

Série
Procedimentos
em Dermatologia
Cosmética

Editor da série Jeffrey S. Dover

COSMECÊUTICOS

Zoe Diana Draelos

SAUNDERS



ELSEVIER

Procedimentos em Dermatologia Cosmética

Editor da Série: **Jeffrey S. Dover MD FRCPC**

Editor Associado: Murad Alam MD

Toxina Botulínica

Alastair Carruthers MABM BCh FRCPC FRCP (Lon) e Jean Carruthers MD FRCS(C) FRC(OPHTH)

Técnicas de Preenchimento

Jean Carruthers MD FRCS(C) FRC(OPHTH) e Alastair Carruthers MABM BCh FRCPC FRCP (Lon)

Cosmecêuticos

Zoe Diana Draelos MD

Outras publicações da série, em inglês:

Laser and Lights: Volume 1

Vascular • Pigmentation • Scars • Medical Applications

David J. Goldberg MD JD

Laser and Lights: Volume 2

Rejuvenation • Resurfacing • Hair Removal • Treatment of Ethnic Skin

David J. Goldberg MD JD

Photodynamic Therapy

Mitchel P. Goldman MD

Liposuction

C. William Hanke MD MPH FACP e Gerhard Sattler MD

Treatment of Scars

Kenneth A. Arndt MD

Chemical Peels

Mark Rubin MD

Hair Restoration

Dowling B. Stough MD e Robert S. Haber MD

Leg Veins

Tri H. Nguyen MD

Blepharoplasty

Ronald L. Moy MD

Face Lifting

Ronald L. Moy MD

Procedimentos em Dermatologia Cosmética

Editor da Série: Jeffrey S. Dover MD FRCPC

Editor Associado: Murad Alam MD

COSMECÊUTICOS

Editado por

Zoe Diana Draelos MD

Clinical Associate Professor, Department of Dermatology,
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC;
Dermatology Consulting Services, High Point, NC, USA

Editor da Série

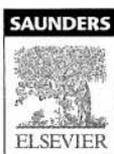
Jeffrey S. Dover MD FRCPC

Associate Professor of Clinical Dermatology, Yale University School of Medicine,
Adjunct Professor of Medicine (Dermatology), Dartmouth Medical School,
Director, SkinCare Physicians of Chestnut Hill, Chestnut Hill, MA, USA

Editor Associado

Murad Alam MD

Chief, Section of Cutaneous and Aesthetic Surgery,
Department of Dermatology, Northwestern University, Chicago, IL, USA



Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada pela Saunders – um selo editorial Elsevier

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

Capa
Interface Designers Ltda.

Editoração Eletrônica
FUTURA

Elsevier Editora Ltda.
Rua Sete de Setembro, 111 - 16º andar
20050-006 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Telefone: (21) 3970-9300 - Fax: (21) 2507-1991
E-mail: info@elsevier.com.br

Escritório São Paulo
Rua Quintana, 753/8º andar
04569-011 – Brooklin - São Paulo - SP - Brasil
Tel: (11) 5105-8555
Edição original ISBN: 1-4160-0244-8
ISBN - 85-352-1795-9

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de drogas podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada droga a ser administrada, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contra-indicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assume qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ.

C868

Cosmecêuticos / [editado por] Zoe Diana Draelos ; [tradução Ana Cristina Teixeira Aguiar Cunha... et al. ; revisão científica e consultoria Mônica M. Azulay]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2005

(Procedimentos em dermatologia cosmética)

Tradução de: *Cosmeceuticals*
ISBN 85-352-1795-9

1. Cosméticos. 2. Agentes dermatológicos. 3. Pele - Efeito de drogas. 4. Dermatologia.
I. Draelos, Zoe Diana. II. Série.

05-1901

CDD 615.778
CDU 615.263



Revisão Científica e Consultoria

Mônica M. Azulay

Professora Adjunta de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques (FTESM)

Mestre e Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD)

Responsável pelo Setor de Dermatologia Cosmética do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da UFRJ

Tradução

Ana Cristina Teixeira Aguiar Cunha (Caps. 17 a 28)

Especialista em Dermatologia pela SBD

Dominique Fausto de Souza (Cap. 1)

Graduada em Clínica Médica pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)

Dermatologista pela UFRJ

Joana Cesarino Brak (Caps. 29 a 32)

Médica Graduada pela UFRJ

Especialista em Dermatologia pela UFRJ

Especialista em Dermatologia pela SBD

Luiza Soares Guedes (Caps. 2 a 16, 33, 34 e Índice)

Médica Graduada pela UFRJ

Especialista em Dermatologia pela UFRJ

Especialista em Dermatologia pela SBD

Mestranda em Dermatologia pela UFRJ

SUMÁRIO



Introdução: O que são Cosmecêuticos? 1

Albert M. Kligman

Parte I: Definindo o Campo dos Cosmecêuticos

1 Cosmecêuticos e a Prática da Dermatologia 5

Ellen C. Gendler

2 Cosmecêuticos: Função e a Barreira Cutânea 11

Anthony W. Johnson

3 Considerações sobre a Formulação dos Cosmecêuticos 19

Kenneth Klein

4 O Mercado dos Cosmecêuticos 25

Doug Stuckey

5 Avaliação da Eficácia dos Cosmecêuticos 29

Gary L. Grove, Jonn Damia, Charles Zerweck

Parte II: Ativos Cosmecêuticos

6 Retinóides 35

John E. Oblong, Donald L. Bissett

7 Vitaminas Cosmecêuticas: Vitamina E 47

Jens J. Thiele, Swarna Ekanayake-Mudiyanselage, Sherry N. Hsieh

8 Vitaminas Cosmecêuticas: Vitamina C 55

Patricia K. Farris

- 9 **Vitaminas Cosmecêuticas: Vitamina B** 63
Donald L. Bisset, John E. Oblong
- 10 **Lipídios Fisiológicos no Reparo da Barreira Cutânea** 69
Peter M. Elias
- 11 **Cosmecêuticos Botânicos: Parte 1** 77
Zoe Diana Draelos
- 12 **Cosmecêuticos Botânicos: Parte 2** 85
Carl R. Thornfeldt
- 13 **Metais Cosmecêuticos** 95
James R. Schwartz
- 14 **Hidratantes Cosmecêuticos** 103
James Q. Del Rosso
- 15 **Agentes Despigmmentantes** 111
Maria I. Rendon, Jorge I. Gaviria
- 16 **Exfoliantes: AHAs e BHAs** 119
Cherie M. Ditre
- 17 **Peptídios e Proteínas** 129
Mary P. Lupo
- 18 **Antioxidantes Nutricionais** 135
Karen E. Burke
- 19 **Fatores de Crescimento Endógeno como Cosmecêuticos** 145
Richard E. Fitzpatrick
- 20 **Filtros Solares** 153
Dee Anna Glaser, Heidi Ann Waldorf
- 21 **Cosmecêuticos e Dermatite de Contato** 163
Christen M. Mowad

Parte III: O Emprego dos Cosmecêuticos na Prática da Dermatologia
Esta seção foi compilada por Zoe Diana Draelos, MD, em nome dos autores de cada capítulo

- 22 **Rugas e Linhas de Expressão** 173
Zoe Diana Draelos
- 23 **Eritema Facial** 177
Zoe Diana Draelos

24 **Despigmentação Cutânea** 179

Zoe Diana Draelos

25 **Pele Oleosa** 181

Zoe Diana Draelos

26 **Pele Seca** 183

Zoe Diana Draelos

27 **Acne** 185

Zoe Diana Draelos

Parte IV: Mitos Cosmecêuticos

28 **Mitos sobre Cosmecêuticos para Acne** 189

Zoe Diana Draelos

29 **Mitos sobre Cosmecêuticos Antienvelhecimento** 193

Zoe Diana Draelos

30 **Mitos sobre Cosmecêuticos Botânicos** 199

Zoe Diana Draelos

Parte V: Novas Pesquisas em Cosmecêuticos

31 **Tecnologia de Arranjo Genético e a Busca por Ativos Cosmecêuticos** 207

Bryan B. Fuller, Brian K. Pilcher, Dustin R. Smith

32 **Futuros Cosmecêuticos de Importância Dermatológica** 213

Neil S. Sadick

33 **A Nova Geração de Hidróxiácidos** 221

M. Elizabeth Briden, Barbara Green

34 **Novas Formulações de Cosmecêuticos Transdérmicos** 229

Carla C. Nugent

Sumário: Qual é o Futuro dos Cosmecêuticos? 235

Zoe Diana Draelos

Índice 237

INTRODUÇÃO DA SÉRIE

Procedimentos em Dermatologia Cosmética



Embora os dermatologistas prefiram realizar procedimentos já no início da especialização, mudanças rápidas ocorreram no último quarto de século. O advento da técnica de congelamento e a era de ouro da cirurgia oncológica de Mohs fizeram com que a cirurgia fosse formalmente incorporada ao currículo da Dermatologia. Inovações tecnológicas mais recentes em procedimentos minimamente invasivos ofereceram, para a população em envelhecimento, novas opções de melhorar a aparência da pele fotoenvelhecida.

Procedimentos para rejuvenescer a pele e as regiões adjacentes são constantemente procurados pelos nossos pacientes. Os dermatologistas foram os pioneiros na utilização de equipamentos, tecnologias e medicamentos, os quais continuam a evoluir a passos largos. Avanços grandes e numerosos, incluindo virtualmente todos os *lasers* cutâneos e procedimentos com fototerapia, exotoxina botulínica, técnicas de preenchimento, lipoaspiração com anestesia diluída, tratamento de varizes de membros inferiores, *peelings* químicos e transplante de cabelos, foram todos inventados, ou desenvolvidos e aprimorados por dermatologistas. Nós, dermatologistas, entendemos os procedimentos e temos compreensão especial da estrutura, da função e das mudanças da pele. Os dermatologistas cosméticos tornaram o rejuvenescimento acessível a pacientes avessos a riscos, enfatizando a segurança e reduzindo o trauma operatório. Nenhuma especialidade está mais bem qualificada do que a dermatologia para liderar o campo de cirurgia cutânea, de acordo com as necessidades dos pacientes.

À medida que a dermatologia evoluiu como especialidade, uma quantidade crescente de dermatologistas se torna cada vez mais capaz para a realização de diferentes procedimentos. Nem todos os dermatologistas irão realizar todos os procedimentos, e alguns vão realizar somente poucos, mas mesmo os dermatologistas menos interessados na sua realização devem ser hábeis para poder orientar bem e educar os pacientes. Se você é um cirurgião dermatológico habilidoso interessado em expandir seu repertório cirúrgico, ou um novato desejando aprender alguns procedimentos simples, ou está entre os dois, este livro e esta série são para você.

O volume que você está segurando faz parte de uma série intitulada "Procedimentos em Dermatologia Cosmética".

O propósito de cada livro é servir como fundamento prático em diversos procedimentos dermatológicos.

Se você quer ter certeza de que encontrou o livro certo para suas necessidades, você pode desejar saber o que este livro é e o que ele não é. Ele não é um texto baseado em considerações teóricas. Ele não possui referências excessivas. Ele não foi projetado para ser uma revisão completa da literatura mundial sobre um assunto. Ao mesmo tempo, ele não é uma análise geral de procedimentos cosméticos com descrições superficiais, sem informações específicas, que impeçam alguém de realizar os procedimentos. E, o mais importante, ele não é tão pesado que sirva como peso para porta ou enfeite de prateleira.

Este livro e esta série oferecem um guia prático passo-a-passo para a realização de procedimentos cirúrgicos cutâneos. Cada volume da série foi editado por um especialista conhecido em sua área específica. Cada editor recrutou outros médicos igualmente especialistas e tecnicamente habilidosos para escrever os capítulos. A maioria dos capítulos tem dois autores para assegurar que abordagens diferentes e uma ampla gama de opiniões fossem incorporadas. Além disso, os dois autores e os editores também mantiveram uma linguagem padronizada. Uma base uniforme foi usada em cada capítulo para que o leitor pudesse identificar todos os livros da série. Em cada capítulo, os autores resumidamente contam o que eles fazem. A ênfase é nas técnicas terapêuticas, métodos de tratamento são discutidos tendo em vista as indicações apropriadas, efeitos adversos e casos incomuns. Finalmente, este livro é curto e pode ser lido de forma contínua. Nós acreditamos que um texto sucinto resulte, paradoxalmente, numa maior transferência de informações, pois é possível lê-lo direto do início ao fim.

Nós esperamos que você desfrute deste e dos outros livros da série e que se beneficie das muitas horas de aprendizado clínico que foram utilizados para produzi-lo. Por favor, mantenha este livro sempre próximo para que possa alcançá-lo sempre que precisar.

Às mulheres da minha vida

Minhas avós, Bertha e Lílian

Minha mãe, Nina

Minhas filhas, Sophie e Isabel

E especialmente à minha mulher, Tania

Por seus infinitos encorajamento, paciência, apoio, amor e amizade.

Ao meu pai, Mark

Um grande professor e modelo.

Ao meu mentor Kenneth A. Arndt por sua generosidade, bondade, senso de humor, paixão pela vida e, acima de tudo, curiosidade e entusiasmo

Na Elsevier, a Sue Hodgson que conceitualizou a série e a tornou possível

e

a Martin Mellor, por sua determinação educada, persistente e tenaz.

Jeffrey S. Dover

O profissionalismo da dedicada equipe editorial da Elsevier tornou este projeto ambicioso possível. Guiados pela visão criativa de Sue Hodgson, Martin Mellor e Shuet-Kei Cheung, conseguiram cumprir as diversas tarefas requeridas para a produção desta série primorosa. Neste caso, eles foram apoiados pela equipe gráfica, que manteve a produção em alta qualidade e, além disso, assegurou a sua portabilidade. Nós estamos também profundamente gratos aos editores dos volumes, os quais, generosamente, encontraram tempo em suas agendas, aceitaram animadamente nossas orientações e recrutaram autores de maior conhecimento no assunto para os capítulos. Finalmente, nós agradecemos os colaboradores dos capítulos, sem os quais não haveria o livro. Qualquer sucesso obtido, portanto, será devido aos esforços dos acima mencionados e dos meus professores, Kenneth Arndt, Jeffrey Dover, Michael Kaminer, Leonard Goldberg e David Bickers e dos meus pais, Rahat e Rehana Alam.

Murad Alam

PREFÁCIO



Os cosmecêuticos estão se tornando uma área cada vez mais importante na dermatologia. A tendência é o crescimento da nossa fonte de conhecimentos em relação à fisiologia cutânea e às múltiplas matérias-primas novas, que podem alterar a estrutura e a função da pele. Ainda que os cosmecêuticos não sejam reconhecidos oficialmente como categoria pelo ponto de vista regulador, o seu domínio no mercado dos cuidados com a pele é evidente. Essas informações não podem ser ignoradas pelo dermatologista. Alguns cosmecêuticos complementam os tratamentos de doenças cutâneas consagradas em livros-texto, enquanto outros são populares entre os pacientes, faltando a base científica.

Começamos com uma introdução de Albert Kligman, MD, PhD – o pai dos cosmecêuticos. Dr Kligman ficou interessado nesta área quando constatou que até a água – para não mencionar outras substâncias tóxicas como petrolato, óleo mineral, lanolina, vitaminas e minerais – pode alterar profundamente a estrutura da pele. O Dr. Kligman foi o primeiro a notar que a pele pode sofrer reações com outras substâncias que não requerem prescrição. A seguir, o livro considera resumidamente elementos-chaves na utilização dos cosmecêuticos, incluindo função de barreira, formulações, eficácia, e marketing, antes de entrar numa análise científica detalhada dos cosmecêuticos mais relevantes. As informações são apresentadas por categorias para cobrir a maioria dos atuais cosmecêuticos do mercado, de vitaminas a botânicos, lipídios, metais, esfoliantes, antioxidantes, fatores de crescimento e filtros solares.

Posteriormente, nós apresentamos regimes de tratamento, organizados pelo estado da pele e pelo

tipo de cosmecêutico, para ajudar o dermatologista a avaliar como os produtos podem ser incorporados à prática médica diária. Alguns dos mitos mais comuns relativos aos cosmecêuticos são desfeitos. Concluimos com um olhar para o futuro na categoria dos cosmecêuticos que eles estão claramente em sua infância.

A intenção deste livro é familiarizar os dermatologistas com a teoria e a prática do uso de cosmecêuticos. Essas informações não irão somente ajudar na análise científica dos produtos encontrados nas prateleiras das lojas de cosméticos, mas irão supri-los com conhecimentos em um formato conciso para responder às perguntas dos pacientes sobre cosmecêuticos tóxicos. Transmitir com precisão informações atualizadas aos pacientes é crucial, já que pessoas leigas recorrem ao dermatologista como um especialista treinado para entender o efeito de todas as substâncias aplicadas topicamente, tanto as que estão na prescrição quanto as que não necessitam de prescrição.

