



## Metais Cosméticos para o Tratamento de Dermatite de Fraldas

Rosilene R. SANTIAGO <sup>1</sup>, K. Gyselle H. SILVA <sup>2</sup>, Ivonete B. ARAÚJO <sup>2</sup> & E. Sócrates T. EGITO <sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Departamento de Farmácia,  
Laboratório de Sistemas Dispersos, Natal-RN, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte,  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Natal-RN, Brasil.

**RESUMO.** A dermatite de fraldas é uma erupção predominantemente eritematosa, frequentemente transitória. Sua incidência varia entre as populações, no entanto, é uma condição comum e a mais freqüente doença em crianças entre 0 e 2 anos de idade. O zinco, presente em todos os tecidos, órgãos e fluidos do corpo, é co-fator de numerosas metaloproteínas necessárias às células e a deficiência deste mineral gera vários distúrbios de pele. Existem inúmeros produtos contendo zinco. Alguns combinam óxido de zinco com nistatina e formulações mais modernas associam ainda ativos com outras propriedades protetoras como auxílio ao tratamento. O objetivo deste artigo de revisão é descrever os mais recentes avanços em dermatite de fraldas. Sua etiopatogenia e diagnóstico assim como vários aspectos relacionados ao seu tratamento e profilaxia também serão discutidos. No final, as perspectivas acerca de novos tratamentos para tal patologia serão sugeridas.

**SUMMARY.** "Metal Products Used in Cosmetic Field for the Treatment of Diaper Dermatitis". The diaper dermatitis is a predominantly erythematous rash, often impermanent. Despite its incidence among populations, diaper dermatitis remains a common condition and the most frequent disease in children aged between 0 and 2 years. The zinc, presented in all tissues, organs and fluids of the body, is a co-factor of many metal-protein, which is necessary for the cells. Its deficiency generates skin disorders. There are several zinc containing products. Some of these products combine zinc oxide formulations with nystatin and, more recently, some agents with protective properties that help with the dermatitis treatment. The aim of this review was to describe an update about the subject of diaper dermatitis, its etiopathology and diagnosis, and several concerns about its treatment and prophylaxis. At the end, a perspective about new treatments was suggested.

### INTRODUÇÃO

A dermatite de fraldas, popularmente chamada de assadura <sup>1</sup>, é uma dermatite de contato por irritante primário na região da fralda, que afeta mais de 50% dos infantes <sup>1-10</sup> e normalmente causa na pele dessa região um aspecto descamativo, apresentando lesões pápulo-vesiculosas ou bolhosas, fissuras e erosões. As pápulas crônicas, hipertróficas achatadas e nódulos infiltrados podem ser confundidos com lesões sifilíticas <sup>1,11</sup>. Esta patologia se caracteriza por uma erupção predominantemente eritematosa, frequentemente transitória <sup>1,7,9,11,12</sup> que pode ser reticulada ou confluenta <sup>11</sup>. São comuns

infecções secundárias por bactérias e fungos pertencentes à flora cutânea, intestinal ou mesmo do ambiente, levando à complicações bastante desagradáveis e o desconforto que precede à inflamação <sup>11,13</sup>. Essa doença apresenta-se como uma cascata de reações inflamatórias em resposta a fatores externos ou internos da agressão, como exposição prolongada da pele à urina e às fezes, sabões não retirados, preparações tópicas, fricção, maceração, umidade, pH, além de outros fatores predisponentes como obesidade, sudorese excessiva e má higiene <sup>2,5-7,9,11-17</sup>.

Para o tratamento de dermatite de fraldas, formulações hidrofóbicas contendo dimeticona,

**PALAVRAS CHAVE:** Dermatite de fraldas, Óxido de zinco, Sistemas emulsionados.

**KEY WORDS:** Diaper dermatitis, Emulsified systems, Zinc oxide.

\* Autor a quem correspondência deve ser enviada: E-mail: socrates@ufnet.br / socrates@digicom

talco ou óxido de zinco têm sido utilizadas com sucesso por muitos anos, apesar de nunca terem suas atividades cientificamente comprovadas. Para as formas moderadas e graves que são muitas vezes complicadas por *Candida spp.*, o uso de antifúngicos na terapia é recomendada e vários estudos foram publicados<sup>2,5-7,11-14,17-19</sup>. Apesar de não haver estudos controlados para dermatite de fraldas com caráter apenas irritante, aqueles que se referem a essa patologia na sua forma mais severa indicam que a cura micológica foi atingida com todos os antifúngicos avaliados. No entanto, o tempo de cura completa (ou seja, apuramento dos sinais e sintomas) melhora quando os veículos são hidrofóbicos, como aqueles que utilizam óxido de zinco<sup>18</sup>.

