



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB**

**FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE**

**CURSO DE FARMÁCIA**

**LORRAYNE PEREIRA DIAS**

**APLICAÇÕES DE COSMECÊUTICOS TÓPICOS PARA PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

**CEILÂNDIA – DF**

**2023**

LORRAYNE PEREIRA DIAS

**APLICAÇÕES DE COSMECÊUTICOS TÓPICOS PARA PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia,  
Universidade de Brasília

Orientador: Prof. Me. Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino

Co-orientador(a): Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Ceilândia, DF 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Pa           Pereira Dias, Lorryne  
          Aplicações de cosmecêuticos tópicos para prevenção e  
          tratamento de envelhecimento cutâneo / Lorryne Pereira  
          Dias; orientador Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino; co  
          orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva. -- Brasília,  
          2023.  
          43 p.

          Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
          Brasília, 2023.

          1. Envelhecimento. 2. Pele. 3. Cosmecêuticos. 4.  
          Antioxidantes. 5. Alfahidroxiácidos. I. Aurélio da Costa  
          Tavares Sabino, Marcus, orient. II. Cristina Rodrigues da  
          Silva, Izabel, co-orient. III. Título.

LORRAYNE PEREIRA DIAS

**APLICAÇÕES DE COSMECÊUTICOS TÓPICOS PARA PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Me. Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino  
(Uni LS)

---

Co-Orientador(a): Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva  
(Universidade de Brasília/FCE)

---

Profa. Dra. Camila Alves Arede  
(Universidade de Brasília/FCE)

---

Aline Vieira de Ornelas  
(Farmacêutica esteta)

BRASÍLIA, 2023

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, meu amor maior, que me sustentou durante todos esses anos de graduação, me deu forças para prosseguir nos dias difíceis e me ensinou a não desistir dos meus sonhos e objetivos. Se hoje estou aqui é por Sua infinita bondade e misericórdia.

Agradeço a minha família amada, em especial minha mãe Cláudia Rochelle e minha avó Rozangela, que sempre me apoiaram e incentivaram durante toda a caminhada e me encheram de esperança.

Aos meus amigos e grupo da faculdade, Josiane, Sara, Brenda, Ellen e Lucas, meus sinceros agradecimentos por tornarem o processo de formação mais divertido e leve, sem vocês comigo nada faria sentido, sentirei muita saudade de todos os nossos momentos.

Agradeço aos meus queridos orientadores, prof. Marcus Aurélio que me auxiliou fortemente durante todo o trabalho, e profa. Izabel Cristina que tornou tudo isso possível. Obrigada por toda paciência e compreensão.

Aos membros da banca, farmacêutica Aline Ornelas e profa. Camila, gratidão imensa por aceitarem o convite. Para mim é um prazer ter vocês participando dessa reta final de um processo tão importante na minha vida.

Por fim, agradeço a todos os responsáveis pelos ensinamentos que obtive durante a faculdade, não foi fácil, mas posso garantir que valeu a pena todo esforço.

*Bendize, ó minha alma,  
ao SENHOR, e não te  
esqueças de nenhum de  
seus benefícios.*

*Sl 103:2*

## RESUMO

Os primeiros sinais de envelhecimento da pele se iniciam por volta dos 30 anos. Fisiologicamente, o envelhecimento cutâneo está associado a uma diminuição da firmeza da pele devido à perda de fibras no tecido, lentificação da renovação celular e diminuição da rede vascular e glandular, bem como a perda de elasticidade. É um processo natural e que ocorre em todos os seres humanos, podendo ser ocasionado tanto por fatores intrínsecos quanto por fatores extrínsecos. Desta maneira, a demanda por técnicas de rejuvenescimento da pele aumentou de forma exponencial nas últimas duas décadas. Muitos produtos de uso tópico que asseguram ter efeitos sobre a pele, como por exemplo, o efeito antienvhecimento, são utilizados no campo cosmético. Devido a essa grande quantidade, há uma necessidade de selecionar materiais e se aprofundar mais na análise dos ativos que afirmam ter uma eficácia esperada. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de dois cosmeceuticos tópicos popularmente utilizados e conhecidos no combate ao envelhecimento cutâneo, os antioxidantes e alfa-hidroxiácidos. Foi realizada uma revisão integrativa de literatura, onde a busca de materiais se deu por meio do Portal Periódicos Capes, nas bases de dados da PubMed, Scopus e Embase, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) como “Cosmeceuticals”, “Efficacy”, “Skin aging”, “Treatment” e “Prevention”. Os artigos escolhidos para comporem a pesquisa demonstraram efeitos positivos dos produtos na pele e avaliaram as melhorias decorrentes do uso contínuo, tanto na prevenção do envelhecimento quanto no tratamento.

**Palavras-chave:** Envelhecimento; Pele; Cosmeceuticos; Antioxidantes; Alfa-hidroxiácidos.

## **ABSTRACT**

The first signs of skin aging start around the age of 30. Physiologically, skin aging is associated with a decrease in the firmness of the skin due to the loss of fibers in the tissue, a slowdown in cell renewal and a decrease in the vascular and glandular network, as well as loss of elasticity. It is a natural process that occurs in all human beings and can be caused by both intrinsic and extrinsic factors. In this way, the demand for skin rejuvenation techniques has increased exponentially in the last two decades. Many topical products that claim to have effects on the skin, such as anti-aging effects, are used in the cosmetic field. Due to this large amount, there is a need to select materials and go deeper in the analysis of the assets that claim to have an expected effectiveness. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of two topical cosmeceuticals popularly used and known to combat skin aging, antioxidants and alpha-hydroxy acids. An integrative literature review was carried out, where the search for materials was carried out through the Portal Periódicos Capes, in the PubMed, Scopus and Embase databases, using Health Sciences Descriptors (DeCS) such as "Cosmeceuticals", "Efficacy", "Skin aging", "Treatment" and "Prevention". The articles chosen to compose the research demonstrated positive effects of the products on the skin and evaluated the improvements resulting from continuous use, both in the prevention of aging and in the treatment.

**Keywords:** Aging; Skin; Cosmeceuticals; Antioxidants; Alpha-hydroxy acids.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Estrutura da pele.....                                       | 15 |
| <b>Figura 2.</b> Localização dos melanócitos na epiderme e bulbo capilar..... | 16 |
| <b>Figura 3.</b> Causas do envelhecimento.....                                | 18 |
| <b>Figura 4.</b> Diagrama da estratégia de busca.....                         | 29 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| <b>Quadro 1.</b> Eficácia Clínica dos cosmecêuticos..... | 31 |
|--|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**UVR** – Radiação Solar Ultravioleta

**TIMPs** – Inibidores Teciduais de Metaloproteinases

**MMPs** – Metaloproteinases da Matriz

**EROs** – Espécies Reativas de Oxigênio

**AP-1** – Proteína Ativadora 1

**TGF- $\beta$**  – Fator de Transformação do Crescimento Beta

**NF- $\kappa$ B** – Fator Nuclear Kappa B

**DHEA** – Desidroepiandrosterona

**AGEs** – Produtos Finais da Glicação Avançada

**AOs** – Antioxidantes

**AHAs** – Alfa-hidroxiácidos

**GA** – Ácido Glicólico

**LA** – Ácido Lático

**TNF- $\alpha$**  – Fatores de Necrose Tumoral Alfa

**GAGs** – Glicosaminoglicanos

**COX-2** – Ciclooxigenase-2

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>               | <b>12</b> |
| <b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>    | <b>13</b> |
| 2.1 PELE.....                          | 13        |
| 2.2 ENVELHECIMENTO.....                | 15        |
| 2.2.1 FATORES INTRÍNSECOS.....         | 18        |
| 2.2.2 FATORES EXTRÍNSECOS.....         | 20        |
| 2.3 COSMECÊUTICOS.....                 | 22        |
| 2.3.1 ANTIOXIDANTES.....               | 25        |
| 2.3.2 ALFA-HIDROXIÁCIDOS.....          | 26        |
| <b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>            | <b>26</b> |
| <b>4 OBJETIVOS.....</b>                | <b>27</b> |
| 4.1 OBJETIVO GERAL.....                | 27        |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....         | 27        |
| <b>5 METODOLOGIA.....</b>              | <b>27</b> |
| <b>6 RESULTADOS.....</b>               | <b>29</b> |
| <b>7 DISCUSSÃO.....</b>                | <b>36</b> |
| <b>8 CONCLUSÃO.....</b>                | <b>37</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b> | <b>39</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

A demanda por técnicas de rejuvenescimento da pele aumentou de forma exponencial nas últimas duas décadas, podendo atingir anualmente cerca de 10 bilhões de dólares até 2026 de gastos globais. (GLASS, 2020a) Muitos produtos de uso tópico que afirmam ter efeitos sobre a pele, como por exemplo, o efeito antienvelhecimento, são utilizados no campo cosmético. Devido a essa grande quantidade, há uma necessidade de selecionar materiais e se aprofundar mais na análise dos ativos que afirmam ter uma eficácia esperada. (BISSETT, 2009)

A indústria cosmética é muito dinâmica e possui diversas ideias que são estudadas e avaliadas anualmente, com isso, novas tecnologias e ingredientes bioativos, como monoterapias ou também em combinação, e que possuem ação rejuvenescedora são introduzidas no mercado. (MCCOOK, 2016) Muitos pacientes demonstram interesse em medidas não invasivas e econômicas para melhorar a aparência da pele, os dermatologistas e profissionais da estética são por vezes procurados para conselhos sobre como lidar com os danos gerados pelo envelhecimento. (BHATTACHARYYA et al., 2014)

No envelhecimento cutâneo há uma perda progressiva da estrutura anatômica e de funções fisiológicas em numerosos órgãos. Conforme os seres humanos passam por esse processo, a pele se torna mais fina, seca, enrugada e pigmentada de maneira desigual formando manchas dispersas, também denominadas de lentigos solares ou senis. Ademais, a cicatrização nesse tipo de pele é prolongada. Na face é comum o aparecimento de rugas ao redor dos olhos e boca, linhas de expressão na testa e uma aparência pálida devido a irregularidades do tom da pele. (LEPHART, 2016)