Este texto reúne os *experts* da indústria, da manufatura, da pesquisa, e da comunidade dermatológica para oferecer ao leitor uma revisão abrangente dos cosmecêuticos. Foi um prazer conhecer o desafio de trabalhar com vários autores que contribuiram com tempo e experiência para produzir este livro único, simultaneamente denso e conciso, repleto de conselhos práticos e rico em conhecimentos relevantes. Eu espero que vocês gostem de aprender com este livro, como eu gostei de organizá-lo e editá-lo.

LISTA DE COLABORADORES



Cynthia A. Berge BS

Clinical Research Associate, Skin Care, Procter & Gamble, Miami Valley Laboratories, Cincinnati, OH, USA

Donald L. Bissett PhD

Research Fellow, Skin Care, Procter and Gamble, Miami Valley Laboratories, Cincinnati, OH, USA

M. Elizabeth Briden MD

Medical Director, Advanced Dermatology and Cosmetic Institute, Edina, MN, USA

Karen E. Burke MD PhD

Assistant Attending Physician, Department of Dermatology, The Mount Sinai Medical Center, New York, NY; Attending Physician, Department of Medicine, Cabrini Medical Center, New York, NY, USA

Jonn Damia

Technical Support Specialist, cyberDERM Inc., Media, PA, USA

James Q. Del Rosso DO FAOCD

Clinical Associate Professor, Department of Dermatology, University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, NV, USA

Cherie M. Ditre MD

Director, Cosmetic Dermatology and Skin Enhancement Center, Penn Medicine at Radnor, PA, USA; Assistant Professor of Dermatology, University of Pennsylvania School of Medicine, PA, USA

Zoe Diana Draelos MD

Clinical Associate Professor, Department of Dermatology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Dermatology Consulting Services, High Point, NC, USA

Swarna Ekanayake-Mudiyanse MD

Postdoctoral Fellow, Department of Dermatology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

Peter M. Elias MD

Professor of Dermatology, University of California; Staff Physician, Veteran Affairs Medical Center, San Francisco, CA, USA

Patricia Farris MD

Clinical Assistant Professor, Department of Dermatology, Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA, USA

Richard E. Fitzpatrick MD

Associate Clinical Professor of Dermatology, University of California, San Diego, CA, USA

Bryan B. Fuller PhD

Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA

Jorge I. Gaviria MD

Hair Transplant Surgeon; Clinical Research Fellow, Dermatology & Aesthetic Center, Boca Raton, FL, USA

Ellen C. Gendler MD

Clinical Associate Professor, Dermatology Division, New York University School of Medicine, New York, NY, USA

Dee Anna Glaser MD

Associate Professor and Vice Chairman, Department of Dermatology, Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA

Barbara A. Green RpH MS

Executive Director, Technical & Consumer Affairs, Neostrata Company Inc., Princeton, NJ, USA

Gary L. Grove PhD

Vice President of Research and Development, cyberDERM Inc., Media, PA, USA

Sherry N. Hsieh PhD

Postdoctoral Fellow, Department of Dermatology, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Anthony W. Johnson BSc PhD DipRCPath

Director of Clinical Evaluation, Skin Global Innovation Center, Unilever HPC-NA, Trumbull, CT, USA

Kenneth Klein BS MS

President, Cosmetech Laboratories Inc., Fairfield, NJ, USA

Albert M. Kligman MD PhD

Professor Emeritus of Dermatology, University of Pennsylvania, Department of Dermatology, Philadelphia, PA, USA

Mary P. Lupo MD FAAD

Clinical Professor of Dermatology, Tulane Medical School, New Orleans, LA, USA

Christen M. Mowad MD

Assistant Professor, Department of Dermatology, Geisinger Medical Center, Danville, PA, USA

Carla G. Nugent MBA

Consultant, the BIG idea group, Concept and Product Development, New York, NY, USA

John E. Oblong PhD

Principal Scientist, Personal Beauty Care Technology Division, Procter and Gamble, Miami Valley Laboratories, Cincinnati, OH, USA

Brian K. Pilcher PhD

Director of Research, Cutanix Corporation, Oklahoma, OK, USA

Marta I. Rendon MD FAAD FACP

Associate Clinical Professor of Dermatology, University of Miami; Medical Director, Dermatology and Aesthetic Center, Boca Raton, FL, USA

Neil S. Sadick MD FACP FAACS

Clinical Professor of Dermatology, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA

James R. Schwartz PhD

Research Fellow, Procter and Gamble, Sharon Woods Technical Center, Cincinnati, OH, USA

Dustin R. Smith

BS Graduate Student, Department of Biochemistry & Molecular Biology, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA

Doug Stuckey BA MBA

Senior Manager, Professional Marketing, Procter and Gamble, Cincinnati, OH, USA

Jens J. Thiele MD

Research Associate, Department of Dermatology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

Carl R. Thornfeldt MD

Associate Professor, Department of Dermatology, University of Oregon Health Sciences Center, Portland, Oregon and CT Derm Fruitland, Fruitland, ID, USA

Heidi A. Waldorf MD

Associate Clinical Professor, Mount Sinai School of Medicine; Director of Laser and Cosmetic Dermatology, Department of Dermatology, Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA

Charles Zerweck PhD

Senior Research Scientist, KGL Inc., Skin Study Center, Broomall, PA, USA

INTRODUÇÃO

O que são Cosmecêuticos?

Albert M. Kilgman



Eu inventei o termo cosmecêutico 25 anos atrás em uma apresentação que fiz no encontro anual da Society of Cosmetic Chemists. Para o meu espanto a resposta não foi somente negativa, mas totalmente hostil e irônica. Inconscientemente eu iniciei uma controvérsia, que continua até hoje. Escritores europeus têm sido especialmente depreciativos, alguns questionando que [o cosmecêutico] “tendo uma classificação separada, não facilita, é cientificamente inadequado e juridicamente desnecessário. Além disso, o conceito de cosmecêutico é vago e deveria ser abandonado”. Uma dermatologista europeia proeminente deprecia os cosmecêuticos como “caos cosmecêutico”.

No entanto, onde quer que repitam esse argumento, o termo foi permanentemente incluído ao vocabulário, evidentemente tendo valor pragmático suficiente para requerer um maior intercâmbio de mercadorias (Estados Unidos, Japão e Europa) e corpos legislativos para dar peso ao assunto. As tensões econômicas correntes quanto à globalização do comércio internacional forçou cada bloco a desentender-se sobre como se definem e regulam produtos tópicos. A categoria japonesa dos “quase drogas” está muito próxima do conceito original.

Gostando ou não, os cosmecêuticos vieram para ficar. Não importa qual dispositivo semântico é criado para desviar do problema sobre “o que é cosmecêutico?”. Agora existe escolha em tais sinônimos minuciosos no lugar do termo cosmecêutico. Essas alternativas incluem “dermacêuticos”, “ativos cosméticos”, “cosméticos funcionais”, tendo em comum o reconhecimento de que o produto contém ingredientes “ativos” que vão além de mera camuflagem, como o pó compacto e o batom.

Cosmecêuticos são em todo caso uma realidade, como foi evidenciado por múltiplos simpósios internacionais e seminários, uma crescente quantidade de manuais intitulados cosmecêuticos, e o uso comum do termo por “marketeiros” que perceberam que os consumidores querem produtos que sejam tanto funcionais quanto ornamentais. O mais equilibrado, prático e didático texto sobre cosmecêuticos será encontrado no esclarecedor artigo de dois excelentes dermatologistas, Vermeer e Gilcrest.

As circunstâncias históricas que me levaram a inventar o termo cosmecêutico serão resumidas a seguir. Em 1938, o Congresso aprovou o Food, Drug and Cosmetic Act que, pelo estatuto da Lei, definiu a maneira que um produto tópico deveria ser classificado. Apenas duas categorias eram reconhecidas: drogas e cosméticos. Elas ocupavam pólos opostos segundo o entendimento deles. Se a intenção do produto fosse aliviar, prevenir ou tratar a doença, estaria automaticamente colocado no grupo das drogas, requerendo ao fabricante uma demonstração da segurança e da eficácia antes da aprovação pela Food and Drug Administration. Em contraste, o produto que fosse simplesmente destinado ao embelezamento ou a melhorar a aparência seria nomeado para a categoria de cosmético e poderia ser vendido sem a necessidade de estabelecer a segurança e a eficácia antes de entrar no mercado. Entretanto, existia mais uma condição ligada à definição de um cosmético; isto é, ele não deveria ter nenhum efeito na estrutura e na função da pele. Em 1938 esse rigor pareceria razoável. Olhando 50 anos depois, isto era um oxímoro perante a realidade biológica. Durante esse tempo, métodos para o estudo do impacto de substâncias exóge-

nas na fisiologia e anatomia da pele tornaram-se extremamente sofisticados e sensíveis. Estudos experimentais demonstraram que qualquer coisa aplicada à pele iria inevitavelmente alterá-la de alguma forma. Água, a mais benigna e inocente substância por todos conhecida, proveu o mais dramático exemplo. A água quando aplicada sob oclusão na pele normal por algumas horas aumenta muito a camada córnea, promove a descamação dos corneócitos, libera a reserva de citocinas pró-inflamatórias, induz citotoxicidade às células de Langerhans e aos queratinócitos, aumenta a permeabilidade, aumenta o fluxo sanguíneo, entre outras mudanças. A água é o ingrediente básico das emulsões água-óleo, que compreendem uma classe de veículos com efeitos benéficos admirados há séculos. Seria uma idiotice burocrática chamar água de droga.

Outra substância supostamente inerte, o petrolatum, atualmente permeia o espaço intercelular entre os corneócitos, tornando-se parte da camada córnea, conseqüentemente alterando sua estrutura resultando num efeito hidratante benéfico. Uma interpretação estrita da lei de 1938 levaria ao requerimento da reclassificação de praticamente todas as substâncias tópicas como drogas, uma indesejável e desnecessária mudança, prejudicial ao desenvolvimento de novos produtos. Para reconciliar a ciência moderna com a lei obsoleta de 1938, eu pensei que seria necessário para salvar a racionalidade estabelecer uma terceira categoria, que abrangeria uma região entre drogas e cosméticos. Eu visualizei os cosmeceúticos como híbridos, intermediários entre os dois pólos. Alguns estão próximos ao que é universalmente entendido como cosmético, no sentido do embelezamento, enquanto outros estão mais próximos da categoria de drogas. Na última categoria existem produtos que contêm ingredientes "ativos", ajudam a manter a pele e podem também proteger a pele de insultos diversos. Essas distinções não são apenas acadêmicas, mas possuem implicações profundas quanto ao comércio internacional. Por exemplo, filtros solares e desodorantes são regulamentados como drogas nos Estados

Unidos, mas não na Europa, onde são classificados como cosméticos. Isso tem uma infeliz conseqüência de manter fora do mercado dos Estados Unidos um amplo espectro de filtros solares europeus, que são produtos superiores aos americanos. Alguns pacientes americanos que possuem distúrbios cutâneos com fotossensibilidade extrema, como lúpus eritematoso, recorrem à internet para comprar, do Canadá e México, filtros solares europeus mais efetivos.

Então, duas interpretações legais criaram outra controvérsia. Por exemplo, quando o FDA pensa que a propaganda alega que um cosmético cruzou a linha e tornou-se uma droga real disfarçada, ele enviará cartas de advertência para o fabricante modificar as propagandas e a estratégia de marketing. Isto confirma que não são simplesmente os ingredientes de um produto que determinam a sua condição, mas como ele está destinado a ser usado. O mesmo componente pode ser uma droga em um caso, e um cosmético em outro. Por exemplo, se a propaganda afirma que o produto melhora a aparência ele é um cosmético. Por outro lado, se o mesmo produto é anunciado como tendo efeitos antienvhecimento, ele se torna uma droga. Isso sugere que "você é o que você diz que é".

Contradições e orientações confusas são tão prevalentes, que já está em tempo de as autoridades reguladoras internacionais e para os cientistas juntos arranjar critérios e diretrizes que poderão resolver esses penosos problemas. Os cosmeceúticos vieram para ficar porque eles possuem sentido biológico e têm vantagens práticas para a interação racional entre fabricantes, reguladores e especialistas no tratamento da pele.

Referências Bibliográficas

- Kligman AM 1998 Cosmeceuticals as a third category. *Cosmetics and Toiletries* 13:33
- Vermeer BJ, Gilchrist BA 1996 Cosmeceuticals. A proposal for rational definition, evaluation and regulation. *Archive of Dermatology* 132:337

DEFININDO O CAMPO DOS COSMECÊUTICOS



A Parte 1 deste livro apresenta os elementos necessários para a compreensão do campo dos cosmecêuticos como foi definido pelo Dr. Kligman. O funcionamento desses componentes biologicamente ativos na barreira cutânea e na saúde da pele caracteriza o campo dos cosmecêuticos. A habilidade desses componentes em aumentar o funcionamento da pele depende de como são formulados, em cremes, loções etc., que podem manter a integridade do ativo, transformá-lo numa forma biologicamente ativa para a pele, alcançar o alvo em quantidade su-

ficiente para produzir um efeito, e ser adequadamente liberado do veículo transportador. Cosmecêuticos são vendidos como cosméticos, realçando a importância do marketing. Esse marketing deve ser fundamentado por testes clínicos, que também serão importantes para estabelecer a eficácia dos cosmecêuticos. O reconhecimento que existem limitações na eficácia requer que os cosmecêuticos sejam avaliados apenas pela sua habilidade em melhorar a aparência da pele, não pela sua função. Surge o desafio de definir o campo dos cosmecêuticos.

COSMECÊUTICOS E A PRÁTICA DA DERMATOLOGIA

Ellen C. Gendler



O Fenômeno dos Cosmecêuticos

Os 78 milhões de norte-americanos da época dos *baby boomers* tiveram uma posição ativa no combate aos sinais da idade. Como o grupo de mais de 45 anos começa a crescer num ritmo três vezes maior que o da população geral, produtos e serviços “antienvhecimento” proliferam, uma tendência que se espera continuar nas próximas duas décadas. Enquanto a demanda por tratamentos médicos estéticos como toxina botulínica A, preenchedores, esfoliações químicas ou *resurfacing* a laser for considerável, muitas pessoas terão preferência por uma abordagem menos invasiva. Cosmecêuticos ou produtos cosméticos promovidos como tendo componentes “biologicamente ativos” estão sendo cada vez mais usados em vez de ou como auxiliares em procedimentos médicos. O fenômeno dos cosmecêuticos teve um profundo impacto na indústria de cosméticos e na prática da dermatologia. Na medida em que o nosso envolvimento profissional nessa disputa cresce, aumentará a necessidade de uma abordagem racional e científica baseada em conhecimentos.

Marketing médico

Uma enorme quantidade de consumidores está cercada por produtos cosmecêuticos que são apresentados por diversas fontes. A interação entre o pessoal de vendas e os editoriais ou anúncio na imprensa popular é o meio preliminar de comunicação. Na televisão, os cosmecêuticos são apresentados em comerciais, em programas de beleza, noticiários, programas

de vendas pela televisão, e propagandas com mensagens longas e detalhadas. É crescente o uso de propaganda impressa, ou de editoriais patrocinados, que são essencialmente propagandas destinadas a parecer com conteúdos editoriais. A Internet é uma fonte de informação poderosa e importante. Salas de bate-papos ou fóruns voltados à saúde e aos interesses estéticos proporcionam discussões freqüentes sobre os últimos produtos para o cuidado da pele.

Em todos esses meios, os comerciantes investem em todos os aspectos científicos para promover os produtos cosmecêuticos. Enquanto o conceito de tratamentos de pele com base científica e de cosméticos medicinais não são novidades, o posicionamento terapêutico cresceu muito nos últimos anos, e esse apelo se firmou na mente dos comerciantes e consumidores. Apelos são feitos quanto à eficiência baseada em “estudos científicos” e os consumidores são levados a acreditar que os produtos estão garantidos por sólidas evidências médicas. Tais apelos raramente são distribuídos nos canais científicos, talvez pelo fato de os fabricantes estarem preocupados com a proteção de suas fórmulas, mas principalmente devido ao receio de resultados negativos. Os suportes clínicos como os representantes de laboratórios vestidos de jaleco branco, frascos e recipientes farmacêuticos, e até mesmo pastas pretas de médico, são usados para realçar a impressão de produtos formulados cientificamente.

