

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**CAMPUS GOVERNADOR VALADARES**  
**GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**Luiza Auad Rodrigues Neves**

**Eficácia Clínica Dermocosmética e Mecanismos de Ação do Ácido Retinóico e seus  
Derivados na Pele: uma Breve Revisão da Literatura**

**Governador Valadares**

**2024**

**Luiza Auad Rodrigues Neves**

**Eficácia Clínica Dermocosmética e Mecanismos de Ação do Ácido Retinóico e seus  
Derivados na Pele: uma Breve Revisão da Literatura**

**Trabalho de conclusão de curso apresentado à  
Faculdade de Farmácia da Universidade  
Federal de Juiz de Fora, Campus Governador  
Valadares, como requisito parcial à obtenção  
do grau de bacharelado em Farmácia.**

**Orientador: Juliana Pogle Carini**

**Governador Valadares**

**2024**

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Neves, Luiza.

Eficácia Clínica Dermocosmética e Mecanismos de Ação do Ácido Retinóico e seus Derivados na Pele: uma Breve Revisão da Literatura / Luiza Neves. -- 2024.

34 f.

Orientadora: Juliana Carini

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica, 2024.

1. Trabalho acadêmico. 2. Ensino Superior. I. Carini, Juliana , orient. II. Título.

**Luiza Auad Rodrigues Neves**

**Eficácia Clínica Dermocosmética e Mecanismos de Ação do Ácido Retinóico e seus Derivados na Pele: uma Breve Revisão da Literatura**

TCC apresentado a banca examinadora da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial a obtenção da graduação em Farmácia.

Aprovado em 05 de Abril de 2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Juliana Pogleia Carini - Orientadora  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Tamires Guedes Caldeira  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Andréia Peraro do Nascimento  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho, em especial aos meus pais, e para toda minha família e amigos, que estiveram comigo até o fim, me ajudado e auxiliando.

## RESUMO

Os retinóides são empregados há décadas para tratamentos cutâneos, especialmente por suas propriedades antifotoenvelhecimento, antiacneicas e na redução da hiperpigmentação cutânea, sendo responsáveis por uma diversidade de efeitos na transcrição de genes que regulam o crescimento, diferenciação e transformação do tecido epitelial. Esta revisão da literatura lista uma série de estudos clínicos que comprovam estas propriedades, como estímulo à síntese de colágeno, produção de fibras de elastina, bloqueio da divisão celular de sebócitos e redução da inflamação causada pela acne. Os estudos foram realizados principalmente em peles maduras e diversas concentrações dos ativos foram testadas. A partir dos dados encontrados nesta revisão pode-se comprovar a eficácia e segurança do ácido retinóico e seus derivados para tratamentos dermatológicos.

Palavras-chave: ácido retinóico; retinol; retinóides; ação na pele; mecanismo de ação

## **ABSTRACT**

Retinoids have been used for decades for skin treatments, especially for their anti-photoaging, anti-acne properties and the reduction of skin hyperpigmentation, being responsible for a variety of effects on the transcription of genes that regulate the growth, differentiation and transformation of epithelial tissue. This literature review lists a series of clinical studies that prove these properties, such as stimulating collagen synthesis, producing elastin fibers, blocking sebocyte cell division and reducing inflammation caused by acne. The studies were carried out mainly on mature skin and different concentrations of active ingredients were tested. Based on the data found in this review, the effectiveness and safety of retinoic acid and its derivatives for dermatological treatments can be proven.

keywords: retinoic acid; retinol; retinoids; action in the skin; mechanisms of actions

## Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA.....	11
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS RETINÓIDES PARA USO TÓPICO .....	11
3.2 ESTUDOS CLÍNICO SOBRE A AÇÃO DOS RETINÓIDES NA PELE.....	14
4 DISCUSSÃO.....	26
5 CONCLUSÃO.....	28
6 REFERÊNCIAS .....	29



## 1 INTRODUÇÃO

O ácido retinóico (Figura 1) é uma substância que exerce uma diversidade de efeitos na transcrição de genes que regulam o crescimento, diferenciação e a inflamação em células cutâneas normais e neoplásicas (Baron *et al.*, 2005). Compostos análogos ao ácido retinóico, em estrutura ou função, fazem parte de um mesmo grupo. Este, por sua vez, é denominado de retinóides e inclui gerações de compostos naturais e sintéticos (Higgins; Wesley, 2015; Sorg *et al.*, 2006.). Estas substâncias, devido a capacidade de regular a reprodução, proliferação e diferenciação celular, são muito empregadas na dermatologia no tratamento da acne, da pele fotodanificada, controle da ictiose e ceratose folicular, além de outros distúrbios de queratinização (Drugbank, 2021).

Os retinóides são utilizados na medicina desde 1500 aC para o tratamento da cegueira noturna. No entanto, a identificação química do ácido retinóico ocorreu apenas por volta de 1913 (Khalil *et al.*, 2017). O início destas pesquisas ocorreu através da investigação de McCollum (1907), onde foi observado que ratos não cresciam quando submetidos a uma dieta contendo açúcares e leite. Os animais se desenvolviam apenas quando eram adicionados gordura de manteiga ou extrato etéreo da gema de ovo à alimentação. Dessa forma, McCollum, em parceria com Davis, perceberam que havia um fator solúvel em gordura nesses alimentos que era responsável pelo crescimento dos ratos. E assim, saponificaram a gordura da manteiga, juntamente com outros experimentos subsequentes, e determinou-se a presença do fator de crescimento solúvel em gordura, que mais tarde passou a ser chamado de ácido retinóico (McCollum; Davis, 1913 apud Wolf, 1996). A síntese dessa substância foi realizada pela primeira vez em 1947 e só 30 anos depois foram iniciados os estudos sobre seu uso em produtos dermatológicos (Diniz; Lima; Filho, 2002).

Os primeiros estudos conduzidos com retinóides tópicos para emprego em dermatologia foram realizados por Kligman e colaboradores (1983), que avaliaram a eficácia do ácido retinóico no tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo em ratos. Neste estudo, a pele fotoenvelhecida de ratos foi tratada com ácido retinóico durante 10 semanas, e, então, observou-se um significativo reparo na produção de colágeno nas papilas dérmicas, suprimindo, conseqüentemente, o surgimento de rugas. Em outro experimento, em humanos, a partir da aplicação tópica de 0,05% do ácido retinóico no rosto e antebraço, Kligman (1984) observou melhora clínica na pele envelhecida, além da realização de exames histológicos, através da biópsia da pele dorsal, que demonstraram deposição de fibras de reticulina e formação de colágeno. A eficácia do ácido retinóico em uso prévio na pele fotoenvelhecida de ratos também

foi avaliada por Fisher e colaboradores (1996). Neste trabalho, o pré-tratamento com o ácido retinóico demonstrou um bloqueio na produção das enzimas colagenases e gelatinases, prevenindo a degradação do colágeno e impediu a ativação de fatores de transcrição nuclear como AP-1 e NF-kB (Fisher *et al.*, 1996). Estes compostos induziram ainda a síntese de colágeno e a queratinização da epiderme e a isso se atribui o seu efeito anti-idade (Lee *et al.*, 2016).

Atualmente, o ácido retinóico (seu isômero 13- cis-isotretinoína), e outros retinóides sintéticos, são utilizados topicamente para fins terapêuticos e em dermocosméticos (anti-idade, antiacne, despigmentante e esfoliante-*peeling*) (Khalill *et al.*, 2017). Os derivados retinaldeído, retinol e ésteres de retinila tem sua ação associada à conversão controlada em ácido retinóico (Sorg *et al.*, 2006). Dentre estes derivados, o mais empregado é o retinol, utilizado em produtos cosméticos desde 1984. A sua utilização veio da necessidade de um produto que tivesse a mesma ação na pele, mas que apresentasse menor irritação cutânea que o ácido retinóico (Kang *et al.*, 1995); (Mukherjee *et al.*, 2006). O retinol (Figura 2), apresenta as mesmas características fisiológicas do ácido retinóico, porém é 20 vezes menos eficiente (Kang *et al.*, 1995). Dessa forma, é necessária uma quantidade muito maior do retinol para alcançar resultados semelhantes aos do ácido retinóico, uma vez que o primeiro se converte no último. Isso ocorre, pois no processo de conversão do retinol para ácido retinóico, há uma perda dos principais metabólitos presentes no ácido, fazendo com que o retinol seja menos eficiente (Ross, 1993). Embora apresente uma eficácia menor quando em comparação ao ácido retinóico, o retinol é uma alternativa segura para inserção de retinóides em produtos de venda livre como dermocosméticos.