A prática estética tem uma relação harmoniosa com a medicina e também com o comércio. A indústria está se expandindo de maneira mais rápida quando comparada às evidências empíricas de eficácia e de segurança, e para preencher as lacunas do grande número de produtos com alegações terapêuticas, é necessário conhecer os princípios teóricos e clínicos desses produtos. (GLASS, 2020a)

Dentre as várias estratégias para o tratamento antienvelhecimento, os cosmecêuticos são as alternativas mais populares para os pacientes que não buscam por procedimentos cosméticos invasivos. São substâncias que exercem alguma alteração fisiológica na pele, não são apenas produtos que mascaram e adornam, entretanto, também não são considerados produtos medicamentosos e por isso não

necessitam de estudos rigorosos para sua aprovação. (PHAM; DINULOS, 2014; RESZKO; BERSON; LUPO, 2009)

Alguns dos ativos mais comuns e disponíveis no mercado são os antioxidantes, alfa-hidroxiácidos, peptídeos, esfoliantes, hidratantes e protetores solares. (PHAM; DINULOS, 2014) Apesar da melhora significativa que esses ativos podem trazer a pele, os pacientes esperam que os produtos tenham uma rápida ação. Entretanto, mudanças na hiperpigmentação facial, elasticidade e rítides requerem completa reestruturação do tecido dérmico e epidérmico. Logo, o uso diário de produtos antienvhecimento deve ser constante. (IMHOF; LEUTHARD, 2021)

À medida que aumenta a disponibilidade e o conhecimento de cosmecêuticos, cresce também o interesse de jovens preocupados com a beleza e que passam a utilizar esses produtos como uma forma de prevenção ao envelhecimento. (PHAM; DINULOS, 2014) Conforme ocorre o crescimento no uso desses produtos, mais estudos clínicos serão realizados em pacientes diversos, desde jovens a idosos.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Pele**

A pele é o maior órgão e um dos mais complexos do ser humano, representa um sexto do peso total do corpo, possui uma grande capacidade de reparação e renovação celular, e sofre constantes alterações devido a esse processo. Exerce a função de barreira física, ou seja, como uma proteção ao corpo da perda de água, como também das agressões ambientais, incluindo agentes físicos e patogênicos, produtos químicos e UVR solar. (LEPHART, 2016; ZERBINATI et al., 2021)

Sobretudo, exerce funções fisiológicas imprescindíveis, como defesa imunológica, termorregulação, entrada sensorial de mecanorreceptores e mecanismos endócrinos e metabólicos para manter a saúde ideal. Espera-se também que a capacidade de defesa antioxidante da pele seja maior quando comparada aos órgãos internos, devido ao funcionamento estrutural e biológico protetor cutâneo. (LEPHART, 2016; ZERBINATI et al., 2021)

É constituída por três camadas principais: (1) epiderme, (2) derme e (3) hipoderme ou tecido subcutâneo. A epiderme é a principal camada externa e se distingue pela sua função de barreira. Está disposta em cinco camadas distintas:

estrato basal, estrato espinhoso, estrato córneo, estrato granuloso e estrato lúcido, sendo o estrato córneo a camada mais superficial da epiderme e que apresenta a função essencial de proteção na pele (SUNDER, 2019)

A epiderme apresenta grande quantidade de células queratinizadas que sintetizam a queratina, uma proteína rígida muito abundante na epiderme. Apresenta melanócitos que ficam próximos a junção epidérmica-dérmica e fornecem pigmentação da pele. (LEPHART, 2016) Essa camada possui também maior abundância em enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase e glutatona, que servem para proteger de danos oxidativos e radicais livres. Portanto, a epiderme é a camada que determina a profundidade de migração das substâncias ativas através da pele. (DE ARAÚJO et al., 2019)

A camada dérmica é a camada intermediária da pele e que apresenta a maior variedade de tipos celulares, como vasos linfáticos, vasos sanguíneos e nervos que conferem a sensação. Em geral, é uma camada densa e irregular, circuncidada por tecido conjuntivo e compreende a maior parte da espessura da pele, cerca de 2 a 3mm. (DE ARAÚJO et al., 2019; LEPHART, 2016)

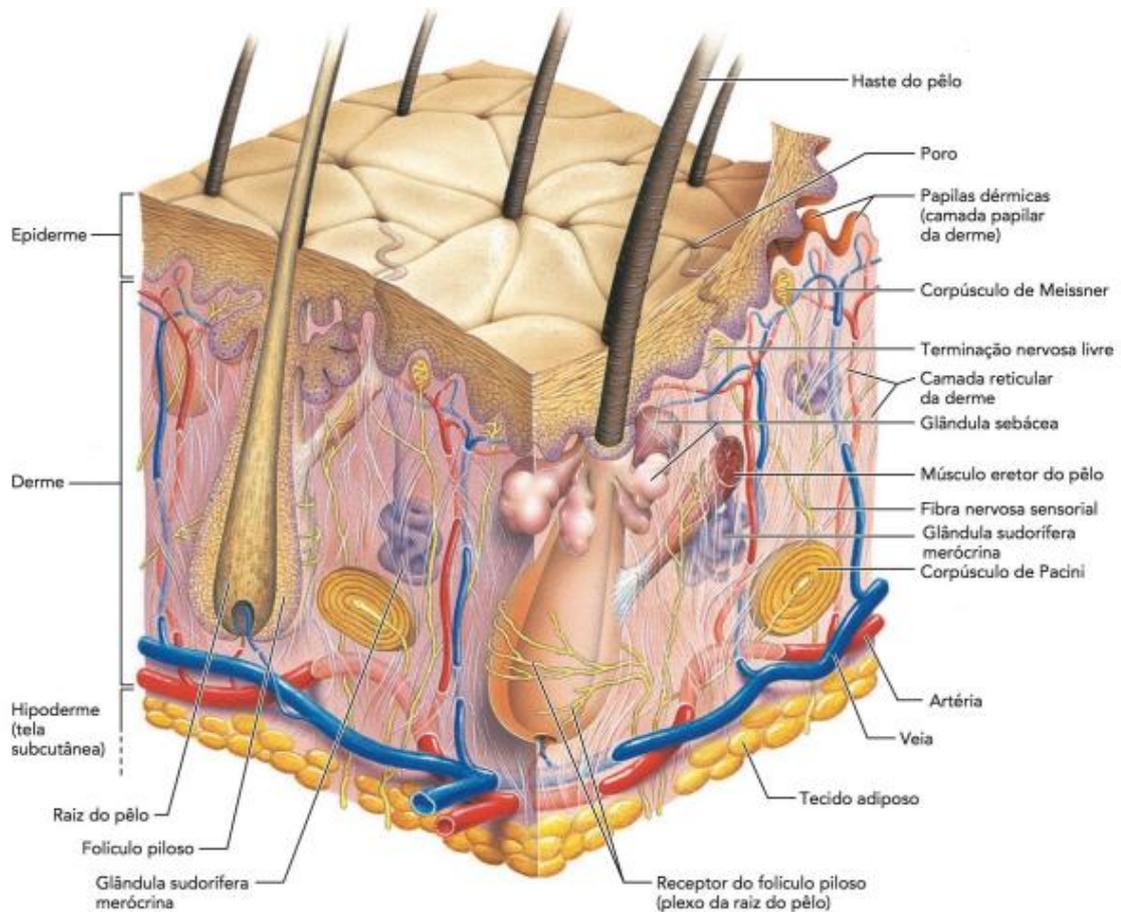
É composta principalmente por proteínas da matriz extracelular, como o colágeno, que representa cerca de 80% do peso da pele seca, e a elastina que são sintetizados por fibroblastos e conferem força e elasticidade dérmica, e também por vários glicosaminoglicanos, como o ácido hialurônico, que fornecem volume e suporte para comunicação celular, auxiliando na retenção de umidade da pele e sua estrutura, também está envolvido na proliferação, regeneração e reparo tecidual. (DE ARAÚJO et al., 2019; ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019; LEPHART, 2016; SUNDER, 2019)

A derme possui também moléculas que mantêm a saúde da pele, como os inibidores teciduais das metaloproteinases de matriz (TIMPs), que controlam a atividade das metaloproteinases (MMPs). (ZERBINATI et al., 2021)

A hipoderme é a camada mais profunda e conecta a derme e a epiderme às outras estruturas do corpo, como músculos e ossos. É formada por uma bainha de gordura que atua como isolante térmico e reservatório de energia para desempenho de funções biológicas, protege o organismo de traumas e permite a movimentação da pele em relação às estruturas adjacentes. (DE ARAÚJO et al., 2019)

Abaixo, a figura 1 demonstra a estruturação visual da pele e todos os seus

componentes.



**Figura 1 - Estrutura da pele.**

Fonte: MARIEB et al, 2008, p. 139.