Esta revisão tem por objetivo avaliar as funções do zinco e sua aplicação no tratamento da dermatite de fraldas, bem como sugerir a formulação de um novo produto com melhores características que as dos produtos de referência e com o mesmo potencial de ação.

### ETIOPATOGENIA E DIAGNÓSTICO

É sabido que a dermatite de fraldas é uma patologia bastante freqüente, principalmente nos ambulatórios de pediatria e de dermatologia e esse fato é causa de grande parte das queixas das mães<sup>10,11,14,20,21</sup>. Essa dermatose ocorre principalmente nos dois primeiros anos de vida<sup>1,11-14,16</sup>, sem predileção por raça, sexo ou padrão social.

Após o estabelecimento da dermatite, vários produtos, tais como: sabonete, talco, pomadas, banho de ervas e outros, podem potencializar o processo de irritação<sup>1,2,11</sup>. A intensidade das alterações cutâneas varia de leve a grave e a apresentação habitual consiste num eritema confluyente ou reticulado que afeta as áreas convexas sobre as fraldas, sendo as regiões gênitocrurais geralmente poupadas<sup>1,7,11</sup>.

Toda pele que tem suas barreiras de defesa lesadas por qualquer mecanismo está sujeita à infecção secundária<sup>2,11</sup> e a dermatite de fraldas não é exceção: a associação da dermatite com infecção por *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*, microrganismos da flora cutânea e intestinal, é achado rotineiro, e devem ser tratados adequadamente com regimes terapêuticos específicos em associação ao tratamento de dermatite propriamente dita<sup>9,11,13,14, 6,18,20-22</sup>.

Os surtos diarreicos e o freqüente uso de antibióticos orais nas crianças durante a primeira infância são certamente colaboradores do agravamento da dermatite de fraldas, aumentando o

contato da pele com as fezes e a urina, e intensificando a colonização cutânea e intestinal pela *C. albicans* e pelos estafilococos<sup>1,3,5,9,11</sup>. Por outro lado, não se tem observado nestas crianças, em especial, casos mais graves da dermatite. Como era de se esperar, apenas os microrganismos acima citados são isolados com maior freqüência e intensidade<sup>11</sup>. As alterações cutâneas que favorecem o crescimento da *C. albicans*<sup>1,2,5,13,14,16,20,23</sup> geram um quadro de candidíase simultânea que culmina em erupção brilhosa e escamativa com lesões papulopustulosas em corimbo, ou seja, lesão principal central e outras satélites<sup>1,10,14</sup>.

O quadro clínico da dermatite de fraldas é multiforme, geralmente agravando-se a partir do segundo ou terceiro mês de vida, sendo as lesões nitidamente limitadas à área em contato com a fralda. Inicia-se de um modo geral com pápulas eritematosas na região perianal que se expandem às superfícies convexas das nádegas, genitália, coxas e abdômen, poupando as dobras naturais da pele como os sulcos inguinais e infra-abdominal<sup>11</sup>.

O diagnóstico diferencial desta doença inclui a dermatite atópica e seborréica, psoríase, acrodermatite enteropática, candidíase, dermatofitose, deficiência múltipla de carboxilase e histiocitose. Apesar das dermatites atópica e seborréica poderem favorecer o aparecimento da dermatite de fraldas, estas devem ser diferenciadas no diagnóstico<sup>1,7,9,11,14</sup>. A infecção por bactérias como *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Proteus sp.*, etc., pode ser observada pelo surgimento de pústulas, que ao terem seu conteúdo examinado bacteriologicamente, demonstra a bactéria em questão. Outra complicação freqüente é a miliária (vulgarmente conhecida como brotoeja) que pode estender-se a outras áreas do corpo. Caracteriza-se pela retenção sudoral, expressada clinicamente por inúmeras pápulas eritematosas, que podem evoluir para a micro-vesiculação<sup>11</sup>.