O ácido retinóico e seus derivados são empregados há séculos na medicina moderna, sendo seu uso em dermatologia consagrado e amplamente difundido nos últimos 40 anos. Atualmente, estes ativos são os de primeira escolha no tratamento de várias condições dermatológicas, como fotoenvelhecimento cutâneo e acne. Dessa forma, estudos científicos avaliando as propriedades fisiológicas e investigando os mecanismos de ação destas substâncias são constantemente divulgados. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura buscando informações sobre o mecanismo de ação destas substâncias quando empregadas para fins cosméticos e dermatológicos e rastrear estudos clínicos relevantes comprovando a eficácia destas moléculas como agentes anti-idade e antiacneicos.

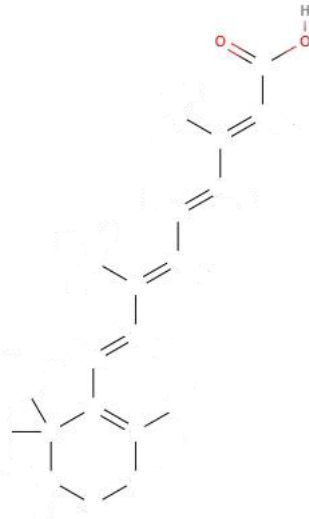


Figura 1. Estrutura molecular do ácido retinóico

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

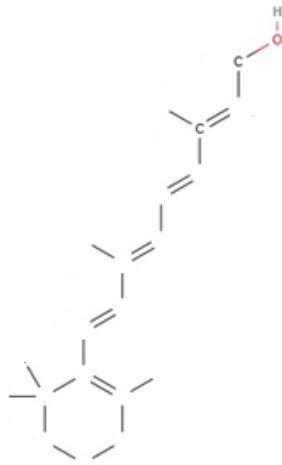


Figura: 2 - Estrutura molecular do retinol

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

## 2 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi organizada no formato de revisão. A busca realizada na literatura científica foi mediada pelas palavras-chaves: *retinoic acid, cosmetics, review, action on the skin, retinol, derivatives in cosmetics, the history of retinoic acid, ácido retinóico mecanismos de ação e retinóides mecanismo de ação*. Além disso, algumas das palavras-chaves foram combinadas utilizando o conectivo “*and*”. Dessa forma, as combinações foram: *retinoic acid and cosmetics review, retinoic acid and its derivatives in cosmetics, retinoic acid and its action on the skin, the history of retinoic acid in cosmetics, retinol and cosmetics*.

As bases de dados PubMed<sup>®</sup> e SCOPUS<sup>®</sup> foram empregadas no trabalho, sendo definidos como critérios de inclusão a presença de informações convergentes com o objetivo do trabalho e artigos publicados em revistas indexadas do ano de 1978 ao ano de 2022. Artigos que não abordassem ações terapêuticas tópicas do ácido retinóico foram excluídos da pesquisa. Como resultado, foram encontrados 938 artigos, e após a análise do título e do resumo de cada artigo, foram selecionados 58 para a elaboração desse estudo de revisão.

## 3 REVISÃO DA LITERATURA

O ácido retinóico e seus derivados são moléculas-chave para o tratamento de várias manifestações cutâneas, tais como acne, fotoenvelhecimento e hiperpigmentação, pois através da ligação a receptores nucleares conseguem modular as funções de crescimento, diferenciação e transformação do tecido epitelial (Amarante *et al.*, 2021). Para melhor compreender as ações dermocosméticas do ácido retinóico e seus derivados serão apresentados, a seguir, trabalhos detalhando os principais mecanismos de ação associados a estas propriedades e alguns estudos clínicos disponíveis na literatura científica publicados ao longo dos anos.

### 3.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS RETINÓIDES PARA USO TÓPICO

A eficácia do ácido retinóico em produtos cutâneos está associada à sua facilidade de permeação na pele. A lipofilicidade e o reduzido peso molecular são propriedades físico-químicas apresentadas pelo ácido retinóico que justificam a fácil permeação através da matriz lipídica intercelular do estrato córneo e a grande capacidade de se dispersar pelas células. Além disso, o caráter ácido apresentado pela molécula também contribui para a penetração cutânea,

pois as camadas da epiderme são desestruturadas parcialmente pela ação da molécula (Lane, 2013; Oliveira; Santos, 2011). Estas propriedades são mais sutis em derivados como o retinol, pois nesta molécula observa-se a ausência do grupamento ácido. De modo geral, os retinóides tópicos apresentam moderada solubilidade nos fluidos corporais, necessitando de proteínas especializadas para seu transporte até os seus receptores (Hyung, 2010). Dentre estas, pode-se citar a proteína de ligação ao retinol citosólico (CRBP - cytoplasmic retinol-binding proteins), que demonstra uma maior afinidade com o retinol, e a proteína de ligação ao ácido retinóico citosólico (CRABP - cytoplasmic retinoic acid-binding proteins), que apresenta afinidade ao ácido retinóico (Bojariczow, 2010; Higgins, 2015; Khalil, 2017). Ambas encontram-se no citoplasma celular e se subdividem em I e II, a CRBP I e II e CRABP I e II, sendo o CRABP II mais abundante na pele (Bojariczow, 2010; Bushue, 2012; Mukherjee, 2006). Uma vez ligadas aos retinóides, essas proteínas irão ativar os receptores apropriados responsáveis pelos efeitos biológicos. São, ao todo, seis isoformas dos receptores nucleares: os receptores RAR, do ácido retinóico (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  e RAR $\gamma$ ) e os receptores retinóides x, RXR (RXR- $\alpha$ , RXR- $\beta$  e RXR- $\gamma$ ), que apresentam como ligante natural o ácido 9-cis-retinóico (Torrás, 1996 *apud* Babamiri, 2009; Huang, 2014; Mukherjee, 2006; Zasada e Budzisz, 2019).

A ligação do retinóide ao seu receptor induz a formação de homodímeros ou heterodímeros (Higgins, 2015). Quando os pares de receptores forem iguais ocorrerá a formação de homodímeros, mas quando os pares de receptores forem diferentes, será, então, induzida a formação de heterodímeros. Como exemplo, temos que na pele humana os RARs se associam aos RXRs acarretando a formação de heterodímeros (Fisher, 1994; Giguère, 1987; Petkovich, 1987; Xião, 1995). Ainda, ambos os receptores atuam como fatores de transcrição dependentes de ligantes que se ligam a elementos de resposta retinóide (RRE - retinoid response elements), como mostra a Figura 3 (Higgins, 2015).

A resposta epidérmica gerada pela ação do ácido retinóico pode ser explicada pela grande quantidade de receptores retinóides presentes na pele (Siegenthaler; Saurat; Morin, 1984), que permite a ativação e toda a ação na epiderme, gerando efeitos na diferenciação celular, crescimento peptídico, divisão celular, síntese de RNA e proteínas, entre outras ações (Elias; Williams, 1986; Ellis *et al.*, 1981).

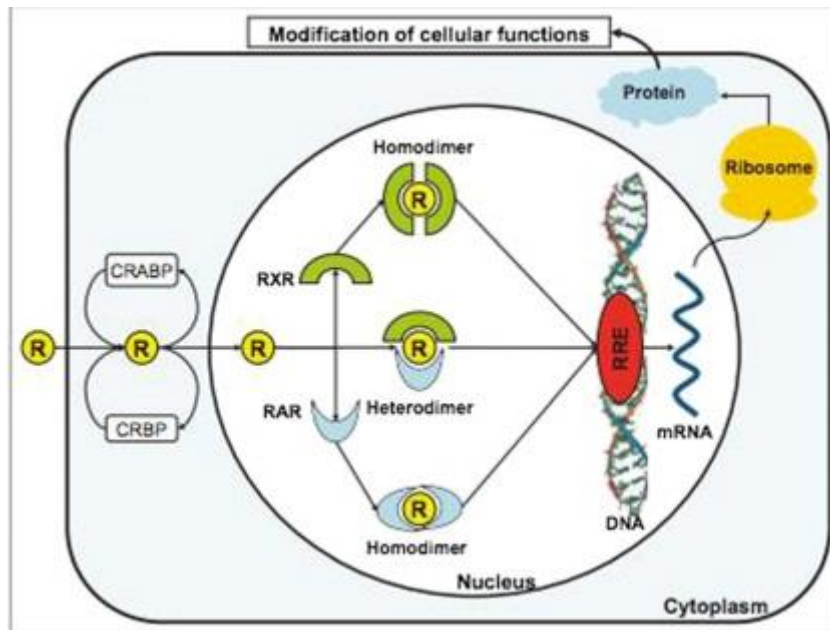


Figura 3 - Ligação dos retinóides aos seus receptores. Fonte: Higgins; Wesley, 2015.