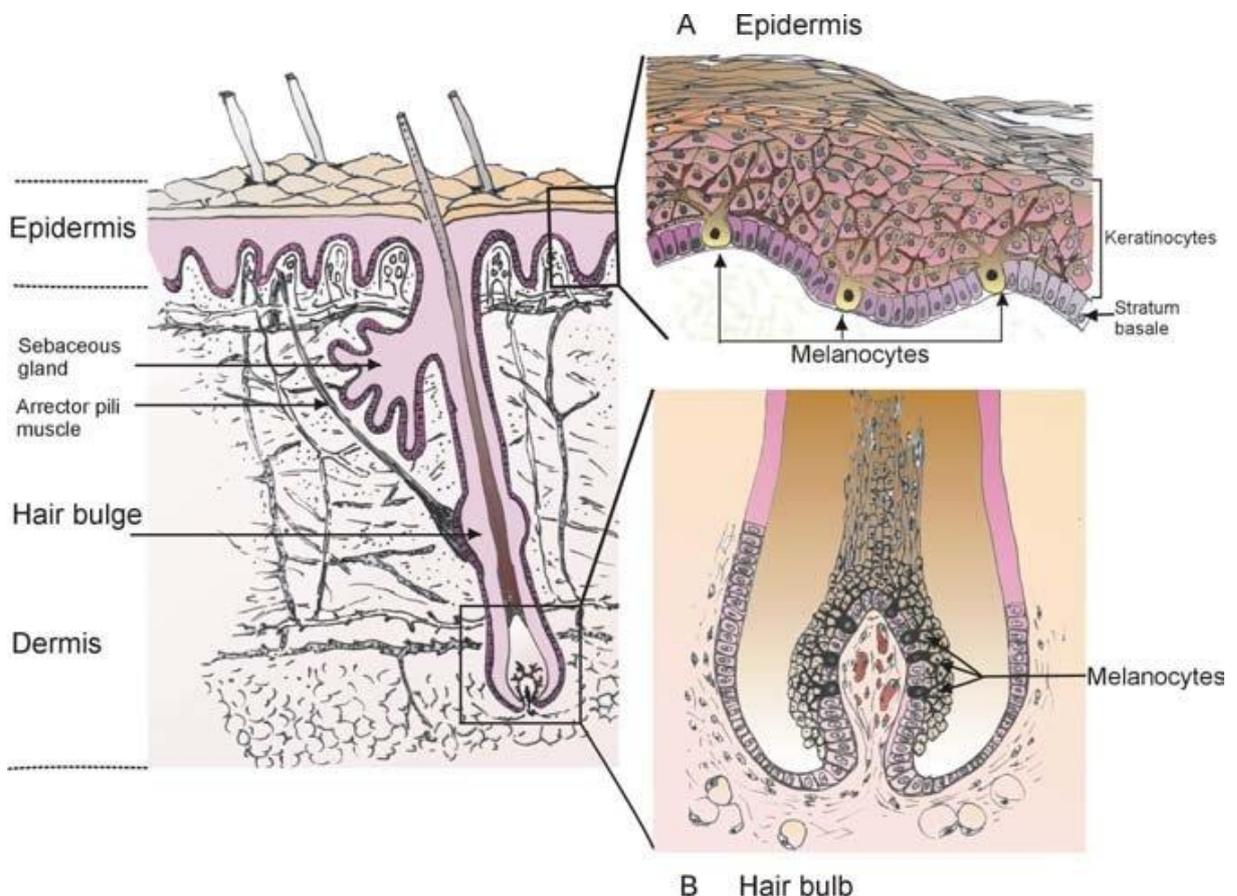
## 2.2 Envelhecimento

Os primeiros sinais de envelhecimento da pele se iniciam por volta dos 30 anos, nas mulheres ocorrem principalmente após a menopausa. Fisiologicamente, o envelhecimento cutâneo está associado a uma diminuição da firmeza da pele devido à perda de fibras no tecido, lentificação da renovação celular e diminuição da rede vascular e glandular, bem como a perda de elasticidade. A falta progressiva de reposição celular gera uma queda na qualidade do tecido. Por meio de estudos, a pele comprovou ter mais elasticidade em crianças e jovens, com um declínio gradual e contínuo por meio do envelhecimento cronológico. (DE ARAÚJO et al., 2019; GLASS,

2020b)

Um sinal também muito comum no envelhecimento cutâneo são as manchas dispersas. A melanina é o principal pigmento que determina a cor da pele, e os tipos de pele com alta produção de melanina têm melhor proteção solar. Pigmentos de melanina são sintetizados nos melanossomos, que são organelas especializadas produzidas pelos melanócitos na camada basal (Figura 2). Os melanossomos então, contêm esses pigmentos de melanina que são transportados para queratinócitos adjacentes. No entanto, a produção excessiva de tirosinase, que é responsável pela produção de melanina, causa hiperpigmentação cutânea, que é o acúmulo excessivo de pigmentos de melanina na camada basal da epiderme, que leva à uma aparência mais escura da pele, como manchas marrons claras a escuras e manchas irregulares acinzentadas na face, pescoço e tronco. (AGUILAR-TOALÁ et al., 2019; KHMALADZE et al., 2020)

**Figura 2 – Localização dos melanócitos na epiderme e bulbo capilar.**



**Fonte:** CICHOREK; WACHULSKA; STASIEWICZ, 2013.

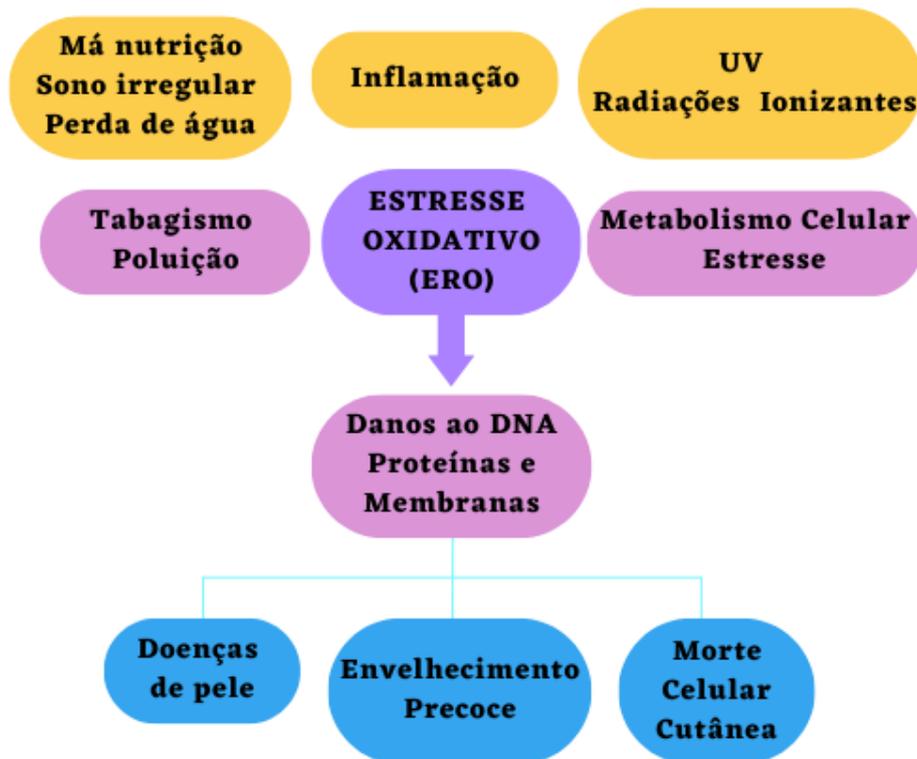
Ademais, a função de barreira que mantém a hidratação celular também fica prejudicada. Dependendo da genética e de fatores ambientais, as funções fisiológicas normais da pele podem diminuir em 50% até a meia-idade. O envelhecimento é um processo natural e que ocorre em todos os seres humanos e pode ser dividido em dois tipos: fatores intrínsecos e fatores extrínsecos. A senescência celular é caracterizada por danos no DNA mitocondrial, nas proteínas estruturais e nas membranas celulares. Os danos podem ser causados por efeitos diretos de raios UV, poluição e toxinas, desequilíbrio redox, aumento dos níveis de glicação e inflamação exarcebada. (BAUMANN, 2018; DE ARAÚJO et al., 2019)

Todos os órgãos que compõem o ser humano vivo exibem alterações relacionadas à idade devido modificações internas na função celular ao longo do tempo e o número de divisões do ciclo celular, como também os efeitos cumulativos de estressores do meio externo. Muitas vias bioquímicas são reguladas por uma sobrecarga desses estressores, o que pode levar à inibição dos receptores do fator transformador de crescimento, aumento da expressão de metaloproteinases da matriz, aumento da inflamação via fator nuclear kappa, além de danificar diretamente as proteínas da matriz da pele causadas pela radiação UV. Sabe-se que fatores derivados de fibroblastos são essenciais para o crescimento normal e diferenciação dos queratinócitos, que são afetados pela perda dos telômeros. (DE ARAÚJO et al., 2019; GLASS, 2020b)

Portanto, a pele que sofre com causas de envelhecimento extrínseco e a que sofre envelhecimento intrínseco apresentam diferentes características. Porém, há alterações típicas que são observadas em ambos os fatores, os mesmos contribuem para a deterioração excessiva da matriz extracelular dérmica (colágeno, elastina, ácido hialurônico), perda da função antimicrobiana, perda da função de barreira da pele (por exemplo, a prevenção da perda excessiva de umidade), estresse oxidativo e processos inflamatórios. Sendo assim, os dois fatores de envelhecimento estão interligados. (AGUILAR-TOALÁ et al., 2019; DE ARAÚJO et al., 2019; GLASS, 2020b)

As diferentes causas de envelhecimento cutâneo são descritas abaixo, na figura 3.

Figura 3 - Causas do envelhecimento cutâneo.



Fonte: Adaptação de SHANBHAG et al, 2019.

