et Société ; Historicité, Éducation et Pratiques. 2016.

Disponível em: <<https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01272311/>> Acesso em: 03 out. 2019.

KNEZ, Z. et al. Industrial applications of supercritical fluids: A review. **Elsevier Energy** , n. 7, p. 235-243, 2014.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.energy.2014.07.044>> Acesso em: 07 out. 2019.

KOMES, D. et al. Determination of Caffeine Content in Tea and Maté Tea by Using Different Methods. **Czech Journal of Food Sciences**, v. 27, Special Issue, p. 213-216, jan. 2009.

Disponível em:

<[https://www.researchgate.net/publication/258451908\\_Determination\\_of\\_Caffeine\\_Content\\_in\\_Tea\\_and\\_Mate\\_Tea\\_by\\_Using\\_Different\\_Methods](https://www.researchgate.net/publication/258451908_Determination_of_Caffeine_Content_in_Tea_and_Mate_Tea_by_Using_Different_Methods)> Acesso em: 03 ago. 2019.

LEITE, C. L. **Aceitação E Preferência Por Cafés Submetidos A Diferentes Métodos De Extração Da Caféina**. 2009. 121 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6138/tde-08012010-132422/publico/ClaudiaLeite.pdf>> Acesso em: 03 out. 2019.

LEONARDI, G. R. **Cosmetologia aplicada**. 2. ed. São Paulo: Santa Isabel, 2008, p.230.

LIMA, J. D. et al. Chá: aspectos relacionados à qualidade e perspectivas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 4, p. 1270-1278, jul. 2009.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v39n4/a132cr546.pdf>> Acesso em: 01 mai. 2019.

LOPES, W. A.; FASCIO, M. Esquema Para a Interpretação de Espectros de Substâncias Orgânicas na Região do Infravermelho. **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 670-673, jul.-aug. 2004.

Disponível em: <[http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol27No4\\_670\\_24-ED03198.pdf](http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol27No4_670_24-ED03198.pdf)> Acesso em: 06 nov. 2019.

MARQUES, J. A.; BORGES, C. P. F. **Práticas Química Orgânica**. Campinas: Editora Átomo, 2007.

MARTINEZ, E. G.; LÓPEZ, A. F.; SEGOVIA, I. F. **Extracción y cuantificación de cafeína mediante espectroscopia UV-Visible en café, té y cacao**. ETSIAMN. Universitat Politècnica de València, Departamento de Tecnología de Alimentos, Artículo Docente. 2019.

Disponível em:

<[https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/104055/Garc%  
c3%ada%3bFuentes%3bFern%  
c3%a1ndez%20-  
%20Extracci%3%b3n%20y%20cuantificaci%3%b3n%20de%20cafe%  
c3%adna%20median  
te%20espectroscop%  
c3%ada%20UV-Visi....pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/104055/Garc%c3%ada%3bFuentes%3bFern%c3%a1ndez%20-%20Extracci%3%b3n%20y%20cuantificaci%3%b3n%20de%20cafe%c3%adna%20median%20espectroscop%c3%ada%20UV-Visi....pdf?sequence=1&isAllowed=y)> Acesso em: 28 out. 2019.

MATOS, S. P. **Cosmetologia Aplicada**. 1 ed. São Paulo: Érica, 2014.

Disponível em:

<[https://books.google.com.br/books?id=pYuwDwAAQBAJ&pg=PT55&dq=creme+emuls%  
C3%A3o&hl=pt-  
BR&sa=X&ved=0ahUKEwio0Mrh2LrlAhVIJ7kGHd1OBdkQ6AEIKTAA#v=onepage&q=cr  
eme%20emuls%  
C3%A3o&f=false](https://books.google.com.br/books?id=pYuwDwAAQBAJ&pg=PT55&dq=creme+emuls%C3%A3o&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwio0Mrh2LrlAhVIJ7kGHd1OBdkQ6AEIKTAA#v=onepage&q=creme%20emuls%C3%A3o&f=false)> Acesso em: 10 out. 2019.

MORAIS, J. M. **Desenvolvimento e avaliação do processo de obtenção de emulsões múltiplas A/O/A em etapa única empregando óleo de canola e tensoativo não iônico derivado do óleo de rícino**. 2008. 216 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, USP, Ribeirão Preto, 2008.

Disponível em: <[https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-23072008-  
152433/publico/Tese.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-23072008-152433/publico/Tese.pdf)> Acesso em: 10 out. 2019.

MOURA, C. Determinação de cafeína em chá preto (*Camellia sinensis*) por cromatografia líquida de alta eficiência. **Synergismus scyentifica UTFPR**, Pato Branco, v. 10, n. 1, p. 99-107, abr. 2015.

Disponível em: <<http://revistas.utfpr.edu.br/pb/index.php/SysScy/article/view/1900/1308>> Acesso em: 22 abr. 2019.

OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de Formulações Cosméticas com Ácido Hialurónico**. 2009. 100 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, 2009.

Disponível em:

<<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/44681/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>>

Acesso em: 21 out. 2019.