Essa atividade transcricional realizada pela ligação ao RRE, modifica o programa de diferenciação celular dando início a proliferação epidérmica, gerando um espessamento deste tecido, compactação do estrato córneo, além de gerar a biossíntese de deposição dos glicosaminoglicanos (GAGs) (Darlenski, 2010; Griffiths, 1993). Esse estímulo para a produção de GAGs, além do estímulo para síntese de colágeno, gera um aumento na capacidade da epiderme de reter água, reduzindo, conseqüentemente, os sinais de envelhecimento cutâneo associados às linhas finas e rugas (Ligade *et al.*, 2009).

A radiação ultravioleta (UV) em contato com a pele gera um aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem ativar as proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAP quinase). Uma grande efetora da via MAP é a proteína 1 ativadora do fator de transcrição (AP-1). Essa proteína é constituída por proteínas da família Fos e Jun (c-Jun, c-Fos, JunD, Junb, FosB, Fra1 e Fra2) (Mukherjee *et al.*, 2006). A ativação das MAP quinase pelos raios ultravioletas acionam, indiretamente, os fatores de transcrição (c-Fos e c-Jun) para a formação da proteína AP-1 (Rittié; Fisher, 2002). Uma vez formadas, essas proteínas regulam positivamente as metaloproteinases de matriz (MMPs) que são responsáveis pela degradação de colágeno. Logo, para impedir a degradação do colágeno é utilizado o ácido retinóico, que também possui como ação a regulação negativa da proteína c-Jun. E assim, dificulta a formação de AP-1, impedindo a degradação do colágeno na pele (Li *et al.*, 2017). Além disso, as MMPs também podem ser inibidas pelo aumento da síntese de inibidores de tecidos de

metaloproteinase (TIMPS), induzida pela ação dos retinóides (Mukherjee et al., 2006; Sorg *et al.*, 2006).

Há ainda evidências de que o tratamento com ácido retinóico leva a estimulação de fibroblastos para a produção de fibras de colágeno (Geiger *et al.*, 1996) e a expressão positiva dos genes do colágeno tipo I (COL1A1) e do colágeno tipo 3 (COL3A1), e assim, um aumento dos níveis de de proteína pró colágeno I e III e, conseqüentemente, aumento de colágeno na pele (Kong *et al.*, 2015). Além do mais, estudos indicam um aumento também na produção de fibras de elastina (Rossetti *et al.*, 2010), além de evitar a perda dessas fibras, através da inibição das MMPs, citadas acima, que são as responsáveis pela degradação das mesmas (Fisher *et al.*, 1997; Philips *et al.*, 2010).

Além das propriedades anti-idade, os retinóides possuem efeitos anticomedogênicos, regulando o processo de eliminação do sebo dentro dos ductos das glândulas sebáceas. Estes, diminuem a atividade das enzimas que participam da lipogênese e ainda bloqueiam a diferenciação e a divisão celular dos sebócitos. Dessa forma, diminuem o aparecimento de cravos e espinhas (Shao *et al.*, 2016). Além disso, a regulação negativa dos fatores de transcrição nuclear pró-inflamatórios, como a AP-1, pelos retinóides, resulta na inibição da migração de leucócitos, na produção de citocinas e no metabolismo do ácido araquidônico, assim como a regulação negativa da ativação do receptor *toll-like* (TLR) que atua na defesa do hospedeiro contra patógenos microbianos, contribuindo para a lesão tecidual e indução da inflamação (Costet *et al.*, 2003). Conseqüentemente, ocorre a redução da inflamação, característica comum de todas as lesões de acne (Dreno *et al.*; Tuchayi *et al.*, 2015).

### **3.2 ESTUDOS CLÍNICO SOBRE A AÇÃO DOS RETINÓIDES NA PELE**

Os retinóides têm sido muito utilizados em diversos tratamentos dermatológicos há décadas. Com o intuito de discussão das propriedades dermocosméticas destas moléculas, foi realizado um compilado de alguns estudos clínicos importantes publicados ao longo dos anos, que são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Estudos clínicos sobre a ação dos retinóides na pele.

ESTUDO	ATIVO DERMOCOSMÉTICO	AÇÃO DERMOCOSMÉTICA	PARTICIPANTES DO ESTUDO	RESULTADOS DA PESQUISA	REFERÊNCIA
1	Ácido Retinóico 0,05%	Antifotoenvelhecimento e redução de manchas causadas pela acne	16 voluntários idosos com idade entre 51 e 76 anos. Aplicação do creme com ácido retinóico, 2 vezes ao dia na pele do antebraço e na pele da face. No braço oposto, foi utilizado um creme veículo.	- Pele com restauração celular; - Dispersão da melanina; - Eliminação de queratose actínica; - Formação de colágeno.	(Kligman <i>et al.</i> , 1986 a)
2	Ácido Retinóico 0,05%	Antifotoenvelhecimento e redução de manchas causadas pela acne	14 voluntários idosos, com idade entre 68 e 77 anos. O primeiro grupo, com 8 pessoas, utilizou ácido retinóico na pele do rosto e o outro grupo, de 6 mulheres, utilizou o creme veículo emoliente na pele do rosto.	- Pele facial com zona de Grenz alargada com fibroblastos mais ativos.	(Kligman <i>et al.</i> , 1986 b)
3	Ácido Retinóico 0,1%	Antifotoenvelhecimento	30 voluntários caucasianos entre 35 e 70 anos foram divididos em 2 grupos. O primeiro grupo aplicou-se tretinoína no rosto e antebraço esquerdo e creme veículo no antebraço direito. O	Melhora dos aspectos das rugas finas e profundas, da rugosidade tátil e dermatohelioses.	(Weiss <i>et al.</i> , 1988)



			segundo grupo recebeu tretinoína no antebraço direito e creme veículo na face e antebraço esquerdo.		
4	Ácido Retinóico 0,05%	Antifotoenvelhecimento	37 voluntárias entre 28 a 60 anos divididos em 2 grupos: o primeiro recebeu tratamento com creme contendo tretinoína na pele do rosto. O segundo grupo utilizou creme veículo, também na pele do rosto.	-Melhora no aspecto das rugas finas e profundas, palidez, frouxidão e hiperpigmentação na pele do rosto.	(Leyden <i>et al.</i> , 1989)
5	Ácido Retinóico 0,05%	Antifotoenvelhecimento	20 pacientes com idade média de 63 anos. O creme com ativo e com o placebo foram alocados aleatoriamente do lado direito ou esquerdo de cada paciente. Sem saber qual era o creme aplicado, eles utilizavam nas mãos e antebraços de cada lado do corpo.	- Melhora significativa nas rugas finas ao redor dos olhos, da boca, das bochechas e do dorso das mãos.	(Lever; Kumar; Marks, 1990)
6	Ácido Retinóico 0,05% e 0,01%	Antifotoenvelhecimento	251 voluntários idosos com fotodano leve a moderado, que foram divididos em 3 grupos: Um grupo utilizou creme	- Aumento na espessura da epiderme. A concentração de 0,05% demonstrou,	(Weinsten <i>et al.</i> , 1991)