### 2.2.1 Fatores Intrínsecos

O envelhecimento intrínseco, é um mecanismo endógeno que ocorre ao longo de um curso de tempo determinado geneticamente, a pele apresenta uma diminuição da capacidade proliferativa celular, levando à senescência que modifica a atividade biossintética, envolvendo uma lenta deterioração dos tecidos, alterações no estado hormonal e respostas metabólicas, como o estresse oxidativo. Nesse caso, afeta principalmente as fibras elásticas, causando atrofia da pele e pequenas rugas. (AGUILAR-TOALÁ et al., 2019; DE ARAÚJO et al., 2019)

Há vários mecanismos envolvidos para que ocorra o envelhecimento, dentre eles temos o mecanismo dos radicais livres, onde há uma constante geração e eliminação de radicais livres para manter nosso corpo em equilíbrio. Um desequilíbrio

neste processo leva à produção excessiva dessas moléculas que são tóxicas para o corpo. Durante o envelhecimento intrínseco, os radicais são formados como resultado do metabolismo oxidativo celular. As moléculas geradas nesse processo são removidas pelo mecanismo antioxidante, mas que com a idade há uma diminuição dessa atividade e o organismo passa a produzir os radicais em excesso, o que causa o envelhecimento celular. (SHANBHAG et al., 2019)

Sabe-se que essa formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) causa a ativação da AP-1 suprimindo os receptores TGF- $\beta$  responsáveis pelo bloqueio da síntese de pró-colágeno e consequentemente diminui a produção de colágeno. Também estimulam a produção de MMPs e ativam o NF- $\kappa$ B que por sua vez promove a regulação de genes envolvidos na resposta inflamatória. (LEPHART, 2016; WÖLFLE et al., 2014)

A inflamação crônica também contribui para o envelhecimento e doenças relacionadas à idade. Durante o processo, há indução de mediadores pró-inflamatórios por meio da regulação positiva, esses mediadores interferem na síntese de colágeno e desencadeiam síntese de enzimas que degradam o meio extracelular. Um dos processos associados à inflamação é a degradação da elastina pela MMP-12 (elastase), derivada da infiltração de neutrófilos na pele. São resultados de um desequilíbrio redox e da desregulação do sistema imunológico, que ativam muitas vias de sinalização e que levam a uma série de problemas na pele, desde irritação e vermelhidão até a redução da função protetora. (AGUILAR-TOALÁ et al., 2019; CLARK; HESSLER, 2015; WÖLFLE et al., 2014)

Em relação ao papel dos telômeros, a senescência replicativa intrínseca é o encurtamento progressivo dessas estruturas como resultado da divisão celular na ausência da telomerase, uma enzima que restaura o comprimento dos telômeros. (GLASS, 2020b) Essas estruturas protegem os cromossomos da deterioração e também previnem danos ao DNA celular. Sendo assim, o encurtamento dos telômeros interrompe a organização do T-loop e desencadeia respostas a danos no DNA, apoptose, senescência ou parada do ciclo celular. (GLASS, 2020b; SHANBHAG et al., 2019)

No mecanismo hormonal, o envelhecimento da pele é causado por alterações na atividade nos fatores de crescimento e na atividade hormonal. A diminuição de certos hormônios como estrogênio, testosterona, DHEA e seus ésteres de sulfato,

bem como melatonina, insulina, cortisol, tiroxina e os hormônios de crescimento do corpo podem prejudicar várias funções da pele. Nas mulheres, no período pós-menopausa, os níveis de estrogênio diminuem, levando a muitos dos sinais de envelhecimento citados. (SHANBHAG et al., 2019)

### **2.2.2 Fatores Extrínsecos**

O envelhecimento extrínseco é causado por fatores externos, dentre eles, a frequente exposição à luz solar ou à agentes poluentes como a fumaça de cigarro. Cerca de 80 a 90% do envelhecimento cutâneo são derivados de efeitos nocivos do sol. (LEPHART, 2016) As características de envelhecimento da pele causadas pela exposição ao meio externo se manifestam de diversas formas, como rugas que são causadas pela perda de volume da matriz extracelular (MEC), a fragmentação de colágeno e de fibrilas de ancoragem, e elastose (acúmulo de fibras de elastina disfuncionais, amorfas e irregulares). Bem como também a perda de tônus e elasticidade, pigmentação irregular (sardas e lentigos) causada por alterações na atividade dos melanócitos e melanossomas. A exposição ultravioleta (UV) também regula positivamente a metaloproteinase da matriz (MMP), alterando a proporção de MMPs para seus inibidores com perda progressiva de colágeno na pele. (GLASS, 2020b)

Sobre os mecanismos envolvidos nesse processo de envelhecimento, o tabagismo é um grande fator acelerador, pois, o fumo aumenta a deterioração endógena de colágeno, proteoglicanos e de fibras elásticas cutâneas, por meio de uma regulação positiva do mRNA, fazendo com que a pele fique mais flácida, tornando-a menos elástica. A nicotina, monóxido de carbono e outras substâncias nocivas produzidas pelo fumo, causam vasoconstrição e efeitos hipóxicos na pele, e estão associadas também ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio a partir do metabolismo oxidativo das células dérmicas. (DE ARAÚJO et al., 2019; SALUJA; FABI, 2017; SHANBHAG et al., 2019)

Na radiação ultravioleta (UV), a pele danificada pela luz apresenta também perda de elasticidade, se torna mais áspera e seca, há produção de manchas irregulares e ríides profundas e cerca de 80% do processo de envelhecimento cutâneo é causado pela exposição ao sol. (SHANBHAG et al., 2019) A radiação UVB (290-320 nm) representa 2-5% das emissões solares e tem capacidade de penetrar

nas células epidérmicas, podendo causar danos diretos ao DNA, possuindo efeitos imunossupressores e inflamatórios. A radiação UVA (400-320 nm) representa 95-98% da radiação UV total e é a mais prejudicial, pois penetra mais profundamente a pele humana. (LEPHART, 2016; WÖLFLE et al., 2014)

Os raios UVA aceleram o envelhecimento extrínseco por meio da ativação de MMPs responsáveis pela degradação de colágeno. (SHIN et al., 2020) É um processo cumulativo que é iniciado por produção de espécies reativas de oxigênio, causando modificação deletéria da maquinaria celular. (BHATTACHARYYA et al., 2014) A radiação e as toxinas causam estresse oxidativo e dano cumulativo ao DNA, o que prejudica a homeostase dérmica mediada pelo sistema imunológico. (GLASS, 2020b)

Estes podem ser considerados indutores extrínsecos, e portanto, podem ser evitáveis até determinado ponto. Desde o início, a abordagem mais direta de fotoproteção é evitar o sol, fazendo uso de camisas com mangas um pouco mais compridas, chapéu de sol e evitar também atividades ao ar livre em horários de pico de UV, bem como a frequente aplicação de proteção solar na pele. (LEE, 2016)

Os radicais livres e a radiação ultravioleta são causadores de danos mitocondriais. (BAUMANN, 2018) As mitocôndrias consomem oxigênio para produzir energia, resultando na geração contínua de espécies reativas de oxigênio. Essas espécies reativas de oxigênio desencadeiam o estresse oxidativo após o esgotamento dos mecanismos de defesa celular e induzem novas mutações no DNA mitocondrial. Esses DNAs mitocondriais estão sujeitos a altas taxas de mutação devido a mecanismos ineficientes de reconhecimento e reparo. O DNA mitocondrial danificado reduz a produção de energia, logo interrompe o fornecimento de energia às células e causa danos nas mesmas. As mitocôndrias danificadas degeneram, rasgam e vazam, sendo essas as principais causas do envelhecimento. (SHANBHAG et al., 2019)

O estilo de vida também pode gerar um grande impacto no envelhecimento. Falta de exercício físico, consumo de álcool, hábitos alimentares pouco saudáveis, por exemplo, contribuem grandemente para o envelhecimento. Certos fatores de estilo de vida aumentam ou diminuem a taxa de encurtamento dos telômeros. Logo, manter um estilo de vida saudável é de suma importância para retardar esse processo. (SHANBHAG et al., 2019) Seguir uma dieta de baixo índice glicêmico, pobre em carboidratos refinados e também em alimentos processados, mas rica em vegetais e proteínas, ajuda a manter os níveis de açúcar estáveis no sangue. Esse cuidado é

necessário, pois, a ingestão de açúcar promove reticulação de fibras de colágeno por meio do processo de glicação, resultando na formação de AGEs. Durante a glicação, as moléculas de açúcar se ligam às proteínas, que por consequente, perdem suas funções. O colágeno ao ser glicado confere à pele uma aparência mais flácida e com aumento na formação de rugas. (BAUMANN, 2018; SALUJA; FABI, 2017)

O exercício ajuda a fornecer à pele o oxigênio e os nutrientes necessários para formar novas células, promovendo então a circulação sanguínea. Quando idosos sedentários participaram de um programa de ciclismo por três meses, os pesquisadores descobriram que a espessura do estrato córneo foi significativamente reduzida e houve um aumento no conteúdo de colágeno da derme reticular, quando comparados com amostras de pele pré e pós-intervenção. (BAY; TOPAL, 2022)

Os efeitos do estresse no envelhecimento da pele ainda não estão claros. A exposição repetida ao cortisol sob estresse crônico pode levar à redução da imunidade, cicatrização prejudicada e aumento da inflamação. O estresse também pode levar ao acúmulo de ROS e danos ao DNA. (BAY; TOPAL, 2022)

### **2.3 Cosmecêuticos**

O termo “cosmecêutico” é usado para se referir a produtos para a pele formulados com ingredientes biologicamente ativos, que sejam reconhecidos como seguros e que proporcionem algum efeito benéfico. (ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019; LEE, 2016)

Os cosmecêuticos compreendem várias categorias de produtos tópicos não prescritos, como os antioxidantes, vitaminas, hidroxiácidos e extratos de plantas. São muitas vezes comercializados para o consumidor baseado em alegações de seus efeitos antienvhecimento e possuem venda livre. Os cosmecêuticos geralmente são anunciados como produtos clareadores e iluminadores da pele, corretores de manchas e que reduzem rugas, levando ao rejuvenescimento geral. (HAN; CHIEN; KANG, 2014)

Apesar da *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act – FD&C Act* (Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos) não reconhecer o termo “cosmecêutico”, a indústria cosmética utiliza o mesmo para se referir a produtos com ação cosmética que tem benefícios medicinais ou semelhantes a medicamentos, porém, que não são classificados como medicamentos, mesmo esses produtos tendo uma fundamentação

científica e apresentando resultados visíveis no tratamento do fotoenvelhecimento. E como resultado, esses produtos então não estão sujeitos a testes rigorosos ou regulamentação de agências como a FDA. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2012; HAN; CHIEN; KANG, 2014; MILOSHESKA; ROŠKAR, 2022)