### TRATAMENTO E PROFILAXIA

Dermatite de fraldas, por definição, não pode existir sem fraldas, de forma que, remover a fonte de oclusão é uma das medidas mais conhecidas e melhores para sua prevenção<sup>6,9,14</sup>. A orientação médica principal nesse caso é a preventiva, que consiste na escolha adequada da fralda, freqüência de trocas, limpeza e uso de produtos de barreira (vaselina, lanolina e óxido de zinco) a fim de reduzir o contato da pele com a urina e as fezes. A higienização deve ser freqüente, mas não excessiva nem agressiva

(fricção), e pode ser feita com sabão de coco ou sabonetes neutros <sup>1,5,7,9,11,13-15,17</sup>.

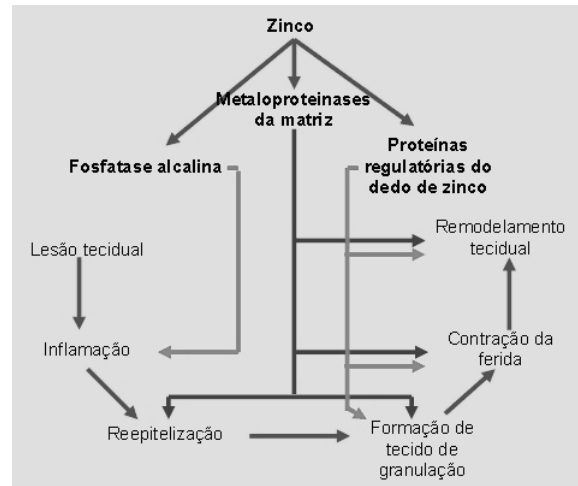
O uso de compressas frias com solução aquosa de acetato de alumínio 1:30 até três vezes ao dia confere efeito calmante, antisséptico e secativo. Devido à freqüente associação com *C. albicans* é indicado o uso de antifúngicos tópicos. Nitrato de miconazol a 0,25% e a nistatina em creme a 100.000 UI/g mostram-se eficazes e seguros. Na evidência de infecção secundária, deve ser usada antibioticoterapia tópica, como neomicina, gentamicina e mupirocina a 2%. Esta última, entretanto, não deve ser usada em mais de 20% da superfície corporal pelo risco de nefrotoxicidade <sup>1,5,7,10,11,13,14,18,20</sup>. O uso de antibióticos orais pode agravar o quadro por afetar a flora intestinal <sup>1,10,24</sup>. Nos casos em que o tratamento convencional não surte efeito, o uso temporário (até 10 dias) de corticosteroide tópico de baixa potência e não fluorado (hidrocortisona 1%) pode ser útil <sup>1,7,10,11,13,14</sup>. Atenção especial deve ser dispensada às reações adversas sistêmicas e locais dessa substância, tendo sido relatados Síndrome de Cushing e hipertensão intracraniana mesmo com aqueles considerados de baixa potência, pois a superfície corporal nessa área é significativa, e a fralda determinará também um efeito oclusivo favorecendo a absorção tópica <sup>1</sup>.

#### ASPECTOS BIOQUÍMICOS E FISIOPATOLÓGICOS DO ZINCO

O zinco está presente em todos os tecidos, órgãos e fluidos do corpo <sup>25</sup>. Trata-se de um cofator de numerosas metaloproteínas necessárias na replicação do DNA, na transcrição gênica, na síntese de RNA e na síntese protéica <sup>26</sup>. Este papel fisiológico é alterado apenas no caso de um déficit importante, seja ele congênito ou adquirido <sup>25-27</sup>.

Distúrbio de pele é a principal característica de deficiência de zinco, possivelmente devido ao fato da mesma conter aproximadamente 6% do zinco total do corpo. A degeneração celular vista na pele zinco-deficiente pode ser causada pela adesão célula-célula estar prejudicada, uma vez que a deficiência de zinco afeta a E-caderina que provê locais de ligação para citoqueratinas, as quais são importantes para a integridade da pele <sup>25,28,29</sup>.