			com ácido retinóico a 0,05% e o outro utilizou o creme com 0,01% do ativo. O terceiro grupo utilizou o creme veículo. Utilizados pelos determinados participantes, uma vez ao dia, no rosto.	também, uma diminuição na quantidade de melanina presente na região da pele do rosto.	
7	Ácido retinóico 0,1%	Antifotoenvelhecimento induzida por UV	45 voluntários adultos, caucasianos e saudáveis, foram divididos em 2 grupos expostos aos raios UV 8 ou 48 horas após a aplicação do ácido trans-retinóico ou da aplicação do creme veículo na pele do braço.	- Preservação das proteínas de procolágeno tipo I e tipo III. Inibição da indução de c-Jun e AP-1 e inibição da degradação do colágeno pelas metaloproteinases de matriz.	(Fisher <i>et al.</i> , 2000)
8	Retinaldeído 0,05%, nicotinamina 4% e extrato de <i>Vitis vinifera</i> 1%	Antifotoenvelhecimento	40 voluntárias mulheres de 25 a 40 anos que aplicaram o cosmético contendo retinaldeído em associação com nicotinamida, na pele da face por 60 dias.	- Aumento na quantidade de colágeno e aumento de fibras colágenas e redução manchas, na pele da face.	(Arruda, <i>et al.</i> , 2012)
9	Retinol 0,1%	Antifotoenvelhecimento	41 voluntárias mulheres de 35 e 55 anos. aplicação de retinol a 0,1% por dias alternados durante 2 semanas. Após esse período, a	- Aumento da espessura epidérmica e a regulação positiva dos genes para colágeno tipo I e III e consequente	(Kong <i>et al.</i> , 2015)

			aplicação passou a ocorrer todos os dias, por 10 semanas.	diminuição nas rugas faciais.	
10	Ácido tricloroacético (TCA) 25% e ácido retinóico 0,1%	Antifotoenvelhecimento	50 voluntárias mulheres entre 30 e 60 anos. No primeiro grupo foi utilizado o TCA a 25% cobrindo toda a pele facial, 4 vezes no mês. No grupo seguinte, o tratamento foi realizado com ácido retinóico a 0,1% aplicado durante 5 noites de dias úteis.	- Maior taxa de cicatrização nos pacientes que utilizaram o ácido retinóico. - Pacientes relataram a pele do rosto mais lisa e menos manchada após o tratamento.	(Yildirim, <i>et al.</i> , 2016)
11	Hidroquinona 4%, ácido retinóico 0,05% e fluocinolone 0,01%	Melasma	22 voluntárias mulheres entre 18 e 50 anos. O creme foi aplicado todas as noites na área da pele que continha manchas de melasma.	A fórmula com a combinação tripla de ativos se mostrou eficaz no tratamento do melasma.	(Nasrollahi <i>et al.</i> , 2019)
12	Retinol a 0,3% e ácido retinóico a 0,025%	Fotoenvelhecimento e na pigmentação da pele	30 voluntárias mulheres de 55 e 65 anos. Dessas 30, 15 utilizaram o retinol a 0,3% em um lado dorsal do antebraço e no outro antebraço utilizaram o produto controle (sem ativo). As outras 15 participantes utilizaram o ácido	- Aumento na espessura da epiderme, na pele do antebraço tanto com a utilização do ácido retinóico quanto com o retinol.	(Tançrède-Bohin <i>et al.</i> , 2020)

			retinóico a 0,025% em um antebraço e o produto controle no outro.		
--	--	--	---	--	--

Fonte: Elaborada pelo autor (2023)

O primeiro estudo citado na Tabela 1 avaliando os efeitos retinóides na pele humana foi realizado por Kligman e colaboradores (1986) onde demonstraram que o dano dérmico induzido pela radiação UV pode ser parcialmente revertido pela aplicação tópica de ácido retinóico. Neste estudo, um grupo de pacientes foi submetido a tratamento com creme de ácido retinóico a 0,05% no antebraço, aplicado duas vezes ao dia por três meses e outro grupo recebeu creme de ácido retinóico 0,05% para aplicar na pele da face, uma vez ao dia, por períodos que variaram de 6 a 12 meses. Ambos os estudos foram comparativos. O primeiro grupo utilizou o creme com ácido retinóico em um braço e o braço oposto recebeu um creme sem função medicamentosa. No segundo grupo, os oito idosos foram tratados com creme à base de ácido retinóico na pele do rosto fotoenvelhecido e utilizou-se de um outro grupo com 6 mulheres usando apenas o veículo emoliente. Dessa forma, amostras de biópsia da pele da face e do antebraço foram colhidas pré e pós-tratamento para verificação dos benefícios do uso do ácido retinóico (Kligman *et al.*, 1986).

Antes do tratamento foram identificadas células de diferentes tamanhos, forma e coloração (atipia), apoptose, displasias, queratoses actínicas, epiderme desordenada, atrofia com diminuição das camadas celulares e grande aglomeração de melanina em queratinócitos basais, além de hiperqueratose ou espessamento irregular do estrato córneo. Após o tratamento com ácido retinóico, foram identificados melanócitos menores, menos numerosos e com menor quantidade de melanina. Ainda, quase não os encontravam mais nos queratinócitos basais, isso porque os queratinócitos, que voltaram a se dividir rapidamente, não conseguiram mais acumular pigmento, resultando no clareamento da pele manchada e fotoenvelhecida. As atrofias, atipias e displasias detectadas, foram revertidas pela capacidade dos retinóides de regular a diferenciação epitelial. Na derme, antes do tratamento, encontravam-se fibroblastos de tamanho pequeno, com escasso citoplasma e poucas organelas, que após tratamento apresentaram tamanho aumentado, podendo sugerir que os fibrócitos (células praticamente inativas), foram convertidos em fibroblastos ativos. Alterações no citoplasma também foram identificadas, com uma zona de Golgi mais alargada, com aparecimento de mitocôndrias e de um espaço maior entres elas, chamado de cisternas no retículo endoplasmático (Kligman *et al.*, 1986).

O trabalho de Kligman e colaboradores (1986) também demonstrou que a pele facial fotodanificada apresentou muitas semelhanças com a pele do antebraço também estudada, porém a primeira, além de possuir uma estrutura mais fina e menos resistente, estava mais exposta ao sol, o que resultou em um dano mais severo. Portanto, na pele da face, antes do tratamento com ácido retinóico, foram encontrados o que eles denominaram de “*chronic heliodermatitis*”, o que consiste em um padrão histológico inflamatório, que nada mais é que um infiltrado irregular de histiócitos, mastócitos e células mononucleares, que secretam colagenases e elastases, responsáveis pela quebra de colágeno e elastina na pele. Mesmo sendo a pele mais severamente fotodanificada, surpreendentemente foi a que apresentou melhores resultados frente a pele do antebraço, após o tratamento com o ácido retinóico. A longo prazo, pode ser vista uma reconstituição da derme, a zona de Grenz alargada e com fibroblastos mais ativos. Devido a ação do ácido, novas áreas actínicas deixaram de surgir, o que facilitou a expansão da zona, fazendo com que esta empurrasse para baixo o tecido elástico antigo da pele para criar uma interface entre o tecido antigo e o novo (Kligman *et al.*, 1986).

Baseado na pesquisa clínica de Kligman e colaboradores (1986), descrita anteriormente, Weiss e colaboradores (1988), realizaram um estudo randomizado, duplo cego e controlado por veículo que avaliou um creme de ácido retinóico a 0,1% na pele humana para tratamento do fotoenvelhecimento. Este estudo, diferentemente do anterior, foi duplo cego, no qual nenhum dos participantes do projeto e nem os pesquisadores sabiam qual dos cremes era a base de ácido retinóico e qual era o veículo. 30 pessoas caucasianas e de idade entre 35 e 70 anos, foram divididas em 2 grupos para participarem da pesquisa por 16 semanas. No primeiro grupo aplicou-se ácido retinóico no rosto e antebraço esquerdo e creme veículo no antebraço direito. O segundo grupo recebeu ácido retinóico no antebraço direito e creme veículo na face e antebraço esquerdo. A diferença clínica e histológica do lado tratado com o ácido, para o tratado com o creme veículo foi notória. As avaliações foram realizadas pré e pós-tratamento, sendo o pós, nesse caso, acompanhado a cada 2 semanas e registrada a evolução. Antes do tratamento, as peles apresentavam rugas finas, grossas, rugosidade tátil e os pequenos vasos sanguíneos dilatados, conhecidos como telangiectasia. Após a biópsia, identificou-se que o enrugamento fino da pele foi o que mais obteve melhora tanto na face quanto no antebraço. Uma melhora também foi observada nos parâmetros como rugas mais grossas, rugosidade tátil e dermatohelioses. É importante salientar que as pessoas envolvidas no estudo eram relativamente jovens e apresentavam danos solares leves a moderados, o que pode ter contribuído na taxa elevada de melhora nos danos apresentados na pele (Weiss *et al.*, 1988).