Um produto pode ser considerado um medicamento, um cosmético ou também pode ser considerado ambos. A Lei FD&C define drogas como “artigos destinados ao uso no diagnóstico, cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças” que afetam estrutura ou alguma função do corpo, e caso hajam tais alegações, o produto será regulamentado como sendo medicamento. Os cosméticos são definidos como “artigos destinados a serem esfregados, derramados, borrifados ou pulverizados, introduzidos ou aplicados de outra forma ao corpo humano” destinados a “limpar, embelezar, promover atratividade ou alterar a aparência”. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2012)

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária assim como a FDA não reconhece o termo “cosmecêutico”, apesar disso, os cosmecêuticos devem ser classificados como produtos de Grau 2 que de acordo com o inciso XVIII do Art. 3º na RDC ANVISA N°752 de 2022, são definidos como “produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”, “cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia” como também “informações e cuidados, modo e restrições de uso”. (BRASIL, 2022, p. 177)

Os cosmecêuticos exercem seus efeitos localmente, sem absorção sistêmica. Geralmente são bem tolerados e não apresentam efeitos colaterais graves. Há vários produtos que podem ser utilizados para o tratamento de rejuvenescimento cutâneo. (MALERICH; BERSON, 2014) Alguns desses compostos utilizados, como estruturas isoladas, misturas de extratos ou suspensões, incluem fitoquímicos que são ativos provenientes de fontes naturais, como por exemplo, extratos de plantas e polifenóis. Incluem também ativos sintéticos, que são os metabólitos microbianos como o ácido láctico e o ácido hialurônico, e os minerais ou vitaminas, como o selênio e a vitamina E. (AGUILAR-TOALÁ et al., 2019; ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019)

Como as plantas são uma das fontes mais comuns de novas substâncias na forma de metabólitos primários ou secundários, os humanos têm utilizado dessas fontes há centenas de anos para atender uma variedade de necessidades. As plantas possuem diversos benefícios, e um dos pontos positivos é que são ricas em

antioxidantes endógenos devido à sua existência em habitats com alta radiação UV. Os metabólitos vegetais que possuem grandes potenciais na aplicação de um produto cosmecêutico incluem uma lista variada de diferentes compostos, como os polifenóis, flavonóides, terpenóides, fenólicos, esteroides, saponinas esteroides, esteróis, açúcares, polissacarídeos, lignanos, carotenóides, ácidos orgânicos, antocianinas e cumarinas. (ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019)

Os extratos de plantas são considerados seguros e possuem propriedades necessárias de ingredientes cosméticos que são requeridos pela FDA. A indústria cosmética atualmente utiliza uma diversidade de plantas no processo de novos produtos, principalmente os pertencentes às famílias Asteraceae, Lamiaceae, Fabaceae, Poaceae, Malvaceae e Rosaceae. (ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019)

Novas alegações cosméticas podem ser apoiadas pelo uso de testes especificamente projetados para inserção de um novo produto cosmecêutico no mercado, o primeiro passo no projeto de novos cosméticos então é a seleção da fonte do ingrediente ativo. (ESKENS; AMIN, 2021)

A pele é a principal porta de entrada dos cosmecêuticos, e uma de suas principais funções é proteger o organismo do meio externo e atuar como uma barreira que efetivamente impede a entrada de grandes moléculas no organismo. Devido a essa função, há alguns desafios no momento de produção das formulações cosmecêuticas. Isso ocorre porque os metabólitos ativos devem penetrar na pele para alcançarem as respostas farmacológicas e cosméticas desejadas. (ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019)

Como citado anteriormente, além da comprovação de eficácia clínica, é necessário que esse produto a ser comercializado apresente segurança para o uso do consumidor de acordo com as instruções na rotulagem ou de maneira habitual ou esperada. Geralmente, para avaliar a segurança o fabricante deve testar cada ingrediente presente na composição do produto. O fibroblasto, por exemplo, é um tipo celular que representa a principal população dérmica e pode ser considerado um bom modelo de segurança devido à sua reatividade, e são geralmente empregados no teste de princípios ativos cosmecêuticos derivados de plantas *in vitro*. (ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019)

Os testes *in vitro* permitem estudar os padrões da pele, bem como a toxicidade

dermatológica e a eficácia do produto. Vários ensaios *in vitro* de culturas de células são utilizados para avaliarem as propriedades antienvhecimento e desintoxicantes de cosmecêuticos, para medir a proliferação celular, a resposta ao estresse oxidativo e os danos aos DNA e a formação de colágeno. Além disso, a capacidade de proteção solar, clareamento da pele e tratamento de melasma também podem ser estudados com modelos de pele *in vitro*. Portanto, os ensaios de cultura por meio de células *in vitro* são ferramentas de grande importância para o desenvolvimento de novos cosmecêuticos. (ESPINOSA-LEAL; GARCIA-LARA, 2019)

### **2.3.1 Antioxidantes**

Assim como vários componentes moleculares da pele que possuem propriedades antioxidantes intrínsecas, os AOs externos que são fornecidos por meio de formulações tópicas podem atuar como sequestradores de radicais livres gerados a partir de dano oxidativo. A maioria dos AOs comumente utilizados e conhecidos são as vitaminas, como o ácido L-ascórbico (Vitamina C) e o tocoferol (Vitamina E), ambas as substâncias são muito utilizadas em produtos dermatocósméticos. (BHATTACHARYYA et al., 2014; GLASS, 2020b; KERSCHER; BUNTROCK, 2011; LEE, 2016)

A vitamina C tópica precisa ser estável e deve ter uma concentração elevada (cerca de 10 a 15% de ácido L-ascórbico) para ser eficaz, pois apenas uma pequena porcentagem do que é absorvido entra na pele. *In vivo*, possui uma meia-vida de 4 dias quando aplicado na derme. O pH ideal para estabilizar soluções de vitamina C puras é em meio ácido (pH 3,5). (BURKE, 2007; LEE, 2016)

O ácido L-ascórbico (Vitamina C) é um ácido hexurônico solúvel em água e termolábil que pode ser irreversivelmente destruído pela oxidação. Além de fornecer benefícios antioxidantes para a pele e diminuir os níveis de radicais livres, a vitamina C fornece benefícios anti-sépticos para os próprios produtos de cuidados com a pele. (KERSCHER; BUNTROCK, 2011)

A vitamina E por sua vez, é uma molécula lipossolúvel e resistente ao calor pertencente à classe dos antioxidantes lipofílicos, e atualmente pode ser encontrada em concentrações entre 2 a 20% em diversos produtos para cuidados com a pele, apresenta boa tolerabilidade e demonstra efeitos positivos e benéficos na derme. Também são capazes de proteger os lipídios que se encontram em produtos de

cuidados com a pele da oxidação. Além de seus efeitos fisiológicos antiinflamatórios, imunoestimulantes e antiproliferativos, a vitamina E pode também suavizar irregularidades da superfície da pele, aumenta a capacidade de retenção de água do estrato córneo, tem efeitos antienvhecimento, promove a epitelização da pele, aumenta os efeitos enzimáticos e possui efeitos fotoprotetores. (KERSCHER; BUNTROCK, 2011)

### **2.3.2 Alfa-hidroxiácidos**

Os AHAs foram os primeiros a serem descobertos e desenvolvidos para o tratamento do envelhecimento precoce da pele. (LEE, 2016) São tradicionalmente utilizados para criar uma cascata de reparo tecidual ao induzir danos teciduais ablativos de forma controlada, e portanto, são terapias tópicas bem estabelecidas, que promovem a melhora da aparência de rugas, distúrbios de pigmentação, acne, cicatrizes superficiais e textura da pele. (GLASS, 2020b)

Dentre a classe de cosmecêuticos alfa-hidroxiácidos encontram-se os ácido glicólico e láctico que são os mais comumente utilizados, e os ácido málico, cítrico, tartático, pirúvico, mandélico e benzílico. O ácido glicólico (GA), sendo um AHA de primeira geração tem ganhado bastante popularidade para melhoria cosmética da pele, sendo uma alternativa barata e eficiente para os problemas dermatológicos. (BHATTACHARYYA et al., 2017; GLASS, 2020a; SUNDER, 2019)

Apesar de seus muitos benefícios, é necessário ter cuidado ao utilizar os AHAs, pois eles aumentam de maneira breve a sensibilidade aos raios UVA e UVB. É importante evitar a exposição ao sol quando o ativo for aplicado na pele, sendo recomendado seu uso pela parte da noite e uso frequente também de filtro solar ao dia. (TETALI; FAHS; MEHREGAN, 2020)

## **3. JUSTIFICATIVA**

Desde a antiguidade, as mulheres aplicavam na pele líquidos, pós e misturas no intuito de preservar a beleza e esconder o avanço da idade. No antigo Egito, por exemplo, era comum que as mulheres utilizassem o leite em estado ligeiramente ácido para se banharem, pois, o leite quando se encontra em início de processo de fermentação sofre reações químicas, que transformam a lactose em um ácido fraco,

mais conhecido como ácido lático, um  $\alpha$ -hidroxiácido que atualmente é bastante utilizado em soluções de peelings químicos leves. (TRUSWELL, 2020)

À medida que a população cresce, há também o aumento no desejo desenfreado por uma pele com aparência mais jovem, principalmente na população de meia-idade e idosos. Áreas de preocupações entre essas pessoas incluem, perda de elasticidade, linhas, textura irregular, pigmentação e ressecamento. Esse desejo levou ao desenvolvimento dos cosmeceuticos. (MALERICH; BERSON, 2014)

A saúde da pele e sua beleza são percebidas atualmente como sendo um indicador de saúde de uma pessoa, resultado da alta demanda por produtos antienvelhecimento. E várias estratégias e abordagens têm sido enfatizadas para resolver esse problema comum. Para tal finalidade, a pesquisa está em constante ascensão para garantir segurança e eficácia desses produtos. (SHANBHAG et al., 2019)

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Geral**

Avaliar a eficácia de dois ativos cosmeceuticos tópicos popularmente utilizados e conhecidos no combate ao envelhecimento cutâneo.