A pele lesionada promove seu próprio reparo em um processo muito complexo. No caso de lesões físicas com formação de feridas, um processo bem definido se desencadeia com inflamação, reepitelização, formação de tecido de



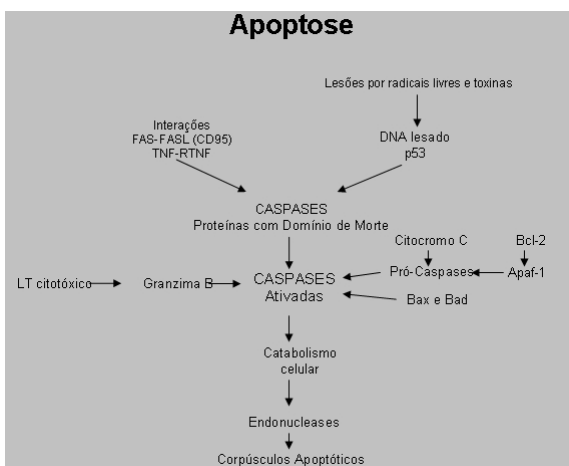
**Figura 1.** Reparo da pele lesionada, adaptada de Schwartz <sup>30</sup>.

granulação, contração da ferida e remodelamento tecidual (Fig. 1). Durante a cicatrização da ferida a necessidade de zinco aumenta muito, pois é basicamente um processo de intensa síntese protéica, e as proteínas DNA e RNA polimerases (conhecidas como dedos de zinco), controladoras da síntese protéica, são críticas durante este processo. Nos lugares onde o dano tem natureza “química” a manifestação dominante é a inflamação e existe uma quantidade crescente de evidências que mostram que o zinco tem atividade antiinflamatória <sup>30</sup>.

A ação antiinflamatória do zinco na pele é a base do seu uso terapêutico. Seu mecanismo não é bem conhecido, no entanto sabe-se que *in vitro* o zinco inibe a expressão de certas integrinas expressas na epiderme sujeita à uma inflamação: ICAM 1, LFA <sup>26,31</sup>. Ela possui igualmente uma ação moduladora sobre a produção das citocinas TNF alfa e interleucina 6 <sup>26</sup>.

A deficiência de zinco também está associada com apoptose induzida pelo crescimento linfóide, mielóide e de células epiteliais em meio de cultura zinco-deficiente <sup>25,31,32</sup>. A apoptose foi observada nas lesões da pele de pacientes com deficiência de zinco adquirida <sup>25</sup>. Uma revisão significativa no papel de zinco neste processo evidencia que este pode ser um regulador fisiológico importante, possivelmente pelo seu efeito sobre a caspase-3, protease que ativa substratos protéicos da célula resultando no processo apoptótico (Fig. 2) <sup>25,31</sup>.

O zinco também possui atividade antioxidante possivelmente por ser componente das enzimas superóxido dismutase e metalotioneína e devido sua capacidade de deslocar íons metáli-



**Figura 2.** Ativação do processo apoptótico pelas caspases, adaptada de Guyton <sup>50</sup>.

cos mais perigosos (como cobre e ferro), que causam formação de radicais livres baseados no oxigênio. O zinco não tem essa atividade de gerar radicais livres, uma vez que não tem atividade redox diferente do cobre e do ferro que possuem atividade oxidativa-redutiva <sup>26,30,31</sup>. Algumas funções do zinco estão descritas na Tabela 1.

### ZINCO EM PRODUTOS TÓPICOS

Existem 55 materiais diferentes contendo zinco, listados no dicionário e livro Internacional Cosmetics Ingredients (INCI). Destes, sete foram aprovados pelo FDA para uso sem prescrição por serem seguros, e efetivos e promoverem uma grande quantidade de benefícios, incluindo proteção da pele, atividade antibacteriana e adstringência <sup>30</sup>. A grande quantidade de materiais