O estudo de Weiss e colaboradores (1988) também demonstrou o surgimento de dermatite no início do tratamento, induzida pelo ácido retinóico, observando-se a melhora no aspecto de rugas finas à medida que a dermatite foi diminuindo. Acredita-se que o inchaço induzido por essas irritações após a aplicação do ácido retinóico acarreta alterações clínicas com a diminuição do enrugamento. Esta diminuição e a melhora da textura da pele, resultam de alterações histológicas geradas pela hiperplasia epidérmica, compactação do estrato córneo e aumento da vascularização da derme (Orfanos; Runne, 1978; Weiss *et al.*, 1988).

Seguindo a mesma linha de raciocínio de Weiss e colaboradores (1988), no ano de 1989, Leyden e colaboradores lançaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por veículo. Neste trabalho, um grupo de 17 mulheres (das 37 selecionadas), receberam tratamento com creme à base de ácido retinóico a 0,05% e o outro grupo, com 20 mulheres, fizeram parte do grupo controle utilizando veículo. Ambos os grupos aplicaram os cremes em quantidades semelhantes a um tamanho de ervilha, no rosto, por um período de 6 meses. As diferenças clínicas puderam ser observadas através de fotografias e autoavaliação, além da análise de imagem computadorizada de réplicas da superfície da pele que proporcionou uma melhora na avaliação do enrugamento da pele.

No trabalho acima descrito, após 6 meses de tratamento, todos os pacientes exibiram uma melhora geral nos sinais de fotoenvelhecimento. Parâmetros como rugas finas, grossas, palidez, frouxidão e hiperpigmentação, quando tratados com ácido retinóico, apresentaram melhora significativa quando comparado com o grupo tratado com o veículo. Em mais um estudo, a pele dos pacientes apresentou tons rosados e com aspecto brilhante. Porém, nos “vasinhos sanguíneos” presentes embaixo da pele, conhecidos clinicamente por telangiectasia, não houve alterações detectáveis como em outros estudos (Leyden *et al.*, 1989).

A melhora clínica apresentada no estudo de Weiss e colaboradores (1989), foi mais intensa que a do estudo de Leyden e colaboradores (1989) provavelmente pelo fato que no último estudo o princípio ativo está em menor concentração que no primeiro. Mas, mesmo assim, este estudo resultou em uma melhora equivalente e com menos irritação. Alguns dos pacientes apresentaram irritações leves, mas até, no máximo, a segunda semana de tratamento. Concluiu-se, então, que não é necessário sentir irritação para se obter respostas positivas em relação ao tratamento (Leyden *et al.*, 1989).

Lever e colaboradores (1990), selecionaram 20 pessoas para seu estudo. Sendo 10 homens e 10 mulheres com idade média de 63 anos, em um estudo duplo-cego, controlado por placebo. O creme com ativo e com o placebo foram alocados aleatoriamente do lado direito ou esquerdo de cada paciente. Sendo os cremes aplicados na face e no dorso das mãos e antebraços,

1 vez ao dia, 2 horas antes de dormir e pelo menos, 30 minutos depois da lavagem, durante 12 semanas. A avaliação médica foi feita nas semanas 4, 8 e 12, questionando cada paciente sobre os sinais e sintomas relacionados a possíveis irritações na pele. Ainda, a espessura da pele do antebraço foi medida através de um dispositivo de ultrassom (Lever; Kumar; Marks, 1990). No estudo em questão, foi observada melhora significativa após a oitava semana de tratamento, existindo diferenças evidentes entre o lado do corpo tratado com ácido retinóico e o lado tratado com o veículo. Após a décima segunda semana, a ultrassonografia utilizada para medir a espessura da pele apontou uma diferença de 13% entre os lados tratados com os diferentes produtos. Aspectos como fotoenvelhecimento, rugas finas, linhas de vinco e coloração amarelada da pele foram melhorados (Lever; Kumar; Marks, 1990).

E mais uma vez, levanta-se a hipótese de a irritação dérmica ser a responsável pela melhora no aspecto da pele durante o tratamento. Porém, assim como Weiss e colaboradores (1989), a equipe de Lever (1990) também não observou nenhum edema dérmico muito significativo e nem sinais histológicos de inflamação. Sendo que, se de fato a inflamação fosse a responsável pela melhora na aparência da pele, não teria como explicar a melhora que se estendeu durante o tratamento, mesmo com os sinais de inflamações já desaparecidos. A explicação levantada para justificar a melhora na pele através do tratamento com ácido retinóico é que provavelmente houve um espessamento da derme, semelhante aos observados em testes animais. Uma vez que, usando técnicas de ultrassom, foi observado que a espessura da pele vai diminuindo com a idade (Lever; Kumar; Marks, 1990).

Os estudos relatados até então neste trabalho demonstraram a eficácia do ácido retinóico no tratamento da pele fotoenvelhecida. Estes, envolveram em suas pesquisas, no máximo, 40 voluntários, sendo alguns com idades avançadas e problemas severos em relação ao fotoenvelhecimento da pele. Porém, no estudo de Weinstein e colaboradores (1991) participaram até o fim do experimento 251 voluntários com fotodanos leves a moderados. Dos 251, 85 fizeram parte do grupo que utilizou o creme com ácido retinóico a 0,05%, 84 fizeram uso do creme de ácido retinóico a 0,01% e 82 presentes no grupo que utilizou o creme veículo. Uma das duas concentrações do ativo (0,05% e 0,01%) ou o creme veículo, foram utilizadas pelos determinados participantes, uma vez ao dia, no rosto, por 24 semanas. As avaliações clínicas foram realizadas nas semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24, sendo a gravidade da situação classificada pelos investigadores numa escala de 0 a 9. Imagens de fotografias coloridas e ampliadas também foram utilizadas, usando um sistema fotográfico e padronizados que facilitasse a avaliação clínica. Além disso, foram utilizadas réplicas de regiões com mais rugas do rosto, feita com material de borracha de silicone, nas semanas 12 e 24. O tratamento com

0,05% e 0,01% de ácido retinóico apresentou como resultado aumento na espessura da epiderme, em especial a camada granulosa, quando comparado com a pele tratada com o veículo. Ainda, a porcentagem de 0,05% demonstrou uma diminuição na quantidade de melanina presente naquela região da pele. Durante o tempo de tratamento foram identificados sinais clínicos que mostraram que o ácido retinóico é eficaz no tratamento do fotoenvelhecimento, com amenização de rugas finas, hiperpigmentação, rugosidade e frouxidão da pele. Foram revelados, através de biópsia da pele, que esta sofre alterações significativas dependentes da dose administrada, sendo a concentração de 0,05% mais eficaz que a de 0,01% (Weinstein *et al.*, 1991).

Fisher e colaboradores, no ano de 2000, trouxe a pesquisa clínica baseada na inibição da proteína c-Jun através do tratamento preventivo com ácido retinóico com objetivo de evitar a interrupção da síntese de pró-colágeno na pele em contato com raios UV. A pele exposta aos raios UV resulta na redução de pró-colágeno tipo I e tipo III pelas metaloproteinases de matriz, reguladas positivamente pelo fator de transcrição AP1 que é formada pela proteína c-Jun (Rittié; Fisher, 2002; Mukherjee *et al.*, 2006), que juntos são responsáveis pelo processo de degradação de colágeno favorecendo o fotoenvelhecimento da pele. Sendo assim, 45 indivíduos caucasianos, adultos e saudáveis, que foram divididos em 2 grupos, participaram da pesquisa clínica. Todos os participantes foram expostos aos raios UV 8 ou 48 horas após a aplicação do ácido retinóico ou da aplicação do creme de 70% etanol, 30% propilenoglicol 0,05% de hidroxitolueno butilado na pele do braço. Após, amostras da pele irradiadas e não irradiadas por UV foram obtidas de cada participante por biópsia por punção. Amostras da pele dos participantes foram obtidas e analisadas em níveis de pró-colágeno tipo I e III. Como já era esperado, o RNAm de pró-colágeno tipo I e III e as expressão de proteínas foram significativamente reduzidas na pele tratada com veículo e submetidas a exposição aos raios UV em comparação com a pele tratada preventivamente com o ácido, que protegeu substancialmente frente a radiação UV, evitando a perda do RNAm de pró-colágeno tipo I e III (Fisher *et al.*, 2000). O ácido retinóico evita a inibição da síntese de pró colágeno na pele, induzida por UV, pois inibe a acumulação da proteína c-jun, que possui papel fundamental na inibição da síntese de pró-colágeno (Fisher *et al.*, 1997).