### **4.2. Objetivos Específicos**

- Determinar as principais causas intrínsecas e extrínsecas do envelhecimento da pele e avaliar seus possíveis danos;
- Analisar os cosmeceuticos de grande acessibilidade no mercado que possuem eficácia clínica;
- Analisar os benefícios da pele após aplicação dos ativos estudados.

## **5. METODOLOGIA**

O estudo abordado foi caracterizado como sendo uma revisão integrativa de literatura. A busca de materiais foi realizada por meio do Portal Periódicos Capes, nas bases de dados da PubMed, Scopus e Embase, utilizando os Descritores em Ciências

da Saúde (DeCS) como “Cosmeceuticals”, “Efficacy”, “Skin aging”, “Treatment “, “Prevention”. Os operadores booleanos utilizados para os termos combinados foram “AND” e “OR”.

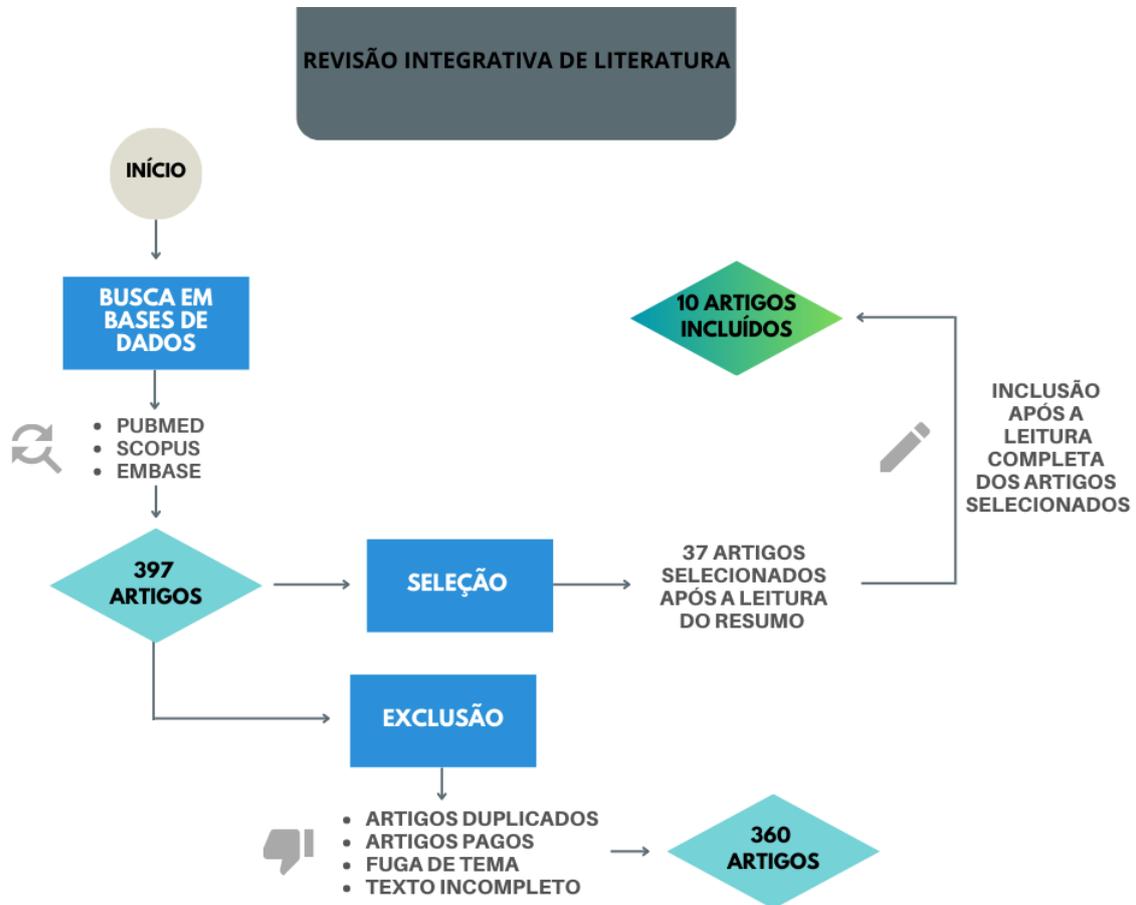
Para os critérios de inclusão na base da PubMed foram escolhidos artigos no período de 2013 a 2023 com o intuito de diminuir a quantidade de resultados encontrados. Em todas as bases pesquisadas, PubMed, Scopus e Embase, foram selecionados somente os artigos de acesso livre e gratuitos. Para os critérios de exclusão foram selecionados os artigos que apresentavam textos incompletos, que fugiam da temática proposta ou artigos duplicados. Para auxiliar nesse processo de escolha foi utilizado o programa Rayyan®.

Ao todo foram obtidos 397 artigos, e dentre esses, 51 foram identificados como duplicados e foram excluídos, restando 346 artigos para leitura do título e do resumo. Nessa etapa foi possível analisar os ativos em ascensão e que continham maior quantidade de estudos realizados, possibilitando a escolha dos mesmos para a composição do trabalho.

Em seguida, foram excluídos 309 artigos por motivos diversos que se encaixaram nos critérios de exclusão, enquanto que 37 artigos foram selecionados para leitura completa do material. Após a leitura foram incluídos apenas 10 artigos que se encontram no *Quadro 1* dos resultados.

A estratégia de busca se deu por meio do acrônimo PICO, onde: (P: população/pacientes = jovens adultos, adultos e idosos; I: intervenção = cosmecêuticos; C: comparação = pele antes da aplicação/pele depois da aplicação; O: outcome/desfecho = rejuvenescimento cutâneo.

Figura 4 - Diagrama da estratégia de busca.



Fonte: Autoria própria, 2023.

## 6. RESULTADOS

### Cosmecêuticos Antioxidantes

Seu efeito é baseado na neutralização dos radicais livres, que são responsáveis pela degradação das fibras de colágeno. Os antioxidantes mais utilizados são as vitaminas, que graças ao seu baixo peso molecular, são capazes de penetrar na barreira cutânea. (IMHOF; LEUTHARD, 2021)

O ácido ascórbico (Vitamina C), por exemplo, é predominante na matriz extracelular da pele e oferece muitos benefícios para a pele. Vale ressaltar que o ácido ascórbico é de suma importância na síntese de colágeno, atuando como um cofator essencial para as enzimas reguladoras de genes, a lisil hidroxilase (dar resistência estrutural à reticulação) e a prolil hidroxilase (estabiliza a molécula de colágeno), essas enzimas são necessárias para a biossíntese de colágenos tipos I e III. (BURKE,

2007) O nível dessa vitamina na epiderme diminui conforme a idade, e se faz importante o uso desse ativo como um produto cosmecêutico. (GLASS, 2020a)

Por meio de estudos foi possível demonstrar sua eficácia, pois, comprova-se que a vitamina C atua diretamente no DNA, aumentando a taxa de transcrição e estabilizando o RNA mensageiro do procolágeno, causando a regulação e mantendo a quantidade intercelular de colágeno. (BURKE, 2007) A presença de ácido ascórbico aumenta a transcrição dos genes de colágenos tipos I e III em 4 e 3,4 vezes, respectivamente. Ademais, o ácido ascórbico também diminui a taxa de degradação do colágeno pela redução da produção de metaloproteinase-I (MMP-I) da matriz. (CLARK; HESSLER, 2015)

A vitamina C também provou ser antiinflamatória. Estudos com células humanas em meios contendo o ativo demonstraram que houve diminuição na ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, que é o fator responsável para muitas citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e interleucinas IL-1, IL-6, e IL-8. Ao diminuir a inflamação, a hiperpigmentação pós-inflamatória é reduzida. A vitamina C é um excelente agente despigmentante, pois inibe a enzima tirosinase e reduz a produção de melanina. (BURKE, 2007)

Um grande grupo de investigações científicas estabeleceu que os cosmecêuticos contendo antioxidantes são considerados seguros e eficazes, aumentando a fotoproteção, tratando várias condições inflamatórias e reduzindo sinais visíveis de envelhecimento cutâneo. (CLARK; HESSLER, 2015)

### **Cosmecêuticos Alfa-hidroxiácidos (AHAs)**

Seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente elucidado. Segundo a literatura, a teoria mais amplamente aceita a cerca do mecanismo dos AHAs é que aumentam capacidade de reter água no nível epidérmico, portanto, têm propriedades hidratantes e são úteis no tratamento da pele seca. (BISSETT, 2009). No nível dérmico, foi relatado que aumentam a renovação dos queratinócitos e da síntese de glicosaminoglicanos (GAGs), alteram a matriz celular de forma variada sem a perda ablativa da barreira epidérmica, incluindo a promoção de biossíntese dérmica de colágeno e elastina pelos fibroblastos. (CLARK; HESSLER, 2015; GLASS, 2020a; LEE, 2016)

Estudos clínicos demonstraram efeitos positivos quanto ao poder

antienvhecimento desses ativos, que quando em altas concentrações (a partir de 35%), são utilizados principalmente para esfoliação da epiderme, possivelmente por meio de quelação, onde os AHAs removem os íons de cálcio envolvidos na adesão celular. O enfraquecimento resultante do processo de quelação causa descamação das células mortas e produz efetivamente um peeling químico. Em baixas concentrações, promovem uma pele mais lisa, normalizando as camadas epidérmicas por afinar o estrato córneo enquanto promovem o espessamento da camada granular. (BISSETT, 2009; LEE, 2016; PHAM; DINULOS, 2014)

De acordo com estudos realizados, alguns sinais de fotoenvhecimento foram revertidos. Os efeitos clínicos relatam que a pele tratada com ácido glicólico apresentou aumento da espessura e firmeza dérmica, aumento dos níveis de ácido hialurônico na epiderme e derme e expressão gênica do colágeno, causando uma melhora na textura e aparência da pele, bem como a redução de linhas finas. Demonstrou também suprimir a sinalização de COX-2 e entre outros mediadores inflamatórios. (BAUMANN, 2018; SHERBER, 2014) A eficácia dos AHAs no rejuvenescimento da pele também é relatada quando combinada com outros ingredientes cosmeceúticos. (CLARK; HESSLER, 2015; IMHOF; LEUTHARD, 2021)

Abaixo, no *quadro 1*, estão os artigos selecionados para esta revisão, os mesmos são caracterizados como estudos clínicos e demonstraram de forma sucinta a eficácia dos ativos abordados.