Essa complicada situação para os consumidores bem como para os médicos é devido ao fato de muitos desses apelos terem algum embasamento científico plausível. Entretanto, a maioria dos consumidores não tem o conhecimento para julgar a veracidade das

propagandas e não pode compreender que os cosméticos, ao contrário das drogas, não têm nenhuma exigência prévia do mercado para comprovação da sua segurança ou eficácia.

O Mercado dos Cosméticos

O aumento da demanda

Os pontos-de-venda para os produtos cosmecêuticos incluem lojas de departamentos, lojas especializadas, redes de drogarias, varejistas, programas de vendas pela televisão, páginas na Internet, spas, salões de beleza e, cada vez mais, clínicas médicas. É estimado que por volta de 40% dos dermatologistas estão estocando produtos para suas clínicas, e doutores de todas as outras especialidades também estão se envolvendo.

Em 2003, o total do mercado norte-americano de produtos cosméticos foi avaliado em 45,5 bilhões de dólares, sendo 15 bilhões somente em produtos para a pele. Dentro dessa categoria, produtos antienvhecimento e filtros solares estão no topo da demanda e direcionam a indústria no geral. A Tabela 1.1 mostra uma análise adicional dos gastos por categoria. De acordo com a NPD Group, lojas de departamentos para cosmecêuticos, ou marcas de clínicas, como são às vezes mencionados, cresceram fenomenalmente 77% em 2003, relativos a 6% do total da categoria de cuidados com a pele. Um estudo feito por Freedonia Group estima que a demanda norte-americana por produtos cosmecêuticos irá ultrapassar os 5 bilhões de dólares em 2007.

Normas reguladoras e desenvolvimento de produtos

Pela perspectiva reguladora, os cosmecêuticos não existem realmente. É um termo funcional, mas não

TABELA 1.1

Gastos em produtos de beleza nos Estados Unidos, 2003

Categoria	Bilhões de dólares
Maquiagem	15,2
Tratamento de pele	15
Produtos de corpo e banho	6,4
Fragrâncias femininas	6,2
Produtos masculinos	2,6

Fonte: CosmeticIndustry.com

legal, usado para fins de marketing por produtores de cosméticos que não podem ressaltar componentes medicinais ou os benefícios de seus produtos. Atualmente, os cosmecêuticos possuem uma infinita lista de supostas substâncias ativas. (Uma lista parcial de agentes por categoria está mostrada na Tabela 1.2.) A maioria desses ingredientes não se enquadra na definição de eficácia de Kligman — prova de penetração, identificação do mecanismo de ação e evidência do valor clínico. Somando-se à demonstração de eficácia científica, a característica do produto cosmecêutico ideal incluiria imediatamente um duradouro resultado, um perfil de baixo efeito colateral, benefícios preventivos, e uma aplicação em diferentes tipos de pele incluindo textura, pigmentação e elasticidade.

A regulamentação é um dilema para fabricantes de cosméticos e previne que eles desenvolvam produtos que contenham componentes ativos verdadeiros. Apelos pela eficiência precisam ser cuidadosamente redigidos para não atrair a atenção dos reguladores. Testes clínicos caros e demorados são impossíveis de serem feitos em um mercado altamente competitivo em que a indústria deve responder rapidamente às mudanças bruscas da moda. Empresas farmacêuticas ainda não são grandes participantes na área dos cosmecêuticos já que os remédios dermatológicos por si só compreendem uma pequena área terapêutica para a indústria. No entanto, se os fabricantes de remédios realmente acreditassem que fosse possível desenvolver agentes cosméticos com enorme sucesso potencial, o parque industrial poderia mudar rapidamente.

A Melhor Prática para os Dermatologistas

Desafios e oportunidades

Cosmecêuticos são uma boa e má notícia para os dermatologistas. Muitos de nós sentimos o aumento da frustração por alguns apelos ultrajantes feitos por provedores de produtos de tratamento de pele, inclusive por nossos próprios colegas de profissão. Gastamos um tempo precioso explicando para clientes confusos o porquê de um pote de creme “antienvhecimento” de 600 dólares não ser a maior descoberta como ele alega ser, ou porque não é sempre necessário ter cinco camadas de diferentes produtos. Por sua vez, quando os pacientes usam um produto com benefícios comprovados (p. ex., tretinoína), em

TABELA 1.2

Agentes cosmecêuticos comuns por categoria

Categoria	Agente	
Vitaminas	Beta-caroteno	Retinil palmitato
	Co-enzima Q10 (ubiquinona)	Retinil propionato
	Niacinamida (nicotinamida) pantenol	Vitamina A (ácido retinóico)
	Pró-vitamina B5 (pantenol)	Vitamina B
	Retinaldeído	Vitamina B3 (niacinamida)
	Retinol	Vitamina C (ácido L-ascórbico)
	Acetato de retinil Éster de retinil	Vitamina E (alfa-tocoferol)
Vitaminas sintéticas	Adapaleno	
	Tazaroteno	
	Tretinoína	
Minerais	Cobre	
	Selênio	
	Zinco	
Antioxidantes	Ácido alfa-lipóico (ALA)	Glutathione
	Catalase	Idebenona
	Dimetilaminoetanol (DMAE)	Ubiquinona
Hidroxiácidos	Alfa-hidroxiácidos (glicólico, láctico, ácidos málicos)	Lanolina
	Beta-hidroxiácidos (ácido salicílico)	Ácido 4-oxo-retinóico
	Diidroxiaçetona	Poli-hidroxiácidos (gluconolactona, ácido lactobiónico)
	Ácido 4-hidróxi-retinóico	Ácido salicílico
Fatores de crescimento	Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Fator de crescimento de queratinócito
	Fator estimulante de colônia de granulócito	Fator de crescimento derivado de plaquetas
	Fator de crescimento de hepatócito	Fator de crescimento transformador (TGF)
	Interleucina	Fator de crescimento do endotélio vascular
Lipídios	Glicosilceramida	
	Proteínas	
Glicosaminoglicanos	Peptídios do cobre	
	Oligopeptídios (Pal-KTTKS)	
Botânicos	Pentapeptídios	
	Ácido hialurônico	
Botânicos	Alantoína	Uva
	<i>Aloe vera</i>	Chá-verde
	Aloesina	Lavanda
	Arnica	Extrato de licorice
	Uva-ursi	Maçã
	Cera de abelhas	Chá de <i>oolong</i>
	Bisabolol	Mamão
	Chá-preto	Extrato de <i>paper mulberry</i>
	Capsaicina	Romã
	Ceramidas	Picnogenol
	Camomila	Silimarina
	Cinamato	Soja
	Curcumina	Erva-de-são-joão
	Equinácea	Óleo de melaleuca
	Alho	Chá-branco
	Genisteína	Salgueiro-branco
	<i>Ginseng</i>	Avelã
	<i>Ginkgo biloba</i>	
	Acilceramida	Petrolatum
	Colesterol	PCA de sódio
Ácido linoléico	Esqualeno	

Continua

TABELA 1.2

Agentes cosmecêuticos comuns por categoria — cont.

Categoria	Agente	
Agentes despigmentantes	Ácido azeláico	
	Hidroquinona	
	Ácido kójico	
Filtros solares	Antralinato	Padimato O
	Padimato A	Ácido <i>p</i> -aminobenzóico

conformidade com outros métodos de manutenção e prevenção ocorre melhor.

Enquanto novos agentes em desenvolvimento são excitantes, nossa preocupação imediata é de ajudar os pacientes a escolherem o melhor produto disponível hoje. Para este fim, educação e comunicação são mais importantes do que nunca, o que levou ao desenvolvimento deste texto de referência em cosmecêuticos.

Educação e adesão do paciente

Quando se usam cosmecêuticos como parte de uma prática dermatológica, é importante manter o profissionalismo de um médico. Casos críticos que precisam ser considerados incluem:

- 1. Gerenciar as expectativas do paciente é importante.** Explicar bem o tipo de melhora que realmente pode ser conseguida bem como qualquer efeito colateral em potencial. Instruir o paciente na forma correta de aplicação, alertando sobre a tendência comum de excesso de uso. Sempre lembrar ao paciente que um produto que pode ser seguro e eficaz nas doses certas, pode provocar coágulos nos poros, vermelhidão, ou irritação se usado de forma inapropriada. Sempre aproveitar a oportunidade para enfatizar a importância da prevenção, e encorajar o acompanhamento regular para monitorar o progresso.
- 2. Evitar a recomendação de qualquer coisa que possa prejudicar a objetividade.** Quando incomodado com as recomendações entusiasmadas dos comerciais, rebata claramente tais mensagens com contestações diretas. Se você sentir que não tem o tempo para discutir todos os pontos do caso com seus pacientes, tente fornecer informativos ou sugerir leituras para que seus pacientes possam aprender mais por conta própria.

- 3. Oriente seus pacientes em como incorporar os cosmecêuticos em seus cuidados de pele diários.** Sempre que possível, considere a habilidade do seu paciente em manter o programa com uma óptica prática bem como econômica. A maioria dos pacientes vai rapidamente perder a paciência com caros e complexos procedimentos que não dão os prometidos resultados e os médicos perdem a credibilidade recomendando tais produtos.
- 4. Mantenha-se cauteloso sobre as reações relatadas com os novos agentes, incluindo os que apresentam componentes botânicos e naturais.** Complementando a literatura médica, a listagem de perigosos componentes da Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association's Cosmetic Ingredient Review é uma boa fonte de informação (<http://www.cir-safety.org/>). O maior risco para o paciente pode ser o gasto do seu dinheiro — não uma situação que ponha em risco a sua vida, mas que mesmo assim deve ser evitado a todo custo. Pacientes desencorajados podem desistir de retornar às consultas, tornando, assim, muito mais difícil o julgamento do resultado geral.

Distribuição dos produtos

Existem muitos debates sobre a adequação de se vender produtos no consultório. Dermatologistas sempre misturaram produtos medicinais, e isto é considerado um aspecto valioso da prática médica. Dispensar os produtos cosméticos, apesar de possíveis conflitos de interesses, pode dar aos pacientes um serviço melhor. Se o produto for vendido em consultórios médicos, é importante ter cuidado com as barreiras éticas. A American Academy of Dermatology desenvolveu e distribuiu diretrizes com produtos que são vendidos com ou sem prescrição (resumo no Quadro 1.1), definindo o padrão para os produtos cosmecêuticos vendidos em consultórios.

QUADRO 1.1

Diretrizes para Produtos que São Vendidos com ou sem Prescrição Fornecidas pela American Academy of Dermatology

- NÃO coloque os seus próprios interesses financeiros acima do bem-estar dos pacientes.
- NÃO superfature os produtos.
- NÃO crie uma atmosfera de venda coercitiva.
- NÃO venda produtos que prometam benefícios sem validade.
- NÃO descreva um produto como “fórmula especial” não encontrada em outro produto, se isto não for o caso.
- FAÇA a lista de componentes de forma clara, incluindo os nomes genéricos das drogas.
- AVISE o paciente sobre opções alternativas de compra, se o produto estiver disponível em outro lugar.
- PROVIDENCIE prescrições que permitam ao paciente obter o produto fora do consultório caso ele assim o decida.

Resumo

Uma aparência jovem e saudável é importante na sociedade moderna. Conseqüentemente, muitas pessoas sentem a ansiedade sobre os visíveis sinais da idade e buscam conselhos dermatológicos. Como dermatologistas, entendemos que a preservação da saúde e o aspecto da pele é um grande fator de felicidade e bem-estar dos nossos pacientes. Porém, temos um exclusivo e importante papel no aumento do uso dos cosméticos e devemos abordar esse fenômeno coletivo como uma profissão e em nossa interação diária com os pacientes. Este texto fornece o material

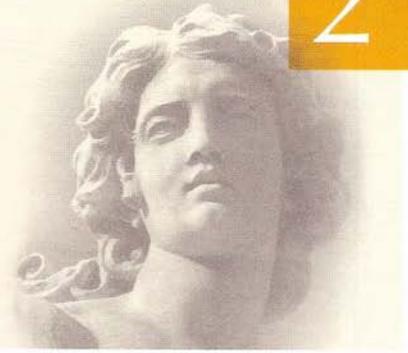
necessário para ganhar o melhor conhecimento dos cosméticos e suas funções na dermatologia.

Leituras Sugeridas

- American Academy of Dermatology 1999 Position Statement on Dispensing. September 26, 1999. American Academy of Dermatology, Schaumburg, Illinois.
- Farris PK 2000 Office dispensing: a responsible approach. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 19: 195–100
- Kligman A 2000 A dermatologist looks to the future: promises and problems. *Dermatologic Clinics* 18:699–709
- Kligman D 2000 Cosmeceuticals. *Dermatologic Clinics* 18: 609–615
- Lamberg L 2001 ‘Treatment’ cosmetics: hype or help? *Journal of the American Medical Association* 279: 1595–1596
- Millikan LE 2001 Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. *Clinics in Dermatology* 19: 371–374
- Moore A 2002 The biochemistry of beauty. The science and pseudo-science of beautiful skin. *EMBO Reports* 3:714–717
- Ogbogu P, Fleischer AB, Brodell RT, et al 2001 Physicians’ and patients’ perspectives on office-based dispensing: the central role of the physician–patient relationship. *Archives of Dermatology* 137:151–154
- Pearson H 2003 Drug discovery; in the eye of the beholder. *Nature* August 28 424:990–991
- Sadick N 2003 Cosmeceuticals: their role in dermatology practice. *Journal of Drugs in Dermatology* 2:529–537

COSMECÊUTICOS: FUNÇÃO E A BARREIRA CUTÂNEA

Anthony W. Johnson



Introdução

A maioria das pesquisas feitas para identificar as atividades e os mecanismos dos ativos propostos como cosmecêuticos para a pele é feita *in vitro*. O que acontece quando esses ativos são aplicados na pele *in vivo*, levando-se em consideração que a pele evoluiu no sentido de impedir a entrada de materiais exógenos no corpo, sejam químicos sejam microorganismos? Na cosmetologia, assim como na medicina, a penetração de ativos através da barreira cutânea é um grande desafio e em geral limita muito a utilidade fisiológica das substâncias topicamente aplicadas. Considere quão poucas drogas transdérmicas existem após 30 anos de intensas pesquisas pela indústria farmacêutica. É a estrutura e a renovação diária do estrato córneo que permitem que a pele seja uma barreira consideravelmente efetiva durante toda a vida.

A Estrutura e Função do Estrato Córneo

O estrato córneo tem uma estrutura simples de células em formato de panqueca empilhadas em camadas com uma fina cobertura de gordura entre as camadas (Fig. 2.1). Os conhecimentos biológicos dessa estrutura, elaborados principalmente nos últimos 20 anos, revelam uma série de processos inter-relacionados que começa com uma célula se dividindo na camada basal da epiderme viva e se completa com a descamação da superfície cutânea 4-6 semanas depois. O processo de mudança e maturação durante essa jornada parece complexo, mas se reduz a quatro processos básicos (Fig. 2.2). As principais características desses

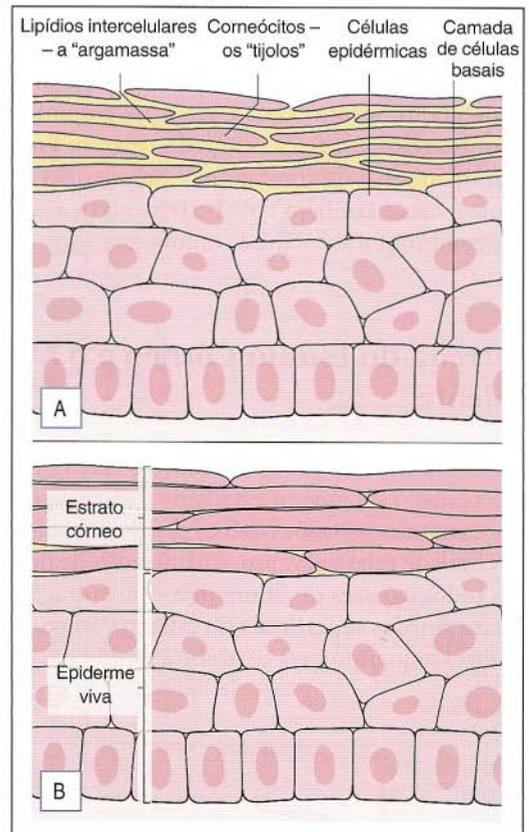


Fig. 2.1 O estrato córneo está sobre as camadas epidérmicas vivas: (A) uma representação típica de tijolos e argamassa que não reflete as proporções relativas das células da pele e (B) uma representação verdadeira da estrutura do estrato córneo com corneócitos intimamente opostos e fortemente interligados e lipídios intercelulares. O comprimento do corneócito é 50-100 vezes maior que a espessura

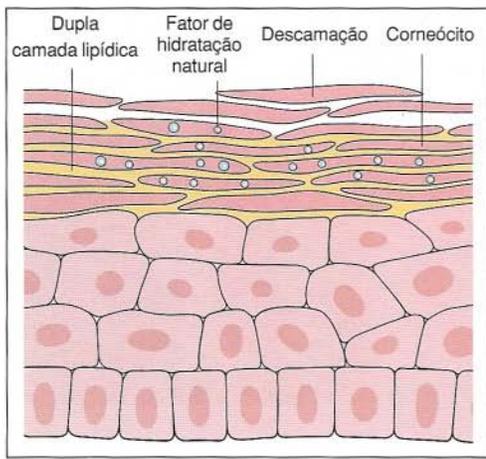


Fig. 2.2 Os quatro processos-chave para formação e funcionamento do estrato córneo

quatro processos estão resumidas na Tabela 2.1. Quando todos os quatro processos estão funcionando otimamente, o estrato córneo não é apenas uma excelente barreira contra a umidade relativa (sem a qual os mamíferos desidratariam e pereceriam rapidamente), mas é também uma barreira efetiva contra microorganismos e substâncias químicas.