Os dados da pesquisa de Fisher e colaboradores (2000) demonstraram que a exposição aos raios UV causam uma redução do RNA mensageiro de pró-colágeno tipo I e III e a expressão destas proteínas em fibroblastos na pele humana. Na pele humana não irradiada essas proteínas de pró-colágeno estavam presentes nos fibroblastos e no espaço extracelular sendo consideravelmente reduzidas num prazo de 8 horas, naturalmente. Porém, com a irradiação de



UV elas estavam quase que completamente ausentes em 24 horas. Tal ação deve-se à conversão do colágeno maduro e sua natural degradação. Porém, a redução é potencializada pela ação dos raios UV, devido à sua ação de redução da expressão do RNAm. Deduzindo-se então, perante os fatos, que os raios UV estimulam a degradação de pró colágeno (Fisher *et al.*, 1996; Fisher *et al.*,1997), e que o pré-tratamento da pele com ácido retinóico 24 horas antes da irradiação UV preservou as proteínas de pró colágeno tipo I e tipo III. O ácido foi responsável por inibir a indução de c-Jun e AP-1 e inibir a degradação do colágeno pelas metaloproteinases de matriz (MMP) (Fisher *et al.*, 1996; Fisher *et al.*,1997).

Em 2012, Arruda e colaboradores publicaram um estudo clínico sobre o efeito do retinaldeído a 0,05% em associação com nicotinamida 4% e *vitis vinifera* a 1%, no tratamento de peles fotoenvelhecidas em mulheres entre 25 e 40 anos de idade. O estudo avaliou 40 voluntárias, mas apenas 36 finalizaram os testes, aplicando na pele da face, durante 60 dias. Durante esse tempo ocorreram 4 visitas em que foram realizados exames físicos, avaliação dos sinais vitais, biópsia cutânea na área fotoexposta da face, entre outros exames. Entre eles, análise ultrassom do padrão das fibras elásticas e colágenas. Ao final do estudo, os voluntários responderam ao questionário sobre a melhora da pele após o teste, em que o predomínio das respostas foi uma melhora acentuada nos sinais de envelhecimento cutâneo. Em seguida, na avaliação médica dos casos, houve predomínio da melhora moderada, em que ainda há sinais de envelhecimento cutâneo, porém bem melhores. Além disso, o ultrassom realizado evidenciou um grande aumento na quantidade de colágeno e a biópsia identificou um aumento de fibras colágenas e foi identificada a redução de manchas (Arruda *et al.*, 2012).

O estudo publicado em 2015 por Rong Kong e colaboradores demonstrou resultados positivos em relação a ação do retinol no tratamento da pele envelhecida Participaram do estudo 41 mulheres saudáveis sem nenhuma doença de pele, com idade entre 35 e 55 anos. O tratamento consistiu na aplicação de retinol a 0,1% por dias alternados durante 2 semanas. Após esse período, a aplicação passou a ocorrer todos os dias, por 10 semanas. Imagens faciais foram tiradas, antes, durante e após o tratamento e comparadas por um programa de *software* de análise de imagens. Além, também, de análises da biópsia da pele antes e após o tratamento com o retinol. Em quatro semanas já era possível ver o aumento da espessura epidérmica e a regulação positiva dos genes para colágeno tipo I e III, pelo aumento da expressão da proteína pró-colágeno I e III. Sendo possível, também, observar a diminuição nas rugas faciais. Observou-se que o retinol age alterando significativamente as propriedades moleculares e celulares da derme e epiderme, embora em menor extensão que a ação provocada pelo ácido retinóico (KONG *et al.*, 2015).

Em 2016, um estudo sobre a comparação do uso de ácido retinóico 0,1% em relação ao uso do ácido tricloroacético (TCA) 25% para *peeling* químico foi publicado por Yldirim e colaboradores. Nele, 50 mulheres com grau médio ou avançado de envelhecimento da pele se submeteram ao tratamento com acompanhamento. As pacientes foram separadas em dois grupos: no primeiro foi utilizado o TCA a 25% cobrindo toda a pele facial, 4 vezes no mês. No grupo seguinte, o tratamento foi realizado com ácido retinóico a 0,1% aplicado durante 5 noites de dias úteis, durante 4 meses. Ambos os tratamentos foram acompanhados por meio de fotografias, de exames, do preenchimento da ficha de acompanhamento e de questionários disponíveis ao paciente. Ao final do tratamento pode-se notar que a taxa de cicatrização nos pacientes que utilizaram o ácido retinóico foi maior, sendo melhor tolerado pelos pacientes. Relatos indicaram um resultado de pele mais lisa e menos manchada após o tratamento (Yldirim *et al.*, 2016).

Um creme contendo hidroquinona 4%, ácido retinóico 0,05% e acetato de fluocinolona 0,01%, foi testado em 22 mulheres com idade entre 18 e 50 anos, visando avaliar seu efeito na pele com melasma. O creme foi aplicado todas as noites na área da pele que continha manchas de melasma, 30 minutos antes de dormir, durante 8 semanas. Após o tratamento foi avaliada a melhora do melasma, o índice de gravidade e a luminosidade da pele. Além destes parâmetros, também foi empregada ultrassonografia para medir os parâmetros biofísicos da pele como pH, índice de melanina, perda de água, espessura, entre outros. O nível de satisfação do paciente após o tratamento também foi avaliado. Como resultado, foi observado um índice reduzido de melanina na pele durante todo o processo, sendo maior no final do estudo. O índice de gravidade reduziu significativamente, assim como a gravidade da pigmentação. Apesar de alguns efeitos adversos, como prurido e descamação, o tratamento foi bem aceito e apresentou bons resultados (Nasrollahi *et al.*, 2019).

O centro de pesquisa e inovação da L'Oréal Paris, sob o comando de Tancrede-Bohin e colaboradores, publicou uma pesquisa clínica sobre os efeitos dos retinóides na pele humana. Participaram da pesquisa 30 mulheres em idades entre 55 e 65 anos, em que 15 dessas utilizaram do retinol a 0,3% em um lado dorsal do antebraço e no outro antebraço utilizaram o produto controle, que não possuía o ativo. As outras 15 participantes da pesquisa utilizaram do ácido retinóico a 0,025% em um antebraço e o produto controle no outro. O estudo durou 1 ano, com aplicação a cada 2 dias no primeiro mês e nos meses seguintes a aplicação passou a ser diária. Para a análise dos resultados utilizaram-se de imagens multifotônicas a cada 3 meses e biópsia após 1 ano. As ferramentas de processamento de imagens multifotônicas foram utilizadas para estimar a densidade global de melanina e sua distribuição na zona epidérmica, além de estimar

a espessura da epiderme, em 3D, com multifóton. A partir destas análises pode-se constatar um aumento na espessura da epiderme após 1 ano de tratamento tanto com ácido retinóico quanto com retinol. Observou-se também, um efeito mais pronunciado no grupo tratado com retinol, o qual ocorreu, possivelmente, pelo fato da concentração de retinol ser 12 vezes maior que do ácido retinóico (Tancrède-Bohin *et al.*, 2020).

Ficou evidente no estudo de Tancrède-Bohin e colaboradores (2020) o aumento da densidade de melanina com o verão, mas que, mesmo assim, não chegou a ser expressivo porque os pacientes estavam com restrição à exposição solar durante o estudo. Além disso, conseguiu-se identificar a transferência gradual da melanina das camadas basais para a epiderme, com o tempo, responsável pelas manchas mais escuras que surgem em pele fotoenvelhecida. Essa melhor visualização da melanina e da sua distribuição em nível global, através da tecnologia avançada ofertada pela pesquisa, permitiu a ideia de que é muito mais provável que, *in vivo*, o efeito dos retinóides na pigmentação seja devido a renovação da pele e não pela ação direta na melanogênese.