Quadro 1. Eficácia clínica dos cosmeceuticos.

| <i>Tipo de estudo</i>                 | <i>Cosmeceuticos</i> | <i>Amostra</i>                               | <i>Período de tratamento</i> | <i>Características do estudo</i>  | <i>Efeitos apresentados</i>  | <i>Referências</i>             |
|---------------------------------------|----------------------|--|------------------------------|---|--|--------------------------------|
| Artigo de Revisão                     | Antioxidantes        | 44 pacientes com melnose actínica            | 4 semanas                    | Um grupo de pacientes recebeu tratamento com ácido ascórbico 10% enquanto que o outro grupo recebeu placebo   | O grupo de tratamento com ácido ascórbico apresentou efeitos significativos de clareamento da pele   | (TETALI; FAHS; MEHREGAN, 2020) |
| Ensaio Clínico Randomizado Controlado | Antioxidantes        | 22 mulheres com faixa etária de 35 a 57 anos | 8 semanas                    | Em um grupo foi aplicado uma loção contendo 0,02% do ativo ácido protocatecuico, um composto fenólico com alto poder antioxidante, outro grupo foi tratado com placebo                                | Houve um aumento do nível de colágeno, bem como uma diminuição da radiação por luz UVA, e por consequente uma melhoria significativa da pele   | (SHIN et al., 2020)            |
| Estudo Pré-Clínico                    | Antioxidantes        | 32 camundongos fêmeas, sem pelos e com       | 13 semanas                   | Para a pesquisa foram separados os seguintes grupos: (1) camundongos intactos não irradiados (grupo controle); (2) camundongos irradiados com luz UV-B 3 vezes por semana num período de 2 meses; (3) | Nos camundongos irradiados foi possível notar a formação de rugas aparentes em cerca de 6 a 7 semanas. Parâmetros como, característica da superfície e espessura epidérmica, foram observados e no geral o ativo | (BHATTACHARYA et al., 2014)    |

|                                       |               |  |            |  |   |                         |
|---------------------------------------|---------------|--|------------|--|---|-------------------------|
|                                       |               | cerca de seis a oito semanas de idade                  |            | camundongos irradiados e mantidos por mais 5 semanas sem tratamento; e (4) camundongos irradiados seguidos de aplicação tópica de AOs (ácido ascórbico, tocoferol e ácido ferúlico)  | obteve bons resultados na reversão do fotoenvelhecimento e demonstrou atenuar os efeitos nocivos dos raios ultravioletas na pele  |                         |
| Ensaio Clínico Randomizado Controlado | Antioxidantes | 31 voluntários com rugas moderadas a graves no pescoço | 8 semanas  | 20 indivíduos foram randomizados para receber um creme ativo contendo polifenóis de chá verde, niacinamida, vitamina E, células tronco de maçã, cafeína e extratos botânicos, e um soro composto de HA, enquanto que 11 indivíduos receberam placebo | O estudo demonstrou uma melhora nas rugas, flacidez, discromia, textura e ressecamento da pele na área do pescoço em 63% dos voluntários que aplicaram o soro e o creme contendo ativos | (BOEN et al., 2020)     |
| Ensaio Clínico                        | AHAs          | 75 mulheres entre 31 e 70 anos                         | 12 semanas | Avaliaram a ação de uma formulação de ácido glicólico 4% e uma formulação de ácido glicólico 8% + ácido cítrico 2% na pele   | Foram relatadas melhoras nas linhas finas, hiperpigmentação e aspereza do rosto   | (CLAVIJO; CHAPAS, 2015) |

|                                       |      |  |            |  |   |                          |
|---------------------------------------|------|--|------------|--|---|--------------------------|
| Ensaio Clínico Randomizado Controlado | AHAs | 12 mulheres com faixa etária de 51 a 68 anos           | 12 semanas | O teste foi realizado no antebraço das pacientes, sendo que um grupo recebeu tratamento com ácido glicólico a 20% enquanto que o grupo controle recebeu placebo                                    | No grupo de tratamento a espessura epidérmica foi maior, houve aumento de ácido hialurônico total e colágeno do tipo I, obtendo uma aparência mais preenchida da pele | (BERNSTEIN et al., 2001) |
| Artigo de Revisão                     | AHAs | 17 pacientes com pele danificada pela exposição ao sol | 24 semanas | Foi aplicada uma loção contendo 25% de ácido glicólico, láctico ou cítrico em um antebraço e uma loção placebo no antebraço oposto   | O tratamento aumentou cerca de 25% da espessura da pele. Houve aumento de GAGs, melhora da qualidade das fibras elásticas e aumento da densidade do colágeno          | (CLARK; HESSLER, 2015)   |
| Ensaio Clínico                        | AHAs | 25 mulheres com faixa etária de 36 a 65 anos           | 8 semanas  | Foi realizado um protocolo de limpeza duas vezes ao dia contendo LA 7,8% e ácido salicílico 2% e a aplicação do soro antienvhecimento contendo 0,1% de conjugado alfa-hidroxiácido-retinóide (AHA- | Foi possível analisar diminuição do ressecamento e fotodanos gerados na pele, bem como melhoras significativas na aparência dérmica no geral                          | (KATZ et al., 2015)      |

|                    |                      |   |           |   |  |                              |
|--------------------|----------------------|---|-----------|---|--|------------------------------|
|                    |                      |   |           | RC) e 6,5% de LA  |  |                              |
| Estudo Pré-Clinico | Antioxidantes e AHAs | 16 camundongos                            | 2 semanas | No primeiro grupo de animais, foi realizada a aplicação de vitamina C tópica no dorso esquerdo. No Segundo grupo foi realizada aplicação de ácido glicólico no dorso direito. Áreas de pele não tratadas foram o controle do estudo | Na aplicação do GA foi possível analisar um aumento do colágeno e proliferação de fibroblastos. Na aplicação da vitamina C houve proliferação de fibras elásticas e expansão da zona de regeneração da derme, os efeitos gerais foram mais evidentes do GA | (BHATTACHARYYA et al., 2017) |
| Ensaio Clínico     | Antioxidantes e AHAs | 52 mulheres com idades entre 30 e 55 anos | 3 semanas | Foram preparadas diferentes formulações contendo LA, GA, vitaminas E, C e B3 e realizada a aplicação no rosto das voluntárias   | Houve melhora significativa na aparência das rugas, bem como mudanças na textura da pele ocasionando maior maciez  | (GREIVE et al., 2014)        |

**Fonte:** autoria própria, 2023.

## 7. DISCUSSÃO

Os cosmecêuticos disponíveis comercialmente são amplamente utilizados pela população, mas possuem algumas limitações de estudos, uma vez que nem todos os tipos de cosmecêuticos possuem variados testes em experimentos laboratoriais para confirmarem a sua eficácia. (BHATTACHARYYA et al., 2017)

Em virtude disso, esta revisão abordou diferentes tipos de estudos que obtiveram resultados na finalidade de demonstrar a eficácia dos produtos utilizados. Ao todo foram 10 artigos, sendo apenas dois caracterizados como estudos pré-clínicos, em que os testes são realizados em animais, e oito sendo caracterizados como ensaios clínicos. Apesar dos resultados semelhantes, cada artigo teve sua especificidade ao apresentarem ativos variados, incluindo a concentração de cada tipo de cosmecêutico aqui estudado.

Alguns efeitos, como melhoria na aparência de rugas, linhas finas e textura da pele, aumento da hidratação epidérmica, diminuição do fotoenvelhecimento e flacidez, foram observados tanto nos antioxidantes quanto nos alfa-hidroxiácidos. (BHATTACHARYYA et al., 2014; BOEN et al., 2020; CLAVIJO; CHAPAS, 2015; GREIVE et al., 2014; KATZ et al., 2015; SHIN et al., 2020) Entretanto, foi possível analisar que o aumento da espessura da pele e de fibras elásticas foi mais evidente nos tratamento utilizando os AHAs. (BERNSTEIN et al., 2001; BHATTACHARYYA et al., 2017; CLARK; HESSLER, 2015) Enquanto que efeitos de clareamento da pele foram mais observados nos AOs, que pode ser explicado por sua atividade inibitória da enzima tirosinase. (BOEN et al., 2020; TETALI; FAHS; MEHREGAN, 2020)

Para maiores resultados e para que não houvesse riscos de interferências, grande parte dos artigos de ensaio clínico definiram que a utilização de quaisquer produtos de terapia tópica ou oral com ação antienvelhecimento pelos participantes deveria ser considerado como critério de exclusão, sendo o uso de forma concomitante ou em período anterior de três meses ao tratamento. Procedimentos cutâneos minimamente invasivos realizados no período de seis meses antes ou durante o tratamento de estudo, como o laser, peelings químicos, microagulhamento e entre outros, também foram considerados como critérios de exclusão. (BERNSTEIN et al., 2001; BOEN et al., 2020; CLAVIJO; CHAPAS, 2015; KATZ et al., 2015)

Os estudos pré-clínicos realizados por BHATTACHARYYA e outros autores, envolviam variados tipos de cosmecêuticos, entretanto, foram abordados somente os

resultados de importância para esta revisão. O estudo realizado em 2014 trouxe detalhes além da eficácia dos produtos utilizados, pois houve a avaliação dos efeitos de fotoenvelhecimento causados pela exposição a luz UVB, sendo possível analisar que os camundongos irradiados apresentaram sinais de eritema (vermelhidão), edema e formação de pequenas rugas na pele dorsal, sinais esses que puderam ser observados visualmente. (BHATTACHARYYA et al., 2014)