A Barreira do Estrato Córneo e o Meio Ambiente

Embora seja uma barreira excelente e resistente, o estrato córneo está em um estado de disfunção mínima por causa das agressões diárias do meio ambiente. Baixa umidade relativa, vento, sol e agentes de limpeza, são todos capazes de diminuir a concentração de água nas camadas superficiais do estrato córneo abaixo do nível requerido para permitir a função das enzi-

mas descamativas. O resultado é uma pele seca. Na verdade, o que nós sentimos como a pele seca não é simplesmente uma pele desidratada, mas uma pele disfuncional, onde existe um acúmulo de corneócitos aderidos à superfície cutânea (Fig. 2.3). A pele se torna áspera; sem brilho, pois a luz se dispersa na superfície irregular; pálida, pois a coloração rosada da microcirculação está obscurecida; pode apresentar descamação visível e é suscetível à irritação. Essas são as conseqüências de uma pequena desidratação na superfície cutânea!

A água também é importante para manter a elasticidade do estrato córneo. Sem ela a pele se torna endurecida e podem surgir rachaduras em regiões sujeitas a forças de distensão (p. ex., nas juntas). A radiação UV, que está mais associada à queimadura solar a curto prazo e ao fotoenvelhecimento a longo prazo, também pode lesar o estrato córneo e em particular interromper o processo de hidratação natural da pele. Uma dose de UV tão pequena quanto uma DEM (dose eritematosa mínima) é suficiente para interromper a quebra enzimática da filagrina em aminoácidos de FHM (fator de hidratação natural).

As variações da pele e da barreira do estrato córneo

Cientistas cosméticos, assim como dermatologistas, estão a par de que a estrutura normal da pele e a sua função, como descrita nos livros-texto, raramente são encontradas no mundo real. Uma medida da grande variação de tipos e condições da pele humana é um número surpreendente de classificações que vem sendo desenvolvida para descrever a pele normal. A pele do consumidor é classificada como normal, seca, oleosa ou mista. A grande variação na sensibilidade da pele à luz solar é capturada nos seis fototipos da classificação de fotossensibilidade de Fitzpatrick. Recentemente a pele sensível surgiu como um

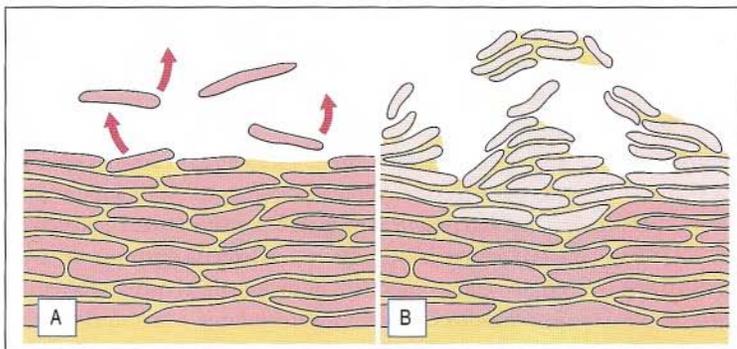


Fig. 2.3 (A) Estrato córneo completamente hidratado na superfície da pele com descamação e desprendimento dos corneócitos desgastados. (B) Estrato córneo com hidratação reduzida nas camadas superficiais levando à descamação incompleta e à formação de células aderidas à superfície da pele (ressecamento cutâneo)

TABELA 2.1**Os quatro processos-chave de formação e funcionamento do estrato córneo**

Processos-chave	Características principais	Função significativa	Esquemática
<p>Processo do corneócito Corneócitos são células do estrato córneo — estruturas protéicas ligadas por um envoltório cornificado e fator de hidratação natural (FHN)</p>	<p>Queratinócitos (QCs) formados por divisão celular na camada basal da epiderme migram para cima. Quando chegam no estrato córneo (EC) se transformam em células achatadas protéicas anucleadas (corneócitos). Os corneócitos (CTs) continuam sua migração para cima e amadurecem formando extensas interconexões de suas membranas celulares para produzir um envoltório externo altamente resistente e insolúvel. CTs são mantidos juntos por múltiplas ligações protéicas chamadas de corneodesmosomas. Uma camada lipídica covalentemente ligada na superfície externa dos CTs fornece o modelo correto de organização para a estrutura lipídica lamelar dos lipídios intercelulares</p>	<p>Os corneócitos formam a estrutura da barreira do estrato córneo — os “tijolos” na analogia estrutural de “tijolos e argamassa”. Ela resiste a agressões físicas. Eles formam uma barreira física para perda hídrica e entrada de agentes químicos e microorganismos. Os corneócitos hidratados dão elasticidade ao EC</p>	<p>Corneodesmosomas Corneócito</p> <p>Queratinócitos</p> <p>Camada basal</p>
<p>Processo lipídico do estrato córneo Formação da matriz lipídica do estrato córneo</p>	<p>Lipídios especializados ocupam o espaço intercelular do espaço córneo. Eles são produzidos no interior dos QCs e descarregados na base do estrato córneo, na medida em que os QCs se transformam em corneócitos. Há três grandes classes de lipídios, ácidos graxos, ceramidas e colesterol, que se arranjam espontaneamente em várias duplas camadas (estrutura lamelar). Também chamados de lipídios da barreira do estrato córneo</p>	<p>As duplas camadas lipídicas do estrato córneo são a barreira hidratante do EC. A barreira lipídica previne a penetração de muitas classes de agentes químicos. Entretanto, a maior parte dos materiais que penetram no estrato córneo o faz através das regiões hidrofóbicas e hidrofílicas das duplas camadas lipídicas</p>	<p>Duplas camadas lipídicas da barreira</p> <p>Lipídios bipolares armazenados nos corpos lamelares dos queratinócitos</p>

TABELA 2.1

Os quatro processos-chave de formação e funcionamento do estrato córneo — cont.

Processos-chave	Características principais	Função significante	Esquematisação
<p>Processo do FHN O fator de hidratação natural ocorre dentro de corneócitos – na matriz protéica</p>	<p>Uma mistura de moléculas higroscópicas de baixo PM que residem na estrutura do corneócito e permite que os CTs se mantenham hidratado. O FHN é aproximadamente 50:50 aminoácidos: sais incluindo ácido láctico e uréia. Os aminoácidos são primariamente derivados da proteína filagrina formada como um precursor protéico nos QTs e subseqüentemente processada em aminoácidos nos CTs</p>	<p>O FHN é o mecanismo natural da pele para manter o estrato córneo hidratado. A conversão da filagrina para aminoácidos constituintes é controlada pela atividade da água no EC. Se a umidade externa está baixa, FHN é produzido mais baixo no estrato córneo do que se a umidade estiver alta</p>	<p>Filagrina degradada a aminoácidos do FHN</p> <p>Corneócitos contendo filagrina (proteína)</p> <p>Profilagrina armazenada no grânulo de queratohialina do queratinócito</p>
<p>Processo de descamação Descolamento e descamação de corneócitos gastos da superfície da pele</p>	<p>Descamação é o processo de degradação enzimática das ligações protéicas (corneodesmossomas) que ligam os CTs uns aos outros. Enzimas hidrolíticas que degradam corneodesmossomas requerem alta atividade de água e não funcionam se a superfície do EC está seca – levando ao acúmulo de CTs na superfície da pele e aos sintomas bem conhecidos da pele seca</p>	<p>Liberação ordenada dos CTs gastos na superfície da pele é necessária para a pele estar suave e parecer atraente. Se a descamação é inibida (p. ex. pela secura da pele) CTs se acumulam na superfície da pele e ocorrem os sinais de pele seca</p>	<p>Corneócitos descamando</p> <p>Degradando os desmossomas</p> <p>Desmossomas intactos</p>

outro eixo de variação que aparentemente atravessa outras categorias e reflete a tranquilidade ou, ao contrário, com a qual a pele reage negativamente a produtos ou agressões do meio ambiente. A escala de quatro pontos de Glogau do fotoenvelhecimento cutâneo é outra classificação da condição cutânea encontrada na prática. Somadas ou superpostas, essas variações são aquelas devidas a idade, sexo, estado hormonal, estilo de vida e meio ambiente. Está claro que a pele normal varia consideravelmente de tipo, condição e funcionamento.

Ao lado das variações clínicas da pele, pesquisas com consumidores revelam uma grande variedade de hábitos e atitudes de consumo voltadas para a pele e seus cuidados. Existem muitas oportunidades para produtos cosméticos e cosmeceuticos impactarem e melhorarem a pele do consumidor comum. Enquanto a maioria das variações da pele normal descritas anteriormente é amplamente reconhecida, sabe-se menos sobre as diferenças na efetividade da barreira cutânea associadas à maioria dessas diferentes categorias. Isso significa que cosmeceuticos específicos ostensivamente direcionados para o mesmo benefício final serão mais indicados e efetivos para alguns consumidores do que para outros.

O Estrato Córneo como um Alvo para os Cosmeceuticos

Embora a hidratação não seja o efeito mais importante de produtos para os cuidados da pele, ela é um benefício alcançado com grande certeza e máxima extensão. Um hidratante efetivo contém um bom umectante, como o glicerol, para reter água no estrato córneo, e emolientes lipídicos que selam a mistura e previnem a retirada do umectante quando a pele entra em contato com a água. Os hidratantes revertem os efeitos negativos da *secura* deixando a pele macia e suave, com uma aparência natural de brilho saudável. A hidratação restaura a elasticidade do estrato córneo, tornando a pele mais firme e mais vibrante. A pele parece melhor, mais saudável e rejuvenescida. Tudo isso por usar um bom hidratante!

Efeitos além do estrato córneo

Hidratantes cosméticos têm um efeito profundo na qualidade da pele, promovendo a capacidade de reter a hidratação necessária para manter a atividade ótima da função do estrato córneo. Para fazer isso os hidra-

tantes precisam penetrar apenas nas camadas superficiais do estrato córneo.

Para exercer efeitos nas camadas vivas mais profundas da pele, é necessário que os cosmeceuticos penetrem na barreira do estrato córneo e alcancem o tecido-alvo numa concentração suficiente para serem efetivos. Penetrar a barreira não é fácil. Penetrar em uma taxa suficiente para alcançar uma concentração efetiva no local-alvo abaixo do estrato córneo é ainda mais difícil.

Antes de considerarmos como os cosmeceuticos podem impactar na pele em nível mais profundo, é importante compreendermos que a pele tem uma grande capacidade de rejuvenescimento por si mesma. Em vários estudos controlados por placebo a formulação com placebo produz um benefício relativo significativo em relação ao basal, e com frequência não muito menor do que aquele visto com a formulação do ativo. Parece que as formulações com placebo que não têm ativos podem exercer seus efeitos e benefícios abaixo do estrato córneo. Por que isto ocorre?

Rejuvenescimento Natural da Pele

Como já indicado e confirmado por muitos estudos na literatura, a pele tem uma capacidade extraordinária de reparar e compensar as agressões causadas pelo meio ambiente. A cicatrização de uma ferida após um ferimento não é considerada como rejuvenescimento. No entanto, a maior parte das técnicas de rejuvenescimento da pele utilizadas em dermatologia cosmética, como *peelings* químicos, terapias ablativas com laser e dermoabrasão, envolve um ferimento controlado da “pele ruim”, com a expectativa de que o processo de cicatrização de feridas substituirá a pele lesionada por uma pele nova, que tenha melhor aparência e funcione melhor. Os mecanismos biológicos envolvidos são simples conceitualmente, embora complexos em detalhes. O ferimento da pele mata algumas células e lesa outras. Uma série de mensageiros químicos (citocinas) que são liberados ativa e recruta células reparadoras (imunes, inflamatórias, hematopoéticas) para a área lesada. Células fagocitárias removem os debris e células remodeladoras do tecido reconstróem a estrutura.

O mesmo processo de lesão e reparo, degradação e síntese, acontece em nível molecular na pele. O trabalho pioneiro do grupo de John Vorhees, de Michigan, revela que o fotoenvelhecimento induzido pelos raios UV solares reflete um equilíbrio entre a degradação e a reconstrução tissular em nível da genética molecular. A luz UV promove a indução de genes pa-

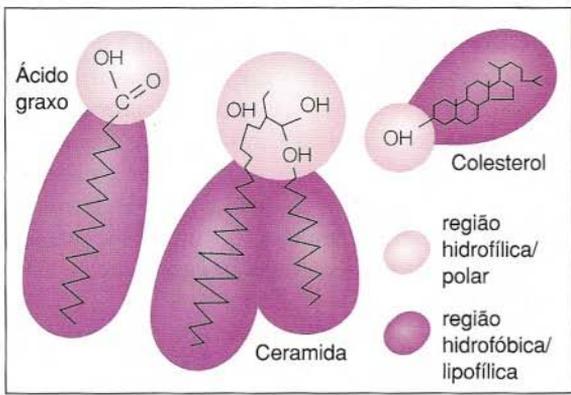


Fig. 2.4 Três classes de lipídios polares, ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol, são os principais constituintes da matriz lipídica do estrato córneo

ra as reações bioquímicas, que degradam o colágeno e inibem as interações moleculares, levando ao reparo e à substituição. Simplesmente por reduzir a exposição aos raios UV ocorre não apenas menos dano, mas também um aumento na síntese de colágeno. Assim, é possível induzir mudanças positivas na derme sem ter que usar um produto, sem mencionar um produto com um ativo. A hidratação também tem benefícios abaixo da barreira. Se o estrato córneo da pele não sofre qualquer perturbação por meio de secura ou disfunção, ocorrem menos sinais de estresse para as camadas vivas da pele, deixando-as livres para se concentrar no reparo e remodelação da derme.

A Barreira é um Desafio para os Cosmecêuticos

É raro pele normal ser inteiramente normal em função de uma bateria diária de agressões do meio am-

biente, que vão desde a exposição inevitável a surfactantes durante a limpeza diária, à exposição solar aos raios UV, que é perfeitamente evitável. Defeitos menores se acumulam com o tempo e produzem uma notável deterioração da aparência e função cutânea. Para tratar dessas questões, os produtos cosmecêuticos têm de alguma forma, penetrar a barreira do estrato córneo.

A análise da Figura 2.1B sugere que uma via pelos corneócitos conectados é o caminho mais direto através da barreira do estrato córneo. No entanto, a membrana externa do corneócito, o envoltório cornificado, é tão intensamente ligada e insolúvel que poucas substâncias são capazes de penetrá-la. Atualmente é aceito que a maioria das substâncias que cruzam a barreira do estrato córneo o faz tomando um caminho tortuoso através da matriz lipídica entre os corneócitos. Existem três tipos de lipídios no estrato córneo, ácidos graxos, ceramidas e colesterol (Fig. 2.4). Estes são lipídios bipolares que se arranjam espontaneamente em várias duplas camadas ao redor e entre os corneócitos (Fig. 2.5). Eles criam uma barreira formidável para a água e muitas substâncias químicas. Extensas pesquisas foram realizadas com o intuito de encontrar métodos para aumentar a penetração dos ativos através do estrato córneo. Várias substâncias que melhoram a penetração foram desenvolvidas e funcionam interrompendo temporariamente as estruturas da dupla camada lipídica do estrato córneo, para permitir mais facilmente a passagem de moléculas ativas. No entanto, as substâncias facilitadoras da penetração, mais efetivas, são em geral indesejáveis para uso em cosmecêuticos, pois elas tendem a ser irritantes nas concentrações requeridas para melhorar a penetração.