#### **4 DISCUSSÃO**

Os retinóides são moléculas amplamente utilizadas em produtos de uso tópico disponíveis comercialmente devido suas propriedades antifotoenvelhecimento. Adicionalmente, também é observado emprego para o combate à acne e na redução da hiperpigmentação cutânea. Quase que a totalidade dos estudos apresentados neste trabalho (apenas um não teve esta abordagem) comprovam a eficácia clínica destas moléculas no tratamento de peles fotoenvelhecidas. Nestes trabalhos foram avaliados 596 pacientes, alguns com grupos teste maiores, outros menores. Seis autores avaliaram a ação do ácido retinóico a 0,05%, três testaram a concentração de 0,1%, e outros dois trabalhos empregaram as concentrações de 0,01% e 0,025%. Adicionalmente, outro estudo avaliou comparativamente produtos contendo retinol nas concentrações de 0,3% e 0,1%. Por fim, o retinaldeído na concentração de 0,05% também foi testado em um trabalho. Como esperado, observou-se que o ácido retinóico de maior concentração trouxe os melhores resultados no tratamento de peles fotoenvelhecidas. Dessa forma, pode-se concluir que quanto maior a concentração do retinóide, em doses permitidas de até 0,5%, maior será seu efeito.

O autor Tancrède-Bohin e seus colaboradores identificaram um efeito mais pronunciado no grupo tratado com retinol a 0,3% em comparação ao uso do ácido retinóico a 0,025%, uma vez que, neste trabalho, a concentração de retinol foi 12 vezes maior que a do ácido retinóico.

A pele da face foi a mais utilizada para receber o creme contendo os ativos retinóides durante os experimentos abordados nos artigos desta revisão. Esta região do corpo foi selecionada por possuir uma estrutura mais fina e menos resistente, além de ficar mais exposta ao sol, o que resulta em um dano mais severo. Kligman e colaboradores (1986) conseguiram identificar, durante a sua pesquisa, que a pele da face foi a que apresentou melhores resultados em comparação a pele do antebraço, mesmo sendo a mais danificada. O que para os pesquisadores demonstrou que a pele mais danificada forneceu um maior espaço para reconstituição da derme, com a zona de Grenz alargada e com fibroblastos mais ativos.

Todas as pesquisas avaliadas nesta revisão trouxeram estudos em peles mais maduras, em adultos de até 76 anos. Em alguns destes trabalhos, paralelamente, peles mais jovens também foram estudadas, com faixa etária entre 18 e 40 anos. Porém, a grande maioria já apresentava pele pré-disposta a doenças dermatológicas, com um padrão histológico inflamatório, secretando collagenases e elastases, responsáveis pela degradação de colágeno e elastina.

Dentre as pesquisas apresentadas, foi unânime a percepção do aumento da espessura epidérmica e da regulação positiva dos genes para colágeno tipo I e III, após o tratamento com retinóides. Alterações histológicas geradas pela hiperplasia epidérmica, compactação do estrato córneo e aumento da vascularização da derme também foram observadas, refletindo na melhora no aspecto da pele em relação a rugas, hiperpigmentação, palidez, frouxidão e desenvolvimento de acne.

Os estudos clínicos apresentados nesta revisão demonstraram resultados que comprovam as importantes propriedades dermocosméticas dos retinóides no tratamento de peles fotoenvelhecidas, e, paralelamente, suas ações antiacneicas e na redução de manchas de hiperpigmentação. Foi comprovado, após os tratamentos com retinóides, estímulo à síntese de colágeno, produção de fibras de elastina, regulação da diferenciação epitelial, bloqueio da divisão celular de sebócitos e redução da inflamação causada pela acne. Portanto, esta revisão encontrou subsídios que comprovam a eficácia clínica dos retinóides para uso tópico, especialmente para tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo, fator que justifica seu grande emprego em produtos dermocosméticos disponíveis há décadas no mercado cosmético.

## 5 CONCLUSÃO

Retinóides tópicos tornaram-se os principais tratamentos para a acne e para a pele fotodanificada ao longo dos anos, estando presentes em uma infinidade de produtos dermocosméticos disponíveis comercialmente. Com o passar do tempo, o mecanismo de ação dos retinóides foi sendo elucidado e sua relevância clínica aumentando, devido a respostas positivas apresentadas pelas peles tratadas com estes ativos, assegurando a segurança e eficácia dos mesmos.

A eficácia clínica dos retinóides foi comprovada, ao longo de décadas, através dos estudos apresentados neste trabalho, que demonstraram reconstituição da derme e aumento de sua espessura, fibroblastos de maior tamanho e regulação positiva nos genes para colágenos tipo I e III, resultando na diminuição da quantidade de rugas finas e grossas nos pacientes após os tratamentos e consequente melhora nos sinais de envelhecimento cutâneo. Pacientes com peles maduras, com face tratada com produtos de maiores concentrações apresentaram os melhores resultados após os tratamentos. Adicionalmente, propriedades antiacneicas e na redução da hiperpigmentação cutânea também foram observadas, mas em menor proporção, nos estudos encontrados na literatura científica.

Sendo assim, pode-se concluir, através desta revisão, que retinóides apresentam eficácia clínica e são seguros para tratamentos tópicos, desde que empregados nas concentrações permitidas pelas agências regulatórias, respaldando cientificamente seu uso difundido em uma vasta gama de produtos dermocosméticos disponíveis no mercado mundial

## 6 REFERÊNCIAS

- AMARANTE, M. B. *et al.* Ácido Retinóico e sua funcionalidade nas desordens pigmentares: uma revisão de literatura. **Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul**, IJUÍ, 2021.
- ARRUDA, L. H. F. *et al.* Avaliação de dermocosmético com retinaldeído, nicotinamida e vitis vinifera no fotoenvelhecimento cutâneo de mulheres entre 25 e 40 anos de idade. **Surgical Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 4, n. 1, p. 38-44, Mar. 2012.
- BABAMIRI, K.; NASSAB, R. Cosmeceuticals: The Evidence Behind the Retinoids. **Aesthetic Surgery Journal**, Nottingham, v. 30, n. 1, p. 74–77, Ago. 2009.
- Baron J.M. *et al.* Retinoic acid and its 4-oxo metabolites are functionally active in human skin cells in vitro. **Journal of Investigative Dermatology**, New York, v. 125, p. 143–153, 2005.
- BOJAROWJCZ, H., PLOWIEC, A. Influence of vitamin A on skin condition. **Problemy Higieny i Epidemiologii, Toruń**, v. 91, n.3, p. 352-356, Aug. 2010.
- BUSHUE, N.; WAN, Y. Retinoid pathway and cancer therapeutics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Kansas, v. 61, p.1285-1298, Ago 2012.
- COSTET, P. *et al.* Retinoic acid receptor-mediated induction of ABCA1 in macrophages. **Molecular and Cellular Biology**, New York, v. 23, p.7756-7766, Nov 2003.
- DARLENSKI R, SURBER, C.; FLUHR, J.W. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to practice based on an evidence-based approach. **British Journal of Dermatology**, Berlin, v.163, p. 1157–1165, Jun 2010.
- DINIZ, D.; LIMA, E.; FILHO, N. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Goiás, v. 38, n. 4, p. 415-430, Dec. 2002.
- DRENO B. *et al.* Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, USA, v. 29, n. 4, p.3-11, 2015.
- ELIAS, P. M.; WILLIAMS, M. L. Retinoids, cancer and the skin. **Archives Dermatological**, San Francisco, v. 117, p. 160-180, Mar 1981.
- ELLIS, C. N. *et al.* Etretenate therapy stimulates deposition of a mucus-like material in epidermis of patients with psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Michigan, v. 6, p. 699-704, 1982.
- FISHER G. *et al.* Immunological identification and functional quantitation of retinoic acid and retinoid X receptor proteins in human skin. **The Journal of biological**, Michigan, v. 269, n. 32, p. 20629-20635, Jan 1994.