Esses milhares de produtos tópicos estudados que possuem ação antienvhecimento são bastante acessíveis atualmente, e é de grande importância que os profissionais da área tenham o conhecimento necessário ao se depararem com a difícil tarefa de escolha de qual produto será mais adequado para cada determinado tipo de pele. (MCCOOK, 2016)

Sendo assim, com base em evidências os profissionais podem aconselhar efetivamente os seus pacientes sobre os benefícios e riscos da aplicação desses produtos. Portanto, estudos de pesquisas clínicas estão sendo conduzidos para estimar a segurança dos produtos tópicos para cuidados com a pele no tratamento adequado de rejuvenescimento. (BERNSTEIN et al., 2001; BHATTACHARYYA et al., 2014, 2017; BOEN et al., 2020; CLARK; HESSLER, 2015; CLAVIJO; CHAPAS, 2015; GREIVE et al., 2014; KATZ et al., 2015; SHIN et al., 2020; TETALI; FAHS; MEHREGAN, 2020)

Se faz necessária a avaliação do histórico do uso de produtos antienvhecimento pelos pacientes, bem como também a sensibilidade cutânea. As preocupações específicas de cada paciente também devem ser consideradas ao escolher o melhor protocolo domiciliar a ser seguido, de maneira a atender às necessidades de cada um. (MCCOOK, 2016)

## **8. CONCLUSÃO**

Produtos considerados rejuvenescedores da pele podem atenuar muitos sinais de envelhecimento gerados tanto por fatores intrínsecos como por fatores extrínsecos, entretanto, é necessária a compreensão de que as alterações resultantes desses produtos, conhecidos como cosmecêuticos, envolvem um período que por muitas vezes é considerado longo. Geralmente o tratamento requer várias semanas para que seja possível analisar a melhora aparente da pele.

Portanto, estudos in vivo e in vitro têm demonstrado a ação de cremes, sérums e géis que possuem alfa-hidroxiácidos e ativos antioxidantes em suas formulações e comprovado a eficácia de cada produto, como maior firmeza dérmica e hidratação, redução aparente de manchas e maior renovação celular. Ambos os produtos possuem boa recomendação por profissionais da estética, principalmente na prevenção do envelhecimento precoce.

E apesar de muitos estudos já terem sido realizados, ainda há muitos mecanismos que precisam ser compreendidos para maior proteção e segurança na utilização dos cosmecêuticos. Espera-se que com a alta demanda dos cuidados com a pele haja também um aumento das pesquisas envolvidas na área, visando que o autocuidado vai além de uma preocupação do físico, mas é uma questão de saúde em diversos âmbitos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILAR-TOALÁ, J. E. et al. Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products. **Peptides**, v. 122, n. July, p. 170170, 2019.

BAUMANN, L. How to Use Oral and Topical Cosmeceuticals to Prevent and Treat Skin Aging. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 26, n. 4, p. 407–413, 2018.

BAY, E. Y.; TOPAL, I. O. Aging Skin and Anti-aging Strategies. **Exploratory Research and Hypothesis in Medicine**, v. 0, n. 0, p. 000–000, 23 dez. 2022.

BERNSTEIN, E. F. et al. Glycolic Acid Treatment Increases Type I Collagen mRNA and Hyaluronic Acid Content of Human Skin. **Dermatologic Surgery**, v. 27, n. 5, p. 429–433, maio 2001.

BHATTACHARYYA, T. K. et al. Cosmeceutical effect on skin surface profiles and epidermis in UV-B-irradiated mice. **JAMA Facial Plastic Surgery**, v. 16, n. 4, p. 253–260, 2014.

BHATTACHARYYA, T. K. et al. Dermal Histology in Mouse Skin Exposed to Cosmeceuticals. **Facial Plastic Surgery**, v. 33, n. 5, p. 545–550, 2017.

BISSETT, D. L. Common cosmeceuticals. **Clinics in Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 435–445, 2009.

BOEN, M. et al. A Prospective Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial Evaluating the Efficacy of a Novel Combination of Hyaluronic Acid Serum and Antioxidant Cream for Rejuvenation of the Aging Neck. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 13, n. 11, p. 13–18, nov. 2020.

BRASIL. RESOLUÇÃO – RDC N° 752, DE 19 DE SETEMBRO DE 2022. **Imprensa Nacional**, set 2022. Disponível em: < <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-752-de-19-de-setembro-de-2022-430784222>>. Acesso em: 17 mai. 2023

BURKE, K. E. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. **Dermatologic Therapy**, v. 20, n. 5, p. 314–321, 28 nov. 2007.

CICHOREK, M.; WACHULSKA, M.; STASIEWICZ, A. Heterogeneity of neural crest-derived melanocytes. **Open Life Sciences**, v. 8, n. 4, p. 315–330, 1 abr. 2013.

CLARK, A.; HESSLER, J. L. Skin Care. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 285–295, 2015.

CLAVIJO, J.; CHAPAS, A. An Evaluation of Efficacy and Tolerability of Novel Enzyme Exfoliation Versus Glycolic Acid in Photo Damage Treatment. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 136, n. 4, p. 129, out. 2015.

DE ARAÚJO, R. et al. Fibroblast Growth Factors: A Controlling Mechanism of Skin Aging. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 32, n. 5, p. 275–282, 2019.

ESKENS, O.; AMIN, S. Challenges and effective routes for formulating and delivery of epidermal growth factors in skin care. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 43, n. 2, p. 123–130, 15 abr. 2021.

ESPINOSA-LEAL, C. A.; GARCIA-LARA, S. Current Methods for the Discovery of New Active Ingredients from Natural Products for Cosmeceutical Applications. **Planta Medica**, v. 85, n. 7, p. 535–551, 2019.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, U. ¿ Es un cosmético , un medicamento o ambos ? (¿ O es jabón ?). **Cosmetics & U.S. Law**, p. 1–7, 2012.

GLASS, G. E. Cosmeceuticals: The Principles and Practice of Skin Rejuvenation by

Nonprescription Topical Therapy. **Aesthetic Surgery Journal Open Forum**, v. 2, n. 4, p. 1–16, 2020a.

GLASS, G. E. Cosmeceuticals: The Principles and Practice of Skin Rejuvenation by Nonprescription Topical Therapy. **Aesthetic Surgery Journal Open Forum**, v. 2, n. 4, p. 1–76, 1 dez. 2020b.

GREIVE, K. et al. An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 8, p. 9, dez. 2014.

HAN, A.; CHIEN, A. L.; KANG, S. Photoaging. **Dermatologic Clinics**, v. 32, n. 3, p. 291–299, 2014.

IMHOF, L.; LEUTHARD, D. Topical Over-the-Counter Antiaging Agents: An Update and Systematic Review. **Dermatology**, v. 237, n. 2, p. 217–229, 2021.

KATZ, B. E. et al. The Tolerability and Efficacy of a Three-product Anti-aging Treatment Regimen in Subjects with Moderate-to-severe Photodamage. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 8, n. 10, p. 21–6, out. 2015.

KERSCHER, M.; BUNTROCK, H. Update on cosmeceuticals. **JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 9, n. 4, p. 314–328, abr. 2011.

KHMALADZE, I. et al. A novel multifunctional skin care formulation with a unique blend of antipollution, brightening and antiaging active complexes. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 6, p. 1415–1425, 2020.

LEE, C. M. Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 4, p. 527–539, 2016.

LEPHART, E. D. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. **Ageing Research Reviews**, v. 31, p. 36–54, 2016.

MALERICH, S.; BERSON, D. Next generation cosmeceuticals. The latest in peptides, growth factors, cytokines, and stem cells. **Dermatologic Clinics**, v. 32, n. 1, p. 13–21, 2014.

MARIEB, Elaine N.; HOEHN, Katja. **Anatomia e Fisiologia**. 3<sup>a</sup> ed. Artmed, Porto Alegre, 2008.

MCCOOK, J. P. Topical Products for the Aging Face. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 597–604, 2016.

MILOSHESKA, D.; ROŠKAR, R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. **Advances in Therapy**, v. 39, n. 12, p. 5351–5375, 2022.

PHAM, A. K.; DINULOS, J. G. Cosmeceuticals for children: Should you care? **Current Opinion in Pediatrics**, v. 26, n. 4, p. 446–451, 2014.

RESZKO, A. E.; BERSON, D.; LUPO, M. P. Cosmeceuticals: Practical Applications. **Dermatologic Clinics**, v. 27, n. 4, p. 401–416, 2009.

SALUJA, S. S.; FABI, S. G. A Holistic Approach to Antiaging as an Adjunct to Antiaging Procedures: A Review of the Literature. **Dermatologic Surgery**, v. 43, n. 4, p. 475–484, abr. 2017.

SHANBHAG, S. et al. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 3, p. 348–359, 1 ago. 2019.

SHERBER, N. S. Topicals in skin rejuvenation: Prescription topicals. **Facial Plastic**

**Surgery**, v. 30, n. 1, p. 12–15, 2014.

SHIN, S. et al. Anti-skin aging properties of protocatechuic acid in vitro and in vivo. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 4, p. 977–984, 2020.

SUNDER, S. Relevant Topical Skin Care Products for Prevention and Treatment of Aging Skin. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 27, n. 3, p. 413–418, 2019.

TETALI, B.; FAHS, F. M.; MEHREGAN, D. Popular over-the-counter cosmeceutical ingredients and their clinical efficacy. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 4, p. 393–405, 2020.

TRUSWELL, W. H. Prescription Skin Care Products and Skin Rejuvenation. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 59–65, 2020.

WÖLFLE, U. et al. Reactive Molecule Species and Antioxidative Mechanisms in Normal Skin and Skin Aging. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 27, n. 6, p. 316–332, 2014.

ZERBINATI, N. et al. A Practical Approach for the In Vitro Safety and Efficacy Assessment of an Anti-Ageing Cosmetic Cream Enriched with Functional Compounds. **Molecules**, v. 26, n. 24, p. 7592, 15 dez. 2021.