O desafio de fornecer ativos, além da barreira do estrato córneo, estimulou inúmeras linhas novas de pesquisa. Estas incluem o *screening* amplo para identificar Combinações de Substâncias Facilitadoras de

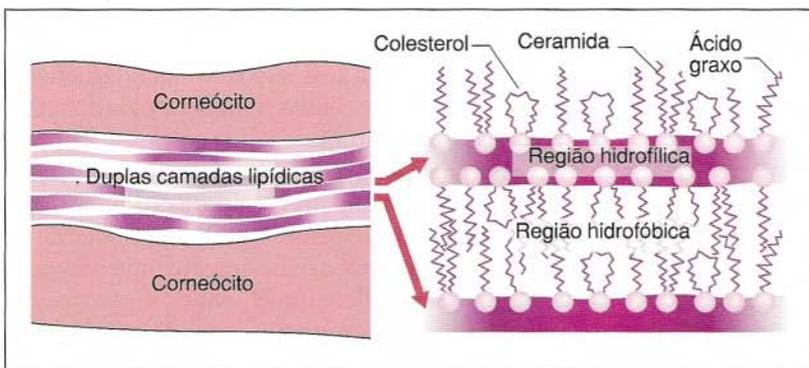


Fig. 2.5 A matriz lipídica do estrato córneo tem uma organização em dupla camada múltipla formada pelo alinhamento espontâneo de regiões polares e não polares das moléculas de ceramida, colesterol e ácidos graxos

Penetração (CSFP), o desenvolvimento de novas técnicas, como microagulhas, e arranjos de eletrodos controlados por microchips, e a reavaliação de técnicas mais antigas, como a iontoforese e a sonoforese.

Leituras Sugeridas

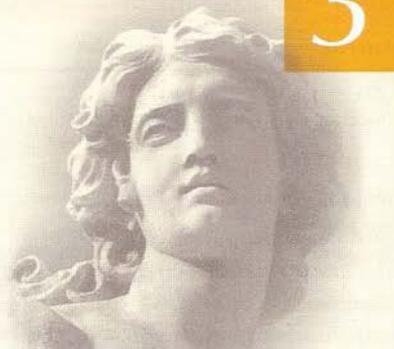
- Barry BW 2004 Breaching the skin's barrier to drugs. *Nature Biotechnology* 22 165–167
- Bos JD, Meinardi MM 2000 The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Experimental Dermatology* 9:165–169
- Coderch L, De Pera M, Fonollosa J, De La Maza A, Parra J 2002 Efficacy of stratum corneum lipid supplementation on human skin. *Contact Dermatitis* 47:139–146
- Current Stratum Corneum Research 2004 Optimizing barrier function through fundamental skin care. *Dermatological Therapy* 17:1–68 [a full issue of the journal (9 papers) dedicated to the biology of the stratum corneum barrier and the impact of cleansing and moisturizing products]
- Forster T (ed) 2002 *Cosmetic lipids and the skin barrier*. Marcel Dekker, New York
- Kanikkannan N, Kandimalla K, Lamba SS, Singh M 2000 Structure–activity relationship of chemical penetra-

tion enhancers in transdermal drug delivery. *Current Medicinal Chemistry* 7:593–608

- Karande P, Jain A, Mitragotri S 2004 Discovery of transdermal penetration enhancers by high-throughput screening. *Nature Biotechnology* 22:192–197
- Leyden JJ, Rawlings AV (eds) 2002 *Skin moisturization*. Marcel Dekker, New York
- Loden M, Maibach HI (eds) 2000 *Dry skin and moisturizers: chemistry and function*. CRC Press, Boca Raton
- McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR 2000 Microfabricated microneedles for gene and drug delivery. *Annual Review of Biomedical Engineering* 2:289–313
- Mitragotri S 2001 Effect of bilayer disruption on transdermal transport of low molecular weight hydrophobic solutes. *Pharmacological Research* 18:1018–1025
- Morgan CJ, Renwick AG, Friedmann PS 2003 The role of stratum corneum and dermal microvascular perfusion in penetration and tissue levels of water-soluble drugs investigated by microdialysis. *British Journal of Dermatology* 148:434–443
- Smith EW, Maibach HI (eds) 1995 *Percutaneous penetration enhancers*. CRC Press, Boca Raton
- Tamarkin D 2004 Using iontophoresis to enhance cosmetics delivery. *Cosmetics and Toiletries* 119:63–74

CONSIDERAÇÕES SOBRE A FORMULAÇÃO DOS COSMECÊUTICOS

Kenneth Klein



Introdução

A formulação de produtos cosmecêuticos apresenta aos químicos de cosméticos uma gama de oportunidades normalmente não encontradas. Por definição, espera-se que um cosmético tenha um efeito tópico de curta duração. Ele não pretende tratar “doença” alguma ou ter algum efeito sistêmico. Com isto em mente, os químicos de cosméticos não medem esforços para garantir que os produtos desenvolvidos por eles sejam formulados para minimizar a penetração cutânea de quaisquer ingredientes que estejam presentes na sua fórmula. Eles agora precisam repensar essa estratégia à luz do desenvolvimento dos ativos cosmecêuticos.

Veículos

A parte mais importante de qualquer cosmecêutico é o veículo que transporta o ativo para a pele. O veículo pode aumentar a eficácia do ativo, tornar o ativo completamente inativo, aumentar a barreira cutânea ou induzir dermatite alérgica de contato. Esta seção do capítulo revisa os tipos importantes de veículos atualmente no mercado dos cosmecêuticos.

Emulsões

Emulsões de óleo em água

Enquanto existem muitos veículos dentre os quais escolher, as emulsões são de longe a forma mais po-

pular de transferência (Fig. 3.1). A maioria das emulsões consiste em gotas, que formam a fase interna ou dispersa, distribuídas uniformemente em uma fase contínua. Em geral, a fase dispersa é composta de óleo ou ingredientes solúveis em óleo e a fase contínua é composta de água ou de ingredientes solúveis em água. Isso é considerado uma emulsão óleo em água. Uma vez que os ingredientes solúveis em água e os solúveis em óleo não se misturam, um emulsificador é incorporado para reduzir a tensão de interface entre a fase oleosa e a fase aquosa adsorvendo o limite óleo/água, agindo assim como uma barreira de aderência. A Tabela 3.1 mostra os componentes típicos de uma emulsão óleo em água. Mesmo estando o ativo cosmecêutico dissolvido na emulsão, a emulsão é uma parte muito importante da formulação. O ativo pode ser colocado entre os ingredientes solúveis em água ou entre os solúveis em óleo.

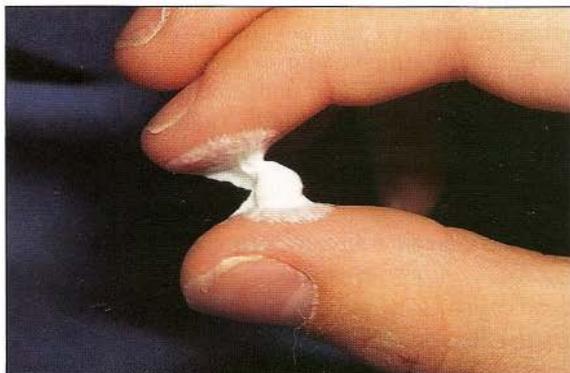


Fig. 3.1 A aparência física de uma emulsão óleo em água

TABELA 3.1

Componentes de uma emulsão óleo em água

Material	Exemplos	%	Função
Água		60-95	Dilúente
Umectante	Propilenoglicol, glicerina, butilenoglicol, sorbitol, hexilenoglicol	2-5	Melhora a estabilidade, afeta a textura da pele, solubiliza os conservantes e os "ativos"
Emolientes (solúveis em água)	PEG/PPG dimeticona, PEG-7 gliceril cocoato	1-2	Melhora a textura cutânea, diminui a textura pegajosa
Espessantes	Carbômero, resina xantan, celulose modificada, resina guar	0,2-1,0	Melhora a estabilidade, modifica a textura cutânea, suspende o agente Conservante
Conservantes	Metilparabeno (e seus análogos), quaternário-15, fenoxietanol, álcool benzil, DMDM hidantoína	0,1-1,0	Conservante
Emulsificantes (primários e secundários)	TEA/estearato, lauril-23, estearil-21, glicerilestearato (e) PEG-100 estearato	2,0-5,0	Estabiliza a emulsão
Emolientes (solúveis em óleo)	Óleo mineral, etil-hexil palmitato, isopropil miristato, álcool isocetil	5-15	Melhora a textura cutânea, pode solubilizar os "ativos"
Silicone	Ciclopentasiloxano, dimeticona	2-5	Diminui o branqueamento cutâneo (ensaboamento), melhora a textura cutânea, solubiliza os "ativos"
Ceras	Ceras microcristalinas, álcool cetil, parafina, candelila, polietileno	1-3	Afeta a textura cutânea
Cor	Azul 1, amarelo 5, etc.	Quanto necessário	Desejo do consumidor
Fragrância	Fragrância	0,15-0,5	Desejo do consumidor
Álcool	Álcool	0,0-20,0	Diminui a textura pegajosa, proporciona efeito refrescante, pode solubilizar "ativos"

Emulsões água em óleo

As emulsões água em óleo consistem em uma fase aquosa, que é a fase interna/dispersa, misturada com óleo, que é a fase contínua. Esse tipo de emulsão é mais difícil de ser preparado e estabilizado, pois é baseado em emulsificadores totalmente não-iônicos. No entanto, avanços recentes na química do silicone e na química do polímero permitiram a preparação de excelentes emulsões água em óleo (a/o). Um benefício real do veículo dessas emulsões é que ele se espalha facilmente na pele lipofílica e forma um filme bastante resistente à lavagem com água. É assim que os cosmecêuticos hidratantes resistentes à água são criados. Além disso, se o "ativo" cosmecêutico é solúvel em óleo, a emulsão a/o garantirá que ele vai estar uniformemente depositado na superfície cutânea garantindo o máximo nível de eficácia. Como os emulsificadores usados para essas emulsões são lipofílicos, significando compatibilidade com óleo, eles não desestabilizam a dupla camada lipídica e assim não lesionarão a barreira cutânea.

Emulsões estabilizadas em cristal líquido

As emulsões estabilizadas em cristal líquido se tornaram muito populares nos últimos anos devido à sua

suavidade intrínseca. Além disso, eles podem ser usados para transportar efetivamente os "ativos", os quais podem ficar presos entre as duplas camadas emulsificadoras. As emulsões são usadas para minimizar a irritação cutânea.

Emulsões múltiplas

As emulsões múltiplas nunca ganharam muita popularidade. Isto é devido à dificuldade em prepará-las e a questões de estabilidade significativas, mais evidentes em temperaturas elevadas (45°C e mais altas). Várias emulsões são formadas criando-se uma emulsão água em óleo e então usando a fase oleosa para formar uma segunda emulsão óleo em água. A emulsão resultante é caracterizada como aquosa numa emulsão óleo em água. Se colocarmos um "ativo" na fase aquosa da pré-emulsão água em óleo e então fizermos uma emulsão aquosa em óleo em água, um cosmecêutico de liberação controlada pode ser criado. É essa cinética e taxa de migração do ativo de uma fase para a outra que permite a liberação controlada da emulsão a ser criada. É assim que alguns ativos podem ser direcionados para alcançar partes específicas da pele em concentrações específicas.

Considerações sobre a tecnologia da emulsão cosmeceútica

Vários aspectos devem ser considerados quando desenvolvemos uma emulsão que contém um material cosmeceútico para garantir que ele não seja inativado e perca sua funcionalidade.

pH

O pH da maioria das emulsões está ligeiramente acima de 7,0, mas eles podem ser preparados em valores de pH tão baixos quanto 3,5. Os níveis de pH muito altos ou muito baixos, o que significa muito ácido ou muito básico, não são compatíveis com a cobertura ácida neutra do pH da pele de 5,2–5,4.

Temperatura

As emulsões são preparadas a 75°C e desenvolvidas para funcionar otimamente na temperatura ambiente.

Tamanho da partícula

Os cosmeceúticos devem ser misturados apropriadamente para garantir o tamanho adequado das gotas na emulsão. Enquanto a maioria das emulsões é feita usando um baixo ponto de corte da mistura, é muito comum submetê-las a um ponto de corte final alto para garantir que o tamanho da partícula seja pequeno, algo entre 2 e 5 microns.

Considerações sobre os eletrólitos

Como regra geral os eletrólitos não são incorporados em emulsões, uma vez que em geral têm um efeito negativo na estabilidade da emulsão. Isso significa que todos os materiais usados para preparar o cosmeceútico devem ser puros e livres de contaminantes de eletrólitos. Isso inclui a água da qual o cosmeceútico é manufaturado. No entanto, existem inúmeras condições nas quais os eletrólitos podem ter um efeito benéfico na estabilização da emulsão. Isso ocorre em emulsões água em óleo, nas quais o emulsificador tem uma carga catiônica positiva. Se o ativo cosmeceútico é afetado pela presença de eletrólitos, eles devem ser eliminados para evitar que a emulsão se

torne instável. Ocasionalmente o cosmeceútico pode ser a fonte de eletrólitos que pode desestabilizar a emulsão.

Considerações sobre os ingredientes com cargas elétricas

As emulsões freqüentemente usam emulsificadores que são não carregados ou não-iônicos. Nessa situação, o formulador não deve se preocupar com a inativação do ativo cosmeceútico. No entanto, emulsificadores aniônicos negativamente carregados também são muito empregados. Os mais típicos são os emulsificadores à base de “sabão”, como a trietanolamina, que é adicionada ao ácido esteárico para formar TEA-estearato. Outros emulsificadores aniônicos incluem sulfatos, outros carboxilatos e fosfatos. Ocasionalmente, formuladores usam emulsificadores que tenham uma carga positiva catiônica líquida. Essas emulsões são essenciais para a pele, podem ser muito suaves, e são quase autopreservantes. No entanto, se o ativo cosmeceútico é aniônico, pode ocorrer uma reação que desestabilize a emulsão e não permita a liberação do ativo para a pele. Enquanto as considerações sobre carga podem ser complexas, essa discussão inicial serve para apontar as dificuldades nas formulações de ingrediente de carga própria.

Considerações de preservação

Deve-se tomar muito cuidado para garantir que a emulsão esteja preservada adequadamente. Como regra geral o conservante deve ser solúvel na fase aquosa. Durante a manufatura do produto deve-se tomar muito cuidado para garantir que o conservante não seja superaquecido, o que diminuiria a sua atuação. Muitos conservantes liberam formaldeído, por isso é importante que nos certifiquemos de que o ativo cosmeceútico não reaja com o formaldeído. Além disso, se o ativo cosmeceútico contém uma amina primária ou secundária, ela vai reagir com o formaldeído e formar uma base Schiff, a qual diminui a performance do conservante, diminui a performance do ativo cosmeceútico e descolore o produto final. Produtos manufaturados com resinas, espessantes ou extratos naturais requerem o uso de sistema de conservante mais forte. A preservação do produto é uma ciência delicada. Muitos produtos não passam no teste de estabilidade devido à falha do conservante.

Formulações dos veículos

As emulsões são a formulação mais popular, mas outros veículos também podem ser usados. Esses incluem musses, pomadas, *sticks* e géis.

Musses

Musses são um modo de formulação conveniente e caro. Eles podem ser distribuídos em propelentes aerossóis ou em uma bomba. Quando expostos ao ar ou à recontaminação ocorre um problema para o ativo cosmeceútico, um musse em aerossol se mostra uma boa formulação. Musses também são vantajosos porque requerem um pequeno nível de surfactante para criar o efeito espuma. Esse baixo nível de surfactante pode minimizar a irritação cutânea.

Pomadas/sticks

As pomadas e os *sticks* são geralmente veículos anidrosos, o que significa que eles não contêm água, com altas concentrações de ceras ou outros espessantes oleosos. Eles podem formar um filme espesso sobre a pele, mas freqüentemente são bastante oleosos e gordurosos. Eles são úteis para a formulação do ativo cosmético para uma pequena área-alvo, como olhos ou lábios.

Géis

Os géis são feitos à base de água, utilizando uma qualidade de espessante. Carbômeros ou outros químicos de poliacrilato são geralmente preferidos por causa de sua excelente limpidez e baixo custo. Cuidados devem ser tomados para garantir boa preservação quando empregamos cosmeceúticos nas formulações em gel. Os géis são bastante suscetíveis à presença de eletrólitos, como discutido previamente, os quais podem degradar o gel. Assim, os ativos cosmeceúticos que contêm eletrólitos não podem ser formulados como géis estáveis.