- FISHER, G. *et al.* Molecular Basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. **Nature Publishing Group**, Michigan, v.379, Jan. 1996.
- FISHER, G. J. *et al.* C-Jun-dependent inhibition of cutaneous procollagen transcription following ultraviolet irradiation is reversed by all-trans retinoic acid. **The Journal of Clinical Investigation**, Michigan, v. 106, n. 5, p. 663–670, Set. 2000.
- FISHER, G. J. *et al.* Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 337, p. 1419-28,1997.
- GEIGER, J. *et al.* Oral 13- cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. **Journal of the American Academy Dermatology**, França, v. 34, n. 3, p.513-515, 1996.
- GIGUERE, V. *et al.* Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. **Nature**, San Diego, v. 330, p. 624–9, 1987.
- GRIFFITHS C. *et al.* An in vivo experimental model for effects of topical retinoic acid in human skin. **British Journal of Dermatology**, Michigan, v. 129, p. 389-394, 1993.
- HIGGINS, S.; WESLEY, N.O. Topical Retinoids and Cosmeceuticals: Where Is the Scientific Evidence to Recommend Products to Patients? **Current Dermatology Reports**, New York, v. 4, p. 56–62, Abr 2015.
- HUANG, P.; CHANDRA, V.; RASTINEJAD, F. Retinoic Acid Actions Through Mammalian Nuclear Receptors. **Chemical Reviews**, Orlando v. 114, p. 233-254, Mar. 2014.
- HYUNG, S.; DEROO, S.; ROBINSON, C. Retinol and retinol-binding protein stabilize transthyretin via formation of retinol transport complex. **ACS Chemical Biology**, Michigan, v. 5, n. 2 p. 1137-46, Set. 2010.
- KANG, S. *et al.* Application of Retinol to Human Skin In Vivo Induces Epidermal Hyperplasia and Cellular Retinoid Binding Proteins Characteristic of Retinoic Acid but Without Measurable Retinoic Acid Levels or Irritation. **The Journal Of Investigative Dermatology**, Michigan, v. 105, p. 549-556, Fev. 1995.
- KHALIL, S. *et al.* Retinoids: A journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. **Journal of Dermatological Treatment**, Libano, v. , p. 1471-1753, Mar. 2017.
- KLIGMAN, A. M. *et al.* Topical tretinoin for photoaged skin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Philadelphia, v. 15, n. 4, p. 836-859, Out. 1986.
- KLIGMAN, L. H.; DUO, C. H.; KLIGMAN, A. M. Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue. **Connective Tissue Research**, Philadelphia, v. 12, p. 139- 150, Ago. 1984.
- KLIGMAN, L. H.; FRANK, A. J.; KLIGMAN, A. M. Sun-screens promote repair of ultraviolet radiation-induced dermal injury. **The Journal of Investigative Dermatology**, Tennessee, v. 81, n. 2, p.98- 102, Ago 1983.

- KONG, R. *et al.* A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. **Journal of Cosmetic Dermatology**, Michigan, v. 15, p. 49—57, Out. 2015.
- LANE, M. E. Skin penetration enhancers. **International Journal of Pharmaceutics**, London, v. 447, p. 12-21, Feb 2013.
- LEE, Y. H. *et al.* Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Dermatology**, Hershey, Dez 2016.
- LEVER, L.; KUMAR, P.; MARKS, R. Topical retinoic acid for treatment of solar damage. **British Journal of Dermatology**, Cardiff, v. 122, p. 91-98, Jul. 1989.
- LEYDEN, J. J. *et al.* Treatment of photodamaged facial skin with topical tretinoin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, New Jersey, v. 21, n. 3, p. 638-44, Set. 1989.
- LI, Z. *et al.* Retinoic acid ameliorates photoaged skin through RAR-mediated pathway in mice. **Molecular medicine reports**, China, v. 16, p. 6240–6247, Aug. 2017.
- LIGADE, V.S. *et al.* Cosmeceuticals: Are they truly worth the cost? **Indian Journal of Dermatology Venereol Leprol**, Manipal, v. 75, p. 8-9, Feb. 2009.
- McCollum, E.V., Davis, M. (1913) The necessity of certain lipids during growth. **Biological Chemistry**, Wisconsin, v. 15, p. 167-175, Jun, 1913.
- MUKHERJEE, S. *et al.* Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. **Clinical interventions in aging**, Mumbai, v.1, n. 4, p. 327-48, 2006.
- NASROLLAHI, S. *et al.* Evaluation of the safety and efficacy of a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin, and fluocinolone) for treatment of melasma in Middle Eastern skin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, Tehran, v.12, p. 437-444, 2019.
- OLIVEIRA, R.; SANTOS, D. Sistemas Transdérmicos. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas Para Administração de Fármacos*, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.
- ORFANOS, C.E.; RUNNE, U. Tissue changes in psoriatic plaques after oral administration of retinoid. **Dermatologica**, Cologne, v. 157, n. 1, p. 19-25, 1978.
- PETKOVICH, M., BRAND, N., KRUST, A.; CHAMBON, P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. **Nature**, França, v. 330, n.3 p.444-50, Dec. 1987.
- PHILIPS, N. *et al.* Beneficial regulation of matrix metalloproteinases for skin health. **Enzyme Research**, New York, v. 2011, p. 1-4, Dec. 2010.
- RENDON, M. *et al.* Treatment of melasma. **Journal of the American Academy Dermatology**, v. 54, n. 5, p. S272-81, 2006.



- RITTIÉ, L.; FISHER, G. J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. **Ageing Research Reviews**, Michigan, v. 1, p. 705-720, May 2002.
- ROSS, C. A. Cellular metabolism and activation of retinoids: roles of cellular retinoid-binding proteins. **The FASEB Journal**, Pennsylvania, vl. 7, p. 317-327, 1993.
- ROSSETTI, D. *et al.* A novel anti-ageing mechanism for retinol: induction of dermal elastin synthesis and elastin fibre formation. **International Journal of Cosmetic Science**, Val de Reuil, v. 33, p. 62–69, Jan. 2010.
- SHAO, Y. *et al.* Molecular basis of retinol antiageing properties in naturally aged human skin in vivo. **International Journal of Cosmetic Science**, Michigan, v. 39, p. 56-65, May 2016.
- SIEGENTHALER, G.; SAURAT, J.H.; MORIN, C.; HOTZ, R. Cellular retinol- and retinoic acid-binding proteins in the epidermis and dermis of normal human skin. **British Journal of Dermatology**, Geneva, v. 111, p. 647-654, May 1984.
- SORG, O. *et al.* Retinoids in cosmeceuticals. **Dermatologic Therapy**, Geneva, v. 19, p. 289-296, 2006.
- TANCRÈDE-BOHIN, E. *et al.* In vivo multiphoton imaging for non-invasive time course assessment of retinoids effects on human skin. **Skin Research Technology**, Paris, v. 26, p. 794–803, May 2020.
- TORRAS, H. Retinoids in aging. **Clinics in Dermatology**, LOCAL, v.14, p. 207-215, 1996.
- TRETINOINA. **Drugbank**, 2021. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00755>. Acesso em: 29/12/2022.
- TUCHAYI, S. M. *et al.* Acne vulgaris. **Nature Reviews**, North Carolina, v. 1, Sep. 2015.
- WEINSTEIN, G. D. *et al.* Topical Tretinoin for Treatment of Photodamaged Skin. **Archives of Dermatological**, Irvine, v. 127, p. 659-665, Ma 1991.
- WEISS, J. S. *et al.* Topical Tretinoin Improves Photoaged Skin. **JAMA**, Michigan, v. 259, n. 4, p. 527-532, Jan 1988.
- Wolf G. A history of vitamin A and retinoids. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, Califórnia, v. 10, p.1102-7, Jul. 1996
- XIAO J. *et al.* Endogenous retinoic acid receptor (RAR)-retinoid X receptor (RXR) heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinocytes. Binding of ligands to RAR only is sufficient for RAR-RXR heterodimers to confer ligand-dependent activation of hRAR beta 2/RARE (DR5). **The Journal Biological Chemistry**, Michigan, v. 270, n. 7, p. 3001 - 3011E MES, Feb. 1995.
- YLDIRIM, S. *et al.* Comparação da eficácia do peeling químico com ácido tricloroacético 25% e ácido retinóico 0,1% para rejuvenescimento facial. **Advances in Dermatology Allergology**, Instambul, v. 23, p. 199-205, 2016.

ZASADA, M.; BUDZISZ, E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. **Postepy dermatologii i alergologii**, Lodz, v. 36, n. 4, p. 392-397, Aug. 2019.