ORTET, O. A. L. **Extração Líquido-Líquido na Separação de Metais Raros e Preciosos de Matrizes Cloretadas Complexas**. 2016. 255 f. Tese (Doutorado em Química) – Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

Disponível em:

<[https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/25378/1/ulsd730082\\_td\\_Osvaldo\\_Ortet.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/25378/1/ulsd730082_td_Osvaldo_Ortet.pdf)>

Acesso em: 04 ago. 2019

PAVIA, L. D. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010, 17 e 29 p.

REBECCA, L. J.; SESHIAH, C.; TISSOPI, T. Extraction Of Caffeine From Used Tea Leaves. **THE ANNALS OF “VALAHIA” UNIVERSITY OF TARGOVISTE**, v. 9, jan. 2014.

Disponível em: <<file:///C:/Users/usuario/Downloads/JeyanthiValahia.pdf>> Acesso em: 8 out. 2019.

RIBEIRO, C. J. **Cosmetologia Aplicada a Dermoestética**. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010. p. 2.

RIBEIRO, C. P. **Benefício da Cafeína na Terapêutica**. 2013. 85 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior De Ciências da Saúde Egas Moniz, Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, 2013.

Disponível em:

<<https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/14131/1/Ribeiro%2C%20C%3%A9lia%20Peira.pdf>> Acesso em: 20 out. 2019.



ROSA, A. W.; ZANATTA, D. S.; DAVID, R. B. O Uso da Fitoterapia no Manejo da Lipodistrofia Ginoide. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 75-79, 2016.

Disponível em: <<http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/11/15-O-uso-da-fitoterapia.pdf>> Acesso em: 18 set. 2019.

SANDRI, M. C. M.; GOMES, S. I. A. A.; BOLZAN, J. A. **Química Orgânica Experimental: aplicação de métricas holísticas de Verdura: estrela verde e matriz verde**. 1 ed. Curitiba: Editora IFPR, 2018. p. 152.

Disponível em: <<https://reitoria.ifpr.edu.br/wp-content/uploads/2018/12/EBOOK-QUIMICA-ORG%C3%82NICA-EBOOK-19-12-4.pdf>> Acesso em: 07 out. 2019.

SANTO, A. T. D. E. **Estudo Sobre Processos de Extração e Purificação de Cafeína da Erva-Mate**. 2016. 79 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia de Materiais) – PGETEMA, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

Disponível em:

<[http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/6665/2/DIS\\_ALEXANDRE\\_TIMM\\_DO\\_ESPIRITO\\_SANTO\\_COMPLETO.pdf](http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/6665/2/DIS_ALEXANDRE_TIMM_DO_ESPIRITO_SANTO_COMPLETO.pdf)> Acesso em: 28 abr. 2019

SANTOS, J. D. S. et al. Estudo da polaridade e volume do solvente extrator na extração de cafeína em guaraná em pó. **Sociedade Brasileira de Química**, 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Natal, mai, 2014.

Disponível em: <<http://www.s bq.org.br/37ra/cdrom/resumos/T1277-1.pdf>> Acesso em: 10 abr. 2019.

STRACKE, M. P. **Experimentando a Química Orgânica**. 1 ed. Curitiba: Appris, 2017.

Disponível em:

<[https://books.google.com.br/books?id=1\\_9KDwAAQBAJ&pg=PT66&dq=extra%C3%A7%C3%A3o+s%C3%B3lido-l%C3%ADquido&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiZu4\\_WozjAhWiGrkGHU54BfQQ6AEILTAB#v=onepage&q=extra%C3%A7%C3%A3o%20s%C3%B3lido-l%C3%ADquido&f=false](https://books.google.com.br/books?id=1_9KDwAAQBAJ&pg=PT66&dq=extra%C3%A7%C3%A3o+s%C3%B3lido-l%C3%ADquido&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiZu4_WozjAhWiGrkGHU54BfQQ6AEILTAB#v=onepage&q=extra%C3%A7%C3%A3o%20s%C3%B3lido-l%C3%ADquido&f=false)> Acesso em: 07 ago. 2019.

TAVARES, C.; SAKATA, R. K. Cafeína para o Tratamento de Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 3, p. 394-401, mai.-jun. 2012.

Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/v62n3a11.pdf>> Acesso em: 03 ago. 2019.

TORRES, K. A.; FERREIRA, L. A. Ativos Cosméticos Para o tratamento da Lipodistrofia Ginóide e Adiposidade Localizada. **Revista Psicologia e Saúde em Debate**, v. 3, n. 2, p. 115-130, dez. 2017.

Disponível em:

<<http://psicodebate.dpgpsifpm.com.br/index.php/periodico/article/view/249/118>>

Acesso em: 28 abri. 2019.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia**. 10 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 99-100.

USP. **Tabelas de Valores de Absorção no Infravermelho Para Compostos Orgânicos**. EDisciplinas USP.

Disponível em:

<[https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/340273/mod\\_resource/content/1/TABELA%20DE%20VALORES%20DE%20ABSOR%3%87%C3%83O%20NO%20INFRAVERMELHO.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/340273/mod_resource/content/1/TABELA%20DE%20VALORES%20DE%20ABSOR%3%87%C3%83O%20NO%20INFRAVERMELHO.pdf)> Acesso em: 06 out. 2019.

VANPUTTE, C.; REGAN, J.; RUSSO, A. **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. 10 ed. São Paulo: McGraw Hill Brasil, 2016. p. 140-142.