Considerações sobre Estabilidade

Quando formulamos produtos farmacêuticos nos Estados Unidos, uma data de validade é requerida, a

não ser que o produto tenha uma vida provada na prateleira de pelo menos três anos. Uma vez que os cosmeceúticos são cosméticos e não drogas, não é necessária a data de validade. No entanto, testes de estabilidade devem ser feitos para garantir que o produto, vendido para os consumidores, é adequado para uso. Enquanto é difícil prever a estabilidade a longo prazo, dada a miríade de possíveis condições de armazenamento, muitas companhias desenvolveram testes que se mostraram bastante efetivos em julgar a estabilidade na prateleira. Foi sugerido que se o produto é armazenado a 45°C por um período de 90 dias, e não é vista nenhuma degradação do produto, é provável que o produto vá apresentar uma vida na prateleira de pelo menos dois anos. O típico teste de estabilidade realizado em cosmeceúticos é mostrado na Tabela 3.2.

Todos os testes de estabilidade devem ser conduzidos tanto em embalagens de vidro quanto em embalagens comerciais. Além de procurar por sinais de instabilidade física, atenção deve ser dada aos fatores listados no Quadro 3.1.

Resumo

O farmacêutico cosmético está empenhado em produzir um cosmeceútico que é criado para fornecer al-

TABELA 3.2

Testes de estabilidade

Condições de armazenamento	Período de tempo
20°C	2 anos
37°C	120 dias
45°C	90 dias
4°C	2 anos
-10°C-20°C	5 ciclos (24 horas em cada temperatura)
Exposição à luz solar	3 meses

QUADRO 3.1

Considerações para avaliação da estabilidade

- Odor/cor (comparados com amostras refrigeradas)
- pH
- Viscosidade
- Mudanças no tamanho da partícula (para emulsões)
- Perda de peso (nas embalagens comerciais) não exceder 1% ao mês quando armazenado a 45°C
- Conservante %
- Ativos cosmeceúticos %

gum benefício positivo para o consumidor. Um ativo cosmecêutico de qualidade deve ser incorporado a um veículo bem formulado desenvolvido para aproximar-se do conceito de cosmecêutico. Seria temerário gastar tempo, dinheiro e esforço trabalhando num produto no qual o benefício não fosse alcançado porque o "ativo" nunca agiu efetivamente, pois ele não pôde ser liberado pelo veículo. Da mesma forma que pode ser vantajoso maximizar a penetração do ativo cosmecêutico, deve-se tomar cuidado para que a penetração dos ativadores não aumente também a irritação ou a sensibilização. Frequentemente a escolha

de um veículo é um dos passos mais importantes no processo de formulação. "Pegue o caminho errado" e a falha do cosmecêutico é garantida.

Leituras Sugeridas

- Balsam MS, Sagarin E (eds) 1972 *Cosmetics: science and technology*, vol 1. Wiley-Interscience, New York
- Klein K 1984 Improving emulsion stability. *Journal of Cosmetics and Toiletries* 99:121-126

O MERCADO DOS COSMECÊUTICOS

Doug Stuckey



Introdução

O valor do marketing às vezes não é óbvio para os médicos. Mas sem o marketing, os médicos passariam momentos muito mais difíceis aprendendo sobre os tratamentos que usam. O marketing permite que os laboratórios eduquem os consumidores e/ou os médicos sobre os produtos por eles produzidos e seus benefícios. Um produto ruim não terá sucesso apenas por causa do marketing, mas muitos produtos bons falharam por causa da falta de marketing, ou de um marketing mal feito.

Então do que é feito um bom marketing? Concisamente, um marketing efetivo ajuda o médico a conseguir um melhor resultado para o paciente, por persuadi-lo a usar o produto promovido. Mas quando vamos um pouco mais fundo nesta afirmação, vemos os desafios do marketing. Quais são os médicos-alvo das promoções? Qual é o resultado esperado? Qual é o paciente certo para esse produto, que provavelmente tem a condição-alvo e é visto pelo médico-alvo? Quais produtos o laboratório deve promover? O que torna um produto válido para promoção e o que o torna provável de ter sucesso, e o contrário, quais não devem ser levados aos médicos? Bem feito e para um bom produto, o marketing pode ser uma vitória para os laboratórios, para os médicos e, em última análise, para o paciente.

O desafio do médico é selecionar dentre uma variedade de produtos promovidos, aqueles que merecem o seu apoio. Como o médico pode fazer essa escolha? Primeiramente, com um preconceito assumido, parece que uma empresa maior tem mais recursos para com testes provar que seus produtos são dig-

nos de apoio, e mais a arriscar, se colocassem no mercado um produto que não alcance um alto padrão.

Existem três categorias que dizem respeito a qualquer produto de saúde, seja direcionado para saúde da pele seja para qualquer outra condição de saúde. Essas categorias são segurança, eficácia e consentimento. Essa estrutura funciona bem para o médico tentado a decidir quais produtos apoiar. O laboratório deve fazer um produto que tenha uma boa atuação em cada um desses aspectos e que possa persuadir o profissional e o paciente deste fato.

Segurança

Testes de segurança feitos por uma empresa direcionada para pesquisa começam com processo de quatro passos de seleção dos ingredientes corretos. Primeiro o *screening* é feito com novos ingredientes em potencial para uma variedade de efeitos tóxicos agudos ou crônicos. Exemplos de *screening* incluem testes para toxicidade aguda, neurotoxicidade, toxicidade para o desenvolvimento e reprodutiva, mutagenicidade, carcinogenicidade, irritação dos olhos e da pele e respostas alérgicas cutâneas.

Uma vez que um efeito tóxico é identificado (geralmente o efeito tóxico é visto nas doses mais baixas do ingrediente), estudos de dose-resposta são usados para determinar a máxima dose na qual não ocorre toxicidade. Em seguida, o uso de um produto é estudado para calcular a exposição real de um ingrediente que o consumidor vai encontrar. Finalmente, uma análise matemática vai determinar a margem de segurança, que compararia o nível de um ingrediente

no qual nenhum efeito adverso foi encontrado, com o nível esperado de exposição humana na utilização no mundo real. Se a margem de segurança for alta, o ingrediente pode ser usado.

Este teste do ingrediente é apenas um exemplo da perfeição com a qual as principais empresas testam seus produtos. Além do teste do ingrediente, antes de formular um produto, é feita o teste para a segurança ecológica. Especificamente, testes são feitos para ecotoxicidade e biodegradabilidade. Não é suficiente determinar se um produto tem uma alta margem de segurança em uso, mas o meio ambiente também deve ser considerado e protegido.

Finalmente, um produto finalizado será testado para potencial de irritação e sensibilização. A irritação é testada para produtos diluídos e não-diluídos em exposições repetidas. A sensibilização é testada usando modelos, como o Teste de Contato de Agressões Repetidas. Como a luz pode exacerbar respostas alérgicas em algumas circunstâncias, testes combinando a exposição ao ingrediente com a exposição à luz também são feitos. O produto será testado para estabilidade (se ele funciona como rotulado mesmo após exposição a temperaturas extremas), e para se ter certeza de que o produto e a embalagem impedem que ocorra crescimento bacteriano em circunstâncias do mundo real.

Eficácia

A eficácia é avaliada de várias formas. Existem duas categorias principais de medição para hidratantes “antienvhecimento”: benefícios para “saúde” (quão bom hidratante ele é) e benefícios para “beleza” (seu efeito na aparência de linhas finas e rugas, tônus e textura da pele, etc.). Para benefícios para “saúde”, a PATE (perda de água transepidérmica) pode ser medida objetivamente, assim como a capacitância, uma medida indireta correlacionada com capacidade hidratante. A gradação por um especialista é feita para avaliar visualmente a secura e a vermelhidão.

Na categoria da beleza, a principal medida usa fotografia digital com luz cuidadosamente controlada e posicionamento facial, o que permite que avaliadores inexperientes ou especialistas vejam imagens lado a lado, de pré e pós-tratamento, para avaliar a melhora. Imagem computadorizada também pode ser usada para avaliar alterações da topografia e tonalidades cutâneas. Para entender como corporações avançadas progredem neste campo, o sistema de imagens computadorizadas da Canfield Visa® foi desenvolvido com a tecnologia da Procter & Gamble. Outras medi-

das incluem a tradicional avaliação da renovação cutânea com o uso de corante, e registrando o número de dias que o corante demora para se tornar invisível. Isso pode ser avaliado por um profissional treinado ou usando tecnologia de imagem para identificar a presença do corante.

Os líderes nesse campo, que escreveram outros capítulos neste livro, deviam se focar em compreender como essas avaliações funcionam. Mas, de uma perspectiva de marketing, como pode um avaliador sistematizar qual prova é oferecida, se ele não é especializado em todas as metodologias de medida? As questões a seguir podem ajudar na avaliação da qualidade dos dados:

- O produto é de uma empresa confiável? Como regra geral, grandes empresas têm uma auto-regulação muito mais rigorosa de exigências do que as pequenas empresas.
- A prova é oferecida via alguma inter-relação profissional? Se o fabricante não vai investir em um estudo clínico, exclua o produto. É possível, mas improvável, que um laboratório com um grande produto simplesmente escolha não prová-lo.
- Qual é a qualidade da prova? O dilema dos fabricantes é que as oportunidades de lucrar com as vendas de nova tecnologia ocorrem aqui e agora, e a publicação em alguns jornais acontece “no futuro”, se acontecer. Se o fabricante fez tentativas razoáveis de fazer estudos de qualidade, e os expôs a igual revisão de alguma maneira, eles devem ser vistos favoravelmente (pôsteres em congressos médicos, ou colocar dermatologistas de boa reputação no projeto e na implementação de um estudo clínico o qualificariam). A expressão “dados nos arquivos” significa que um estudo foi feito geralmente pelo fabricante, mas não foi publicado, por isso não existe citação para oferecer. Se a reputação do fabricante é boa, então isto representa pesquisa de qualidade.

Aceitação

O benefício da aceitação nesta categoria é alcançado fazendo-se um produto final que seja elegante cosmeticamente (Fig. 4.1). Ele deve ser absorvido rapidamente na pele e ter uma sensação agradável, e melhorar a aparência da pele imediatamente de uma maneira cosmética ou superficial. Ele também tem de ter benefícios crônicos ou a longo prazo. Contudo, os pacientes jamais aprenderão sobre o benefício final de um produto não-médico se ele não melhorar a



Fig. 4.1 A estética de um cosmecêutico influencia seu consentimento

aparência imediatamente, causar uma sensação agradável quando aplicado ou for absorvido imediatamente.

O consentimento é um aspecto esquecido do produto pela prescrição e pelos fabricantes de produtos que não precisam de prescrição médica. Benefícios agudos são essenciais para a satisfação do consumidor. O produto pode conter difusores de luz, como o

dióxido de titânio, que reduz a aparência de linhas e rugas imediatamente, difundindo a luz e diminuindo o brilho. O produto deve causar uma boa sensação na pele, uma vez que para o consumidor isso é uma qualidade de um bom produto. Se um produto tem essas qualidades, o consumidor será encorajado a utilizar o produto por tempo suficiente para alcançar os benefícios crônicos.

A indústria jamais abandonará o filão do antienvhecimento, na medida em que o preço médio de um produto antienvhecimento é mais alto do que aquele dos hidratantes básicos. E, uma vez que notícias sobre os produtos são uma forma importante de vendê-los, o mercado sempre mudará rapidamente. Os médicos podem ver isso como más notícias, porque isso torna difícil o acompanhamento da velocidade do mercado. Entretanto, isto também representa uma oportunidade. Os pacientes podem observar prontamente se um hidratante parou com a coceira de sua pele seca ou se melhorou a aparência em um curto espaço de tempo. No entanto, eles estão pouco aptos a compreender se um produto antienvhecimento em particular atinge o que é alegado nas propagandas. Por essas informações, eles vão sempre se apoiar na opinião de um especialista bem informado. Para a maioria, esse especialista é o dermatologista.

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS COSMECÊUTICOS

Gary L. Grove, Jonn Damia, Charles Zerweck



Introdução

Este capítulo pretende mostrar uma breve visão introdutória dos métodos instrumentais para avaliação da eficácia cosmecêutica na pele humana. Embora a ênfase seja em métodos instrumentais, recomendamos que uma abordagem em três etapas, que inclua avaliações por especialistas graduados e auto-avaliações por profissionais capacitados, além de medições instrumentais, seja utilizada para avaliar os efeitos de vários cosmecêuticos na condição da pele sempre que possível.

O Quadro 5.1 mostra uma listagem em ordem alfabética dos instrumentos que foram usados através dos anos para medir de forma não-invasiva os efeitos cosmecêuticos na pele humana. Esta é uma área de pesquisa muito ativa e existem muitos métodos hoje sendo desenvolvidos.

Mais do que discutir os muitos instrumentos em ordem alfabética, como eles são apresentados no Quadro 5.1, uma melhor abordagem seria começar

com aqueles métodos que avaliam aspectos da pele que estão diretamente relacionados a como os dermatologistas e/ou pacientes avaliam a condição da pele, isto é, primeiramente olhar com os seus olhos e sentir com os seus dedos. Outras técnicas instrumentais medem propriedades que não podem ser apreciadas prontamente por meios visuais ou táteis. Estas incluem avaliações baseadas em processos fisiológicos, como taxas de fluxo sanguíneo ou perda de água transepidermica.

Métodos Instrumentais que Estão Relacionados com Avaliações Visuais

Análise de imagens

Uma das alegações mais populares que estão sendo feitas para a maioria dos cosmecêuticos é que eles são

QUADRO 5.1

Instrumentos que foram usados para avaliar de forma não-invasiva a pele de voluntários humanos

Balístômetro	Análise de imagem	Analisador de frequência por ressonância
Caliperos	Medidor de impedância	Reômetro
Cromâmetro	Espectômetro IR	Dispositivo de resistência à distensão
Coefficiente de fricção	Velocímetro Doppler a laser	Medidor de sebo/gravador de sebo
Coesografia	Células de carregamento	Sensor cutâneo
Elipsiômetro	NMR	Dispositivo de propagação de ondas sonoras
Evaporímetro	Medidor de pH	Citologia descamativa e exfoliativa
Extensiômetro	Espectroscópio fotoacústico	Dispositivo de sucção com copo
Resposta galvânica da pele	Fotopletismógrafo	Termômetros/termografia
Electrodinâmometro portando gás	Analisador fotomecânico	Medidor de distorção/medidor do torque dérmico
Identômetro/medidor de nível	Perfilômetro/surfômetro	Ultra-som — modos A, B, C e M

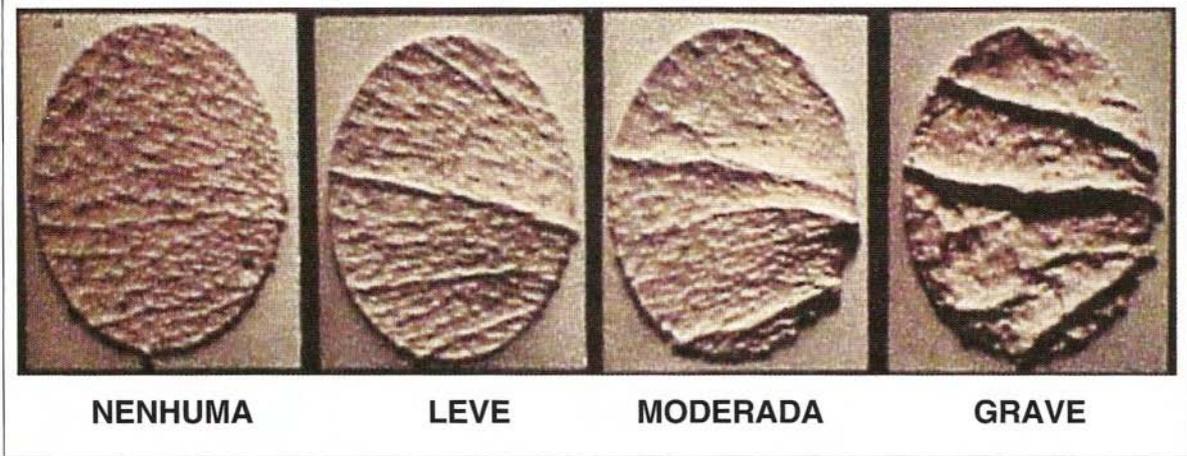


Fig. 5.1 Amostras de pele representativas obtidas de indivíduos com graus variados de lesões fotoinduzidas

“antienvhecimento e ajudam a restaurar uma pele mais jovial”, ou outras palavras que causem efeito. Um resultado desse tratamento seria reduzir a aparência das rugas faciais, como aquelas na região dos pés-de-galinha. Embora essas mudanças possam ser documentadas por fotografias clínicas padronizadas, é mais desejável fazer uma réplica da superfície cutânea, usando um material de impressão de borracha de silicone, como o Silflo. A Figura 5.1 mostra amostras representativas obtidas de indivíduos com níveis variados de lesões fotoinduzidas. A diferença na profundidade das rugas é prontamente observada. No entanto, usando Profilometria Óptica, podemos objetivamente medir alterações na superfície cutânea provocadas por tratamentos cosmeceúticos efetivos. Essa técnica envolve técnicas de imagem computadorizada, nas quais a imagem digitalizada é tomada de uma réplica, que é iluminada de um ângulo baixo fixo. Isto faz com que várias características da superfície sejam realçadas ou escurecidas, de maneira que uma representação gráfica da topografia da superfície pode ser gerada e analisada quanto a enrugamento, aspereza e outras características de textura (Fig. 5.2).