Enzima	Função química das proteínas	Função fisiológica da biomolécula
Álcool desidrogenase	Catalisa a oxidação dos álcoois (principalmente o etanol) em aldeídos.	Metabolismo hepático.
Carboxipeptidase	Catalisa a hidrólise dos resíduos de peptídeo C terminal.	Digestão protéica para nutrição.
Termolisina	Catalisa a hidrólise dos peptídeos.	—
Metaloproteinases da matriz Colagenase (MPM-12) Elastase (MPM-2) Gelatinase (MPM-2)	Catalisa a hidrólise das proteínas da matriz.	Formação da matriz extracelular. Hidrólise do colágeno. Hidrólise da elastina. Hidrólise da gelatina.
β-Lactamase	Catalisa a hidrólise dos anéis β-lactâmicos (p.ex., penicilina).	—
Anidrase carbônica	Catalisa a hidratação do CO <sub>2</sub> .	Fisiologia do transporte do CO <sub>2</sub> e tamponamento fisiológico.
Nuclease P1	Catalisa a formação de nucleotídeos de cadeia única 5' do RNA e do DNA.	—
Superóxido desmutase	Catalisa a desmutação do ânion superóxido em O <sub>2</sub> e H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .	Remove os superóxidos que causam dano.
Fosfotriesterase	—	—
Fosfatase alcalina	Catalisa a hidrólise de fosfato monoésteres.	—
Leucina aminopeptidase	Catalisa a hidrólise dos resíduos peptídicos da leucina N-terminal.	—
Fosfolipase C	Cliva pontes entre os grupos cabeça e o meio dos lipídios dos fosfolipídios.	—
Metalotioneína	Ligação do zinco.	Armazenamento do zinco.
Classe dedo de zinco	Confere a conformação para facilitar a ligação do nucleotídeo.	Metabolismo do ácido nucléico.
DNA polimerase		Replicação do DNA.
RNA polimerase		Transcrição do RNA.
α-Amilase	—	—
Aspartato transcarbamilase	—	—

**Tabela 1.** Resumo das principais biomoléculas de zinco, adaptada de Schwartz <sup>30</sup>.

de zinco aprovada pelo FDA dá uma forte indicação da utilidade do zinco como tratamento para afecções cutâneas. Esse metal pode ser encontrado em diversas apresentações como sais e óxidos que modulam a solubilidade e biodisponibilidade das espécies de zinco. Por exemplo, o sulfato de zinco é hidrossolúvel enquanto que o óxido de zinco é moderadamente solúvel. O sulfato de zinco é uma forma muito disponível inicialmente com rápida depleção, enquanto o óxido de zinco tende a ter um nível menor de atividade inicial, mas sustentada por um tempo longo <sup>30</sup>.

Além de facilitar o processo de reparo, o zinco parece conferir uma função protetora através da sua atividade antioxidante. Esse elemento reduz o dano celular e genético causado pela exposição à luz UV e aumenta a resistência dos fibroblastos da pele ao estresse oxidativo. O óxido de zinco micronizado é utilizado em fotoprotetores físicos de amplo espectro, por sua habilidade de dispersar e refletir tanto a radiação UVA quanto a UVB. A pasta de óxido de zinco é encontrada na forma de pomadas para melhorar a dermatite de fraldas, devido às suas propriedades de barreira e antiinflamatória. O piritionato de zinco é outra forma desse metal usada em xampus anticaspa, pela sua capacidade de agir como potente antifúngico <sup>30</sup>.

## PERSPECTIVAS

Os aspectos abordados anteriormente demonstram que para evitar a dermatite de fraldas, seria recomendado que a cada mudança de fralda, um emoliente impermeável fosse aplicado sobre a pele da criança. Recomenda-se para isso, o uso de alguma das pomadas comercialmente disponíveis. Estas são produzidas na maioria das vezes com grandes quantidades de pós (20-50 %), como óxido de zinco, em um veículo gorduroso <sup>14</sup>.

O óxido de zinco tópico provê uma barreira impermeável à água que reduz fricção e maceração, protegendo a pele, agindo como uma barreira física contra irritantes e absorvendo ou adsorvendo umidade. Ele mostra-se ainda efetivo para profilaxia ou tratamento de dermatite de fraldas moderada, mas quando a pele envolvida é afetada mais severamente, um agente antifúngico se faz necessário <sup>5</sup>. A nistatina foi usada durante quase 50 anos para o tratamento de infecções por *Candida* e se mostrou seguro e efetivo no tratamento de candidíase cutânea em crianças. Além disso, *C. albicans* raramente é encontrada em crianças sem dermatite de fral-

das, mas está presente em 41% a 77% das crianças com essa patologia, sendo assim, é indicado o uso deste agente no tratamento dessa dermatite <sup>5</sup>.

Atualmente o mercado lança mão de diferentes produtos aplicáveis à prevenção e/ou tratamento da dermatite de fraldas. A composição destes produtos varia de acordo com o fabricante e em sua maioria são veiculados em pomadas. Alguns combinam o óxido de zinco com a nistatina (p.ex. Dermodex®-Prevent), outros associam o óxido de zinco a vitaminas (p.ex. Hipoglós®-Procter & Gamble), além de uma combinação desses três componentes (p.ex. Johnson's® baby-Johnson & Johnson). Formulações modernas dispoem de propriedades protetoras, antifúngicas e antiinflamatórias seriam uma valiosa adição ao tratamento <sup>5</sup>.

A parte mais importante de qualquer produto para uso tópico, seja medicamento ou cosmético é o veículo que transporta o princípio ativo para a pele. O veículo pode aumentar a eficácia da molécula, mas pode também torná-la completamente inativa, aumentar a barreira cutânea ou induzir dermatite alérgica de contato. Dessa forma, surge como nova perspectiva para tratamento de dermatite de fraldas a incorporação de princípios ativos, óxido de zinco e nistatina, em veículos emulsionados e onde o componente da fase lipofílica tenha efeito sinérgico com os ativos incorporados. As emulsões, são as formulações mais populares para veicular ativos topicamente e seu emprego como veículo para preparações de uso tópico deriva do primeiro cold cream, preparado por Galeno em cerca de 150 d.C. <sup>33</sup>. A vantagem das emulsões em relação às pomadas, por exemplo, é justificado devido às últimas serem geralmente veículos anidrosos, o que significa que não contêm grande quantidade de água e possuem altas concentrações de ceras e outros espessantes gordurosos, o que leva a formação de um filme bastante espesso sobre a pele. No entanto, tais produtos são bastante gordurosos, sendo mais úteis para formulações de ativos destinados a uma pequena área-alvo; enquanto os veículos emulsionados, além de melhor sensação ao tato, favorecem hidratação no local da aplicação devido à grande quantidade de água presente na formulação o que favorece os processos de oclusão e umectação simultaneamente <sup>34</sup>. Esses sistemas são constituídos por dois líquidos imiscíveis, em que um deles está finamente dividido e distribuído, na forma de gotículas, no seio do outro; e estabilizado pela presença de tensoativos <sup>35</sup>.

Em geral, emulsões são de grande importância para indústrias farmacêuticas e cosméticas uma vez que permitem a utilização de ingredientes imiscíveis dentro da mesma preparação. Elas também permitem um controle perfeito das suas propriedades reológicas<sup>36</sup> e oferecem grande potencial ao desenvolvimento de sistemas capazes de proporcionar liberação controlada de substâncias e proteção a fármacos sensíveis à oxidação e à hidrólise<sup>35</sup>. Além disso, uma variação na concentração dos seus constituintes não afeta significativamente a atividade termodinâmica, permitindo, por conseguinte, a estabilidade e a eficácia dos compostos ativos contidos na sua composição<sup>36</sup>, se apresentando estáveis durante a armazenagem e “quebrando” ao contato com a pele, possibilitando a liberação da fase interna<sup>37</sup>.

A razão mais importante para o uso de sistemas emulsionados é, sem dúvida, a aceitação pelo paciente<sup>38,39</sup>. Emulsões de uso tópico podem ser aplicadas com maior uniformidade e proporcionar maior emoliência à pele<sup>38</sup>.

A formulação de uma emulsão requer estudos aprofundados, a fim de verificar os parâmetros mais importantes para preparar produtos emulsionados estáveis<sup>40</sup>, e metodologias de caracterização destes sistemas têm sido estudadas ao longo do desenvolvimento da ciência das emulsões. Ensaio de distribuição de gotículas<sup>41</sup>, reologia<sup>42</sup>, espectroscopia dielétrica<sup>43</sup>, difração de raios-X<sup>37</sup>, ensaios termoanalíticos<sup>44</sup>, potencial Zeta<sup>45</sup>, microscopia eletrônica de transmissão<sup>46</sup> e micro-emultócrita<sup>36,47</sup> são alguns exemplos do que tem sido usado para realização da caracterização e predição de estabilidade de sistemas emulsionados.