Esse é apenas um exemplo de como a análise de imagens computadorizadas pode ser usada para objetivamente extrair informações quantitativas das imagens. O Quadro 5.2 fornece uma listagem de algumas das aplicações mais comuns da análise de imagens que foram usadas para estudar a estrutura e a função da pele. A regra básica parece ser que qualquer coisa que pode ser vista a olho nu pode ser facilmente medida. Mais do que isso, usando técnicas de iluminação especializadas, como a lâmpada de Wood, coisas que não podem ser visualizadas diretamente podem ser detectadas e medidas em imagens especialmente criadas.

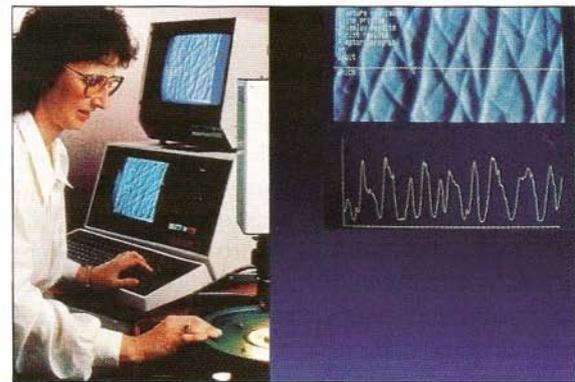


Fig. 5.2 Réplicas digitais de pele podem criar um confiável método não-invasivo de avaliação das rugas

QUADRO 5.2

Métodos não-intrusivos baseados em análise de imagens

- Impressão em borracha de silicone da superfície cutânea
- Fotos clínicas:
 - Lesões de psoríase
 - Lesões de acne
 - Resposta ao envergonamento e iluminação
 - Feridas e úlceras
- Amostras de gravação da pele/Discos D-Escamas
- Citologia esfoliativa
- Amostras de gravação do sebo
- Padrões de glândulas sudoríparas

Coloração da pele

Outra pista visual importante para a condição da pele após a aplicação do cosmeceútico é a sua cor, que de-

pende de vários fatores, incluindo pigmentação, perfusão sanguínea e padrões de descamação. Dermatologistas experientes usam informações de cor de várias formas. Primeiro, eles podem avaliar com precisão a distribuição do eritema e/ou lesões pigmentadas, baseados na coloração. Além disso, avaliando as alterações na tonalidade e/ou intensidade da cor através do tempo, eles conseguirão dizer se os pacientes estão respondendo ou não ao tratamento. Embora o olho humano seja muito sensível, especialmente para detectar diferenças muito súbitas no contraste, a avaliação da cor é ainda subjetiva. Dispositivos de medição de cores oferecem as vantagens de objetividade e quantificação em uma escala contínua, que pode ser referenciada para padronização de cores.

Os dispositivos que estão sendo empregados atualmente na dermatologia experimental, farmacologia cutânea, toxicologia e ciência cosmética, para medir alterações da cor da pele, recaem em dois tipos distintos de instrumentos, como mostrado no Quadro 5.3. Em uma categoria temos os colorímetros tristímulo, que são baseados em espaço de cor $L^*a^*b^*$ tridimensionais (CIELAB). $L^*a^*b^*$ permite que qualquer cor seja descrita matematicamente pela sua tonalidade (posição na paleta de cores), seu valor (luminosidade) e croma (saturação). Estes incluem o Minolta ChromaMeter e o MicroColor do Dr. Bruno Lange GmbH & Co., que foram amplamente utilizados para quantificação do eritema no estudo da dermatite de contato por irritante primário, devida à exposição a detergentes, testes de vasoconstrição na atividade de corticóides tópicos e para medição da penetração percutânea de vasodilatadores, como o ácido nicotínico.

Outros tipos de instrumento são o DermaSpectrophotometer (Cortex Technology) e o Erythema Meter (Dia-Stron Ltd.), que são baseados em dois métodos de comprimento de onda de Diffey et al. Estes instrumentos emitem luz verde e vermelha e medem

a luz refletida na superfície cutânea. Como as alterações na vermelhidão da pele vão afetar de forma importante a absorção da luz verde, mas vão ter muito pouco efeito na absorção da luz vermelha, um índice de eritema pode ser calculado. Uma vez que a pigmentação melânica leva a um aumento na absorção tanto da luz verde quanto da vermelha, um índice melânico pode ser computado de maneira similar.

Métodos Instrumentais Baseados na Avaliação Tátil

Firmeza/elasticidade da pele

Outra alteração característica que é bem documentada na pele fotoenvelhecida é a perda de firmeza e elasticidade, devido a alterações estruturais do colágeno e da elastina. Ao longo dos anos, uma ampla variedade de instrumentos foi desenvolvida para medir objetivamente as propriedades biomecânicas da pele. O Quadro 5.4 lista alguns dos dispositivos mais populares. Embora existam diferenças fundamentais de como eles interagem com a pele, a abordagem básica é a mesma para todos eles, isto é, carregar a pele de uma maneira padronizada e medir a deformação subsequente. Essas alterações na deformação representam uma alteração na elasticidade e firmeza da pele, que podem ser alteradas por cosmeceúticos.

Métodos Instrumentais Baseados em Processos Fisiológicos

Fluxo sanguíneo

Como mencionado, o fluxo sanguíneo aumentado leva a uma elevação da vermelhidão da superfície cutâ-

QUADRO 5.3

Métodos instrumentais para avaliação da coloração da superfície cutânea

- Colorímetros CIE:
 - Cromômetro Minolta
 - Dr. Lange MicroColor
 - Hunter Labscan
 - Fotovoltagem
- Método dos dois comprimentos de onda de Diffey et al:
 - Medidor de eritema Dia-Stron
 - Dermoespectrofotômetro Tecnologia Córtext

QUADRO 5.4

Métodos instrumentais para avaliação da biomecânica da pele

- Balistômetro Dia-Stron (impactos)
- Copos de sucção DermaLab (elevações)
- Cutômetro C-K (elevações)
- Extensiómetro (distensão)
- Dia-Stron MTT (distensões ou compressões)
- Medidor de torque dérmico Dia-Stron (envergamentos)
- Electrodinômetro portando gás (tremores)

nea, que pode ser avaliado visualmente pelo dermatologista ou pelo paciente, assim como por medições instrumentais de alteração da cor. O fluxo sanguíneo pode ser analisado usando-se um velocímetro Doppler a laser. Este instrumento utiliza o efeito Doppler para determinar a velocidade do fluxo sanguíneo.

Perda de água transepidermica

Outro processo fisiológico que foi avaliado extensivamente com instrumentação, que não tem contrapartida visual ou tátil, é a perda de água transepidermica. A medição da taxa de perda de água transepidermica (TEWL) na pele humana pode ser usada para monitorar de forma não-invasiva mudanças na função de barreira do estrato córneo (Fig. 5.3). Na pele normal e saudável, a barreira é bastante efetiva e as taxas de perda de água são muito baixas. Se a barreira está comprometida devido a processos patológicos ou lesada por agentes físicos ou químicos, haverá um aumento correspondente na taxa de perda de água, que se relaciona diretamente com o grau de disfunção. Inversamente, haverá uma diminuição correspondente na TEWL, conforme a barreira é restaurada. Isto significa que a monitoração das TEWL através do tempo não apenas nos permite avaliar a resposta terapêutica a diferentes tratamentos, mas também determina efetividade de várias estratégias profiláticas que podem prevenir ou diminuir o dano. Assim, não nos surpreende que exista atenção considerável da literatura com relação às medidas da TEWL. Na verdade, medições da TEWL foram as primeiras a serem revistas pelo Standardization Group of the European Society of Cosmetic Dermatitis.

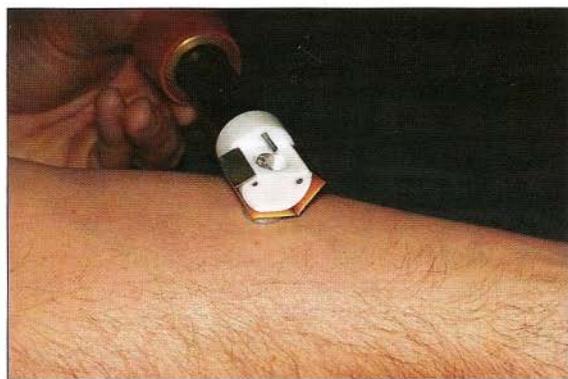


Fig. 5.3 Uma câmara coletora com dois medidores de umidade é usada para avaliar a perda de água transepidermica

Medições Instrumentais Baseadas em Propriedades Físicas

Hidratação cutânea

Existem muitos métodos biofísicos disponíveis para medir o estado de hidratação relativa do estrato córneo. Como mostrado no Quadro 5.5, a maioria é baseada nas propriedades elétricas da superfície cutânea. Foi demonstrado, principalmente por Obata e Togami, que a habilidade de uma corrente alternante de fluir através do estrato córneo é uma medida indireta do conteúdo de água. Altos conteúdos de água traduzem-se em uma condução elétrica aumentada.

Ultra-som de alta frequência

Outra técnica útil que permite a caracterização das propriedades físicas da pele são as imagens de ultra-som de alta frequência, como o Dermascan C (Cortex Technology). Como as ondas sonoras viajam através da pele, elas geram “ecos” nas interfaces teciduais, onde a impedância acústica muda. No modo A de exibição, a informação do eco é apresentada como um traço osciloscópico modulado de amplitude *versus* o tempo de trajetória. Uma vez que apenas o domínio espacial é mostrado, a informação diagnóstica é limitada. O modo B de exibição é uma imagem bidimensional de cada eco que produz interface, equivalente a uma tela de radar. Usando uma representação gráfica que mostra a intensidade dos ecos em cada localização, é possível obter informações adicionais sobre a estrutura e função da pele, sem ter que fazer uma biópsia. Esta técnica permite uma melhor visualização dos tumores da pele. Ela também revelou a existência de uma banda fraca em eco, que parece ser característica da pele fotolesada.

QUADRO 5.5

Métodos instrumentais para medição dos níveis de hidratação da pele baseados nas propriedades elétricas do estrato córneo

- Medidor de condutância IBS Skicon-200 (*Conductance Meter IBS Skicon-200*)
- C-K Medidor córneo CM 825 (*C-K Corneometer CM 825*)
- Medidor de fase dérmica Nova (*Nova Dermal Phase Meter*)
- Sonda de umidade DermaLab (*DermaLab Moisture Probe*)

Resumo e Conclusões

A intenção era de fornecer uma breve introdução aos diferentes instrumentos que podem ser usados para avaliar os efeitos de vários cosmeceuticos na pele fotoenvelhecida. Ao longo dos anos, foi descoberto por nosso grupo e por outros que medições “estáticas” da pele frequentemente não revelam muito sobre as mudanças associadas à idade, que com certeza devem existir. Somente quando a pele deve responder a um desafio e seguir as dinâmicas de resposta, as diferenças começam a se manifestar. Embora o termo “não-invasivo” tenha seu uso disseminado, um termo mais apropriado para muitas das nossas aplicações seria “não-intrusivo”. Métodos não-intrusivos devem ser convenientes e fáceis de administrar. Eles também devem causar pouco ou nenhum desconforto e não devem deixar seqüelas permanentes, como cicatrizes, alterações de pigmentação, etc.

Leituras Sugeridas

- Barardesca E, Elsner P, Wilhelm K-P et al (eds) 1995 Bioengineering of the skin: methods and instrumentation. CRC Press, Boca Raton
- Diffey BL, Oliver RJ, Farr PM 1984 A portable instrument for quantifying erythema induced by ultraviolet radiation. *British Journal of Dermatology* 111:663–672
- Elsner P, Barardesca E, Maibach H (eds) 1994 Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum. CRC Press, Boca Raton
- Elsner P, Barardesca E, Wilhelm K-P et al (eds) 2002 Bioengineering of the skin: skin biomechanics. CRC Press, Boca Raton
- Grove GL 1981 Dermatological applications of the Magiscan image analyzing computer. In: Marks R, Payne PA (eds) Bioengineering and the skin. MTP Press, Lancaster, p. 173–181
- Grove GL 1982 Techniques for substantiating skin care product claims. In: Kligman AM, Leyden JJ (eds) Safety and efficacy of topically applied drugs and cosmetics. Grune & Stratton, New York, pp 157–176
- Grove GL 1987 Design of studies to measure skin care product performance. *Bioengineering and the Skin* 3:359–373
- Grove GL, Grove MJ 1989 Objective methods for assessing skin surface topography noninvasively. In: Leveque JL (ed) Cutaneous investigation in health and disease. Marcel Dekker, New York, pp 1–31
- Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ 1989 Optical profilometry: an objective method for quantification of facial wrinkles. *Journal of the American Academy of Dermatology* 21:631–637
- Grove GL, Grove MJ, Leyden JJ et al 1991 Skin replica analysis of photodamaged skin after therapy with tretinoin emollient cream. *Journal of the American Academy of Dermatology* 25:231–237
- Grove G, Zerweck C, Pierce E 2002 Noninvasive instrumental methods for assessing moisturizers. In: Leyden JJ, Rawlings AV (eds) Skin moisturization. Marcel Dekker, New York, pp 499–528
- Kollias N, Stamatas N 2002 Optical noninvasive approaches to diagnosis of skin diseases. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* 7:64–75
- Obata M, Tagami H 1990 A rapid in vitro test to assess skin moisturizers. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* 41:235–241
- Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T et al 1990 Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. *Contact Dermatitis* 22:164–178
- Serup J, Jemec GBE (eds) 1995 Handbook of noninvasive methods and the skin. CRC Press, Boca Raton
- Shriver MD, Parra EJ 2000 Comparison of narrow-band reflectance spectroscopy and tristimulus colorimetry for measurements of skin and hair color in persons of different biological ancestry. *American Journal of Physical Anthropology* 112:17–27

ATIVOS COSMECÊUTICOS



Os ativos cosmecêuticos se enquadram em uma variedade de categorias: vitaminas, lipídios, hidratantes, botânicos, metais, esfoliantes, peptídeos, antioxidantes, fatores de crescimento e filtros solares. A categoria de vitaminas dos cosmecêuticos tópicos se superpõe à categoria nutracêutica. Os nutracêuticos são os equivalentes orais dos cosmecêuticos, e são também vendidos sem prescrição e de maneira não regulada. Muitos cosmecêuticos vitamínicos são adaptados do seu equivalente oral, uma vez que as substâncias que se mostraram seguras para o consumo oral também são seguras para aplicação tópica. Isso é praticamente verdade, contudo sabemos que a dermatite

de contato ocorre em indivíduos sensibilizados por cosmecêuticos vitamínicos e botânicos. Talvez a maior categoria dos cosmecêuticos é a dos hidratantes que podem ajudar na restauração da barreira cutânea, fornecendo proteção solar e outros agentes ativos. Muitas vezes é um desafio separar os efeitos do hidratante dos efeitos de novos ingredientes adicionados. Novos ingredientes, como antioxidantes, peptídeos e fatores de crescimento, pretendem prevenir e reverter os efeitos do envelhecimento extrínseco e intrínseco da pele. Esta seção do texto apresenta uma observação detalhada desses ativos cosmecêuticos que são os mais importantes no mercado atual.

RETINÓIDES

John E. Oblong, Donald L. Bissett



Introdução

Tradicionalmente, os retinóides foram classificados como um grupo de compostos que tem a estrutura básica central formada pela vitamina A e seus metabólitos oxidados. Mais recentemente, essa classificação foi ampliada para incluir novas séries de compostos sintéticos que compartilham mecanismos de ação similares com os retinóides que ocorrem naturalmente. A identificação desses novos análogos de retinóides foi dirigida em grande parte pela compreensão mecanizada do papel dos retinóides na biologia molecular, no perfil de expressão genética e em pesquisas metabólicas básicas. Enquanto o conhecimento atual sobre o metabolismo e perfil de atividade da vitamina A pode ser agrupado em duas diferentes vias, oral e tópica, este capítulo se focará nos perfis farmacológicos e taxas metabólicas relacionados à formulação tópica em seres humanos. Além disso, este capítulo destacará compreensões importantes dos retinóides tópicos atualmente em uso tanto no campo dermatológico quanto no mercado dos cosméticos que não necessitam de prescrição médica (NPM).

Biologia Molecular dos Retinóides

Os retinóides são derivados naturais do betacaroteno, historicamente rotulados como vitamina A e seus metabólitos diretos. Incluídos nessa classe estão o retinol, o retinaldeído, os ésteres de retinil e o ácido retinóico (Fig. 6.1). Esses compostos têm um papel essencial em muitos processos nos mamíferos de or-

dem superior, tais como desenvolvimento (inclusive ocular), angiogênese e homeostasia dermatológica. Um dos principais retinóides de relevância biológica é o ácido retinóico, que existe em muitas formas isômeras (p. ex., *all-trans*, *9-cis* e *13-cis*) e é essencialmente uma forma oxidada do retinol. Mostrou-se que essa molécula funciona em nível molecular, servindo como um agonista para uma classe de receptores nucleares descritos como receptores de ácido retinóico (RAR) e receptores de retinóides X (RRX). Nessas famílias de proteínas existem três isoformas dos respectivos receptores, descritas como α , β e γ . Pela ligação com o ligante de ácido retinóico, RAR e RRX formarão um heterodímero, que então será capaz de interagir com seqüências críticas do DNA localizadas nas regiões promotoras de genes específicos. Essas seqüências são descritas como elementos de resposta ao ácido retinóico (ERAR). Mais recentemente, tornou-se evidente que o fator de transcrição AP-1 tem um efeito significativo na regulação da ativação de genes, pela sua interação com os locais de ERAR. Em suma, o ácido retinóico pode influenciar a função de uma célula alterando os padrões de expressão genética através de sua ligação facilitada com os ERARs de um complexo dos RAR/RRX dimerizados (Fig. 6.2). Este conhecimento do papel fisiológico na regulação pelos retinóides dos padrões de expressão genética permitiu a síntese de novas classes de compostos farmacológicos que têm uma diversidade estrutural ampla, com propriedades farmacológicas diferentes dos retinóides naturais. Além disso, parece que a maioria dos efeitos biológicos observados pela aplicação tópica da vários retinóides é mediada pela interação através do complexo RAR/RRX, incluindo

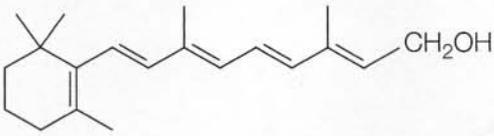
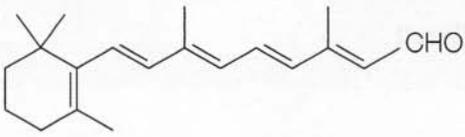
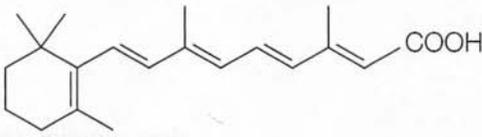
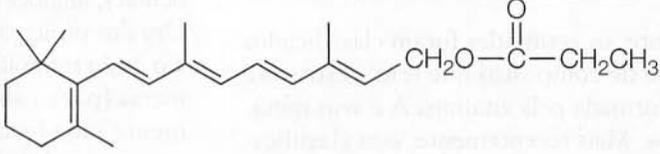
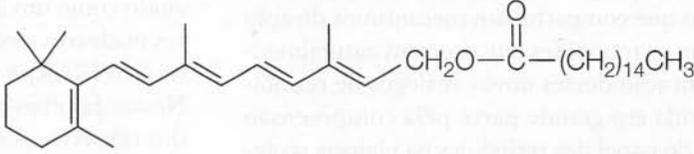
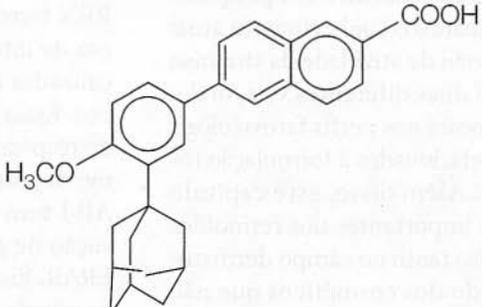
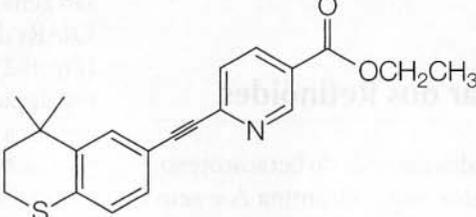
Retinóide	Estrutura
retinol	
retinaldeído	
tretinoína	
retinil propionato	
retinil palmitato	
adapaleno	
tazaroteno	

Fig. 6.1 Estruturas químicas dos principais retinóides

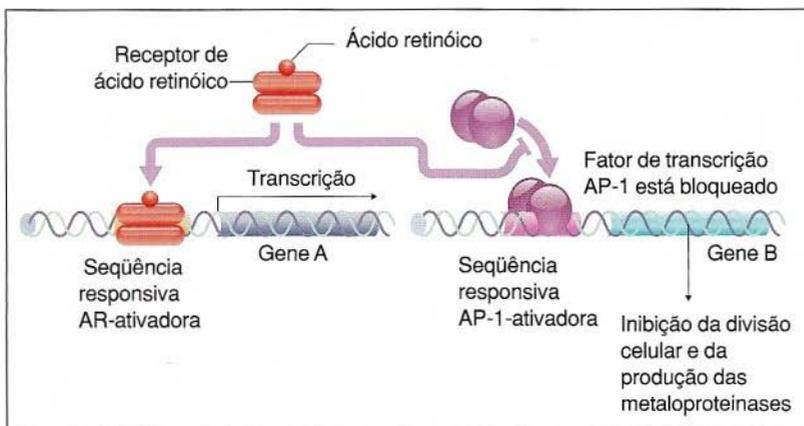


Fig. 6.2 Regulação pelo ácido retinóico da expressão genética

em alguns casos uma conversão metabólica obrigatória para ácido retinóico.

Metabolismo dos Retinóides Aplicados na Pele

As vias metabólicas que foram identificadas como envolvidas no metabolismo dos retinóides no sistema digestivo foram confirmadas em grande parte como existentes na pele humana (Fig. 6.3). Enquanto a maior parte do retinol livre é esterificado, via lecitina:retinol aciltransferase (LRAT) ou acil CoA:retinol aciltransferase (ARAT), a retinil palmitato para armazenamento, uma pequena porcentagem é oxidada a sua forma ácida ativa. A oxidação do retinol livre em ácido retinóico é a reação limite na geração de metabólitos de retinóides ativos dentro das células. Esse processo é iniciado quando o retinol livre se associa a uma proteína citoplasmática específica ligadora de retinol (PCLR). O complexo retinol-PCLR é um substrato para a retinol desidrogenase, uma enzima microsomal unicamente capaz de catalizar a conversão do retinol em retinaldeído. O retinaldeído é então oxidado rápida e quantitativamente em ácido retinóico pela retinaldeído oxidase. Uma vez convertido, o ácido retinóico regula o perfil de expressão genética via RAR/RRX para diferenciação e crescimento do queratinócito na pele. Esse processamento multifásico dos ésteres de retinil serve como um ponto de regulação para controlar o nível de retinóide ativo na pele, e pode desta forma contribuir para reduzir a irritação em potencial desses derivados. Finalmente, o ácido retinóico pode ser metabolizado irreversivelmente via hidroxilação em 4-hidroxi-ácido

retinóico e 4-oxo-ácido retinóico via várias enzimas do complexo do citocromo P450. É importante notarmos que a maior parte do metabolismo dos retinóides que ocorre é mediada pelos retinóides ligados a proteínas lipídicas citosólicas ligadoras. Essa família de proteínas com alta especificidade para retinóides inclui a proteína ligadora de retinol (PCLR) e a proteína ligadora de ácido retinóico (PCLAR), que possui duas isoformas, I e II.

O uso tópico de retinóides mostrou um alto nível de eficácia contra acne, fotoenvelhecimento e psoríase. Esses efeitos podem ser atribuídos em algum nível como sendo uma normalização das condições da pele alterada. No entanto, dois efeitos negativos associados aos retinóides tópicos são:

- irritação, que em alguns casos não alivia completamente mesmo após exposição crônica por longos períodos
- efeitos teratogênicos

Assim, um esforço significativo vem sendo feito para identificar retinóides que são eficazes, e que tenham um perfil geral de irritação menor e menos recomendações de segurança quanto à teratogenicidade.

Para minimizar esses efeitos negativos e ainda assim alterar a pele fotoenvelhecida, precursores do ácido retinóico, como o retinol, o retinaldeído e ésteres de retinil (p. ex., retinil propionato e retinil palmitato), foram usados amplamente na indústria de cuidados com a pele. Supõe-se que o comprimento da cadeia acil dos ésteres de retinil tenha um papel importante na determinação do perfil de atividade e irritação. Pode ser possível então identificar o comprimento de cadeia acil do retinol que tenha grande atividade retinóide e ainda mínima irritação.

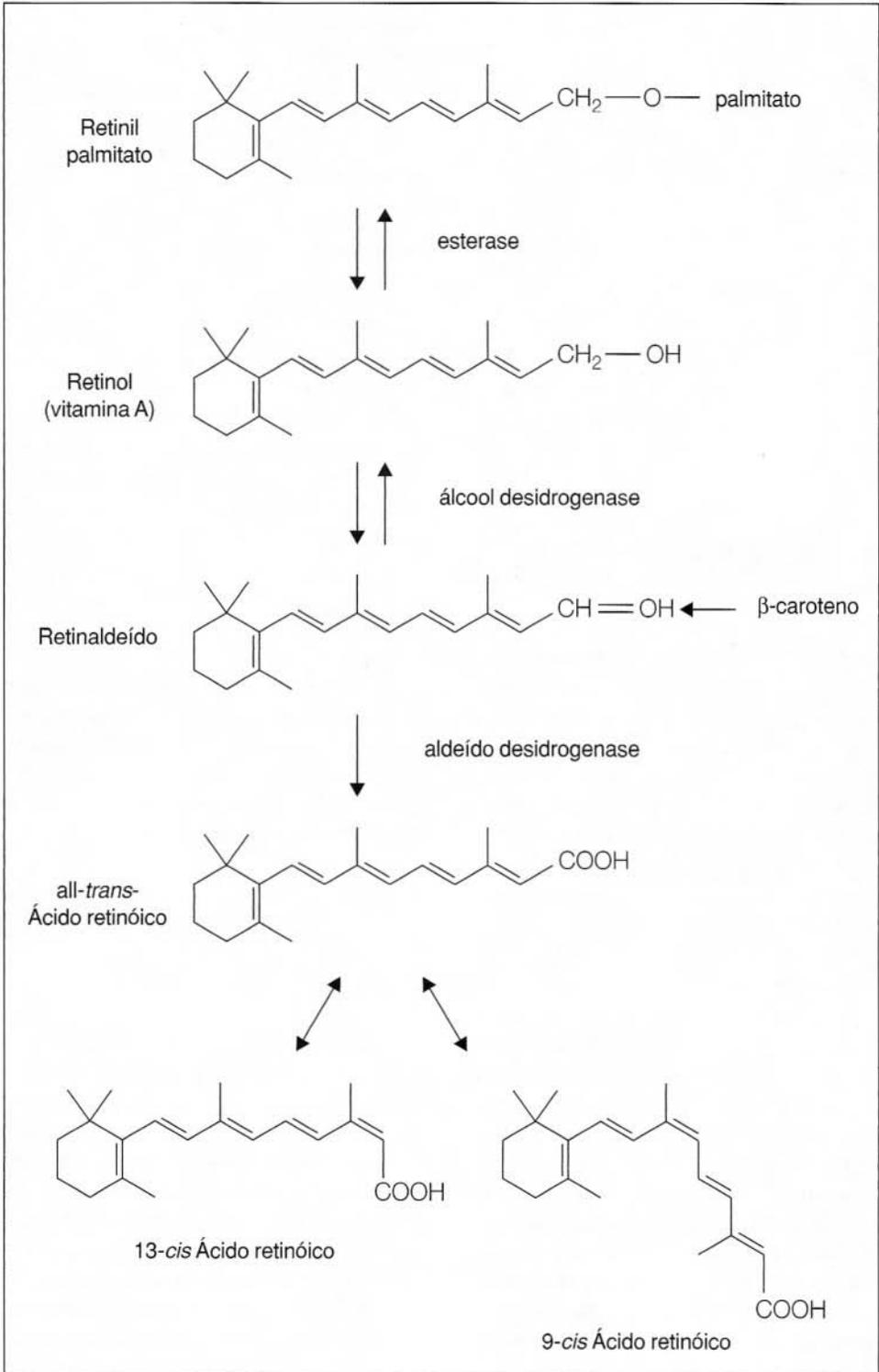


Fig. 6.3 Metabolismo dos retinóides na pele

Retinol

O retinol (vitamina A) é derivado da hidrólise do beta-caroteno em duas moléculas de retinol. O retinol serve como um ponto-chave de junção para o metabolismo dos retinóides, que permite o armazenamento na forma de ésteres de retinil ou a oxidação para a forma farmacologicamente potente, o ácido retinóico. Historicamente, o retinol foi extensamente estudado para tratamento tópico do fotoenvelhecimento e da acne, e os produtos cosméticos atuais contêm níveis relativamente baixos de retinol, indo de 0,08% a concentrações muito menores. Isto é devido principalmente à intolerância aos efeitos adversos de irritação pelos consumidores. Hipoteticamente, qualquer eficácia que ocorra pelo retinol topicamente aplicado seria devida a sua conversão no intermediário retinaldeído e finalmente no ácido retinóico, a forma endógena ativa.

Existem evidências suficientes que sustentam a teoria de que alguns dos processos metabólicos que ocorrem nos tecidos, como o hepático e outros tipos celulares, ocorram também nos queratinócitos e melanócitos da epiderme, assim como em fibroblastos dérmicos. Especificamente, os queratinócitos basais são suplementados com vitamina A da corrente sanguínea, e embora o(s) mecanismo(s) preciso(s) não seja(m) completamente compreendido(s), o retinol entra nas células por processos receptores dependentes e independentes. Uma vez dentro da célula, o retinol pode ser convertido em retinil palmitato ou sequencialmente oxidado em ácido retinóico. Esse processo metabólico também se aplica a retinóides administrados exogenamente por via cutânea.

Retinaldeído

A oxidação do grupo álcool do retinol gera o retinaldeído, que é visto em grande parte como uma forma intermediária durante a conversão do retinol em ácido retinóico. Estudos sobre o retinaldeído tópico foram relatados com as conclusões que o retinaldeído tem atividade retinóide na pele humana, é mais bem tolerado do que o ácido retinóico e pode aliviar os sintomas da rosácea. Além de alguns poucos casos nos quais o retinaldeído é usado para indicações de receita, ele é raramente usado como um NPM e em poucos casos no mercado de cosméticos para uso tópico.

Ésteres de retinil

Os ésteres de retinil servem como a principal forma de armazenamento da vitamina A nas células, primariamente lipídicas, com o retinil palmitato sendo a forma predominante. Acredita-se que a conversão do retinol a partir do retinil palmitato ocorra via atividade da retinil esterase, presente em várias localizações subcelulares e em esterases não-específicas que são abundantes na pele.

Retinil propionato

Foi relatado que o retinil propionato tem atividade na pele humana e que produz menos irritação do que outras opções de retinóides ativos. Mais recentemente, foi observado que este éster em particular é capaz de produzir efeitos semelhantes ao retinóide na pele humana em observações histológicas, assim como em avaliações clínicas de alterações do fotoenvelhecimento (Fig. 6.4). Além disso, a irritação induzida pelos retinóides parece ser menos evidente com o retinil propionato em comparação com o retinol ou com o retinil acetato (Tabela 6.1). Assim como o éster de retinil palmitato, o retinil propionato tem que ser hidrolisado em retinóide livre, um processo que ocorre via esterases cutâneas. Adicionalmente, foi relatado que o éster de propionato tem um perfil de estabilidade melhor em relação a outros