Os óleos essenciais utilizados principalmente como preservativos naturais<sup>48,49</sup>, flavorizantes e fragrâncias em produtos cosméticos estão em evidência. Recentemente, o estudo da atividade medicinal desses óleos foi intensificado<sup>48</sup> devido aos seus prováveis efeitos terapêuticos. Aqueles ricos em vitamina E, por exemplo, têm potencial ação antiinflamatória e antioxidante devido à presença, principalmente, dos derivados de tocoferóis<sup>30</sup>. Portanto, a utilização desses óleos como fase lipofílica de emulsões é relevante uma vez que é preciso repensar as estratégias de desenvolvimento de novos produtos onde o veículo possa ter efeito sinérgico com os ativos e proporcionar algum efeito benéfico ao consumidor.

Considerando todos os aspectos abordados neste artigo de revisão, a veiculação de óxido

de zinco e nistatina em sistemas emulsionados, nos quais a fase lipofílica seja um óleo essencial com características terapêuticas cientificamente comprovadas, pode ser o início de uma nova fase no campo de desenvolvimento de produtos tópicos, onde alguns paradigmas referentes à formulação e utilização de veículos poderão ser dismisticados.

#### REFERÊNCIAS

- Zanini, M., C. Wulkan & L.H.C. Paschoal (2003) *An. Bras. Dermat.* **78**: 355-9.
- Adalat, S., D. Wall & H. Goodyear (2007) *Ped. Dermat.* **24**: 483-8.
- Noonan, C., S. Quigley & M.A.Q. Curley (2006) *J. Ped. Nursing.* **21**: 445-53.
- Borkowski, S. (2004) *Ped. Nursing.* **30**: 467-70.
- Ward, D.B., A.B. Fleischer, S.R. Feldman & D.P. Krowchuk (2000) *Arch. Ped. & Adolesc. Med.* **154**: 943-6.
- Alberta, L., S.M. Sweeney & K. Wiss (2005) *Pediatrics.* **116**: 450-2.
- Prasad, H.R.Y., P. Srivastava & K.K. Verma (2003) *Indian J. Ped.* **70**: 635-7.
- Bajaj, A.K. & A. Saraswat (2006) *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **72**: 99-102.
- Humphrey, S., J.N. Bergman & S. Au (2006) *Skin Therapy Letter.* **11**: 1-6.
- Concannon, P., E. Gisoldi, S. Phillips & R. Grossman (2001) *Ped. Dermat.* **18**: 149-55.
- Janssen, M., A.M.M. Cerqueira, J.C. Oliveira & R.D. Azulay (1993) *An. Bras. Dermat.* **68**: 85-6.
- Erasala, G.N., I. Merlay & C. Romain (2007) *Arch. Péd. Org. Offic. Soc. Fran. Péd.* **14**: 495-500.
- Gupta, A.K. & A.R. Skinner (2004) *Int. J. Dermat.* **43**: 830-4.
- Wolf, R., D. Wolf, B. Tuzun, & Y. Tuzun (2000) *Clin. Dermat.* **18**: 657-60.
- Baer, E.L., M.W. Davies & K.J. Easterbrook (2006) *The Cochrane Library.* **1**: 1-22.
- Ferrazzini, G., R.R. Kaiser, S.K. Hirsig Cheng, M. Wehrli, V. Della Casa, G. Pohlig, S. Gonser, F. Graf & W. Jörg (2003) *Dermatology.* **206**: 136-41.
- Beguín, A. (2006) *Arch. Ped.* **13**: 6-9.
- Miller, J. & V. Vroome (2008) *J. Am. Academy Dermat.* **58**: 108.
- Nield, L. S. & D. Kamat (2007) *Clin. Ped.* **46**: 480-6.
- Shin, H.T. (2005) *Derm. Ther.* **18**: 124-35.
- Al-Waili, N.S. (2005) *Clin. Microbiol. Infection.* **11**: 160-3.
- Spraker, M.K., E.M. Gisoldi, E.C. Siegfried, J.A. Fling, Z.D. de Espinosa, J.N. Quiring & S.G. Zangrilli (2006) *Cutis.* **77**: 113-20.

23. Bouayed, K., A. Zaidani, L. Ait Mhamed, F. Dehbi, K. Khadir & H. Benchikhi (2007) *Arch. Ped.* **14**: 923-4.
24. Odio, M. & S. F. Friedlander (2000) *Curr. Opin. Ped.* **12**: 342-6.
25. Wilson, D., G. Varigos & M.L. Ackland (2006) *Immunol. Cell Biol.* **84**: 28-37.
26. Stephan, F. & J. Revuz (2004) *Ann. Dermat. Vener.* **131**: 455-60.
27. Prasad, A.S. (2003) *British Med. J.* **326**: 409-10.
28. Tinkle, C.L., T. Lechler, H.A. Pasolli & E. Fuchs (2004) *Proc. Nat. Academy of Scienc. USA.* **101**: 552-7.
29. Young, P., O. Boussadia, H. Halfter, R. Grose, P. Berger, D.P. Leone, H. Robenek, P. Charney, R. Kemler & U. Suter (2003) *EMBO J.* **22**: 5723-33.
30. Schwartz, J.R. (2005) "Metais Cosmecêuticos" en "Cosmecêuticos", (Elsevier, ed.), Rio de Janeiro, Vol. 1, págs. 66-9.
31. Zalewski, P.D., A.Q. Truong-Tran, D. Grosser, L. Jayaram, C. Murgia & R.E. Ruffin (2005) *Pharmac. & Therap.* **105**: 127-49.
32. Truong-Tran, A.Q., R.E. Ruffin & P.D. Zalewski (2000) *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* **279**: 1172-83.
33. Prista, N.L., A.C. Alves & R. Morgado (1995) "Formas Farmacêuticas Obtidas por Dispersão Mecânica" en "Tecnologia Farmacêutica" (Fundação Calouste Gulbenkian, ed.), Lisboa, Vol. 1, págs. 711-57.
34. Aulton, M.E. (2005) "Suspensões e emulsões" en "Delimitação de Formas Farmacêuticas" (Artmed, ed), Vol. 1 págs. 648-57.
35. Gennaro, A.R. (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (Lippincott Williams & Wilkins, ed), Baltimore, MD, Vol. 1, págs. 246-58.
36. Macedo, J.P.F., L.L. Fernandes, F.R. Formiga, M.F. Reis, T.N. Júnior, L.A.L. Soares & E.S.T. Egito (2006) *AAPS PharmSciTech.* **7**: 1-7.
37. Silva, E.C. & I.C. Soares (1996) *Cosmetic & Toiletries.* **8**: 37-46.
38. Ansel, H.C., N.G. Popovich & L.V. Allen Jr (2000) "Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos" (Premier, ed.), São Paulo, Vol. 1, págs. 299-311.
39. Lachman, L., H.A. Lieberman & J.L. Kanig (2001) "Teoria e prática na indústria farmacêutica" (Fundação Calouste Gulbenkian, ed.) Vol. 2, págs. 1517-98.
40. Formiga, F.R., I.A.A. Fonseca, K.B. Souza, A.K.A. Silva, J.P.F. Macedo, I.B.Araújo, L.A.L. Soares & E.S.T. Egito (2007) *Int. J. Pharm.* **344**: 158-60.
41. Lachmar, U.T. & J. Beesley (1993) *Int. J. Pharm.* **91**: 59-67.
42. Opawale, F.O. & D.J. Burgges (1998) *J. Pharm. Pharmacol.* **50**: 965-73.
43. Goggin, P.G., R.R. He, D.Q.M. Craig & D.P. Gregory (1998) *J. Pharm. Sci.* **87**: 559-64.
44. Erös, I., M. Konya & D. Csoka (2003) *Int. J. Pharm.* **256**: 75-84.
45. Mengual, O., G. Meunier, I. Cayre, K. Puech & P. Snabre (1999) *Colloids Surf.* **152**: 111-23.
46. Engels, T., T. Förster & W.V. Rybinski (1995) *Colloids Surf.* **99**: 141-9.
47. Ferreira, M.R.A., R.R. Santiago, I.E.G. Farias, E.E. Oliveira, E.S.T. Egito, T.P. Souza & L.A.L. Soares (2007) *J. Bras. Fitomedicina.* **5**: 47.
48. Orafidiya, L.O. & F.A. Oladimeji (2002) *Int. J. Pharm.* **237**: 241-9.
49. Hammer, K.A., C.F. Carson & T.V. Riley (1999) *J. Applied. Microb.* **86**: 985-90.
50. Guyton A.C. (2001) en "Tratado de Fisiologia Médica" (Interamericana), Vol. 1, pág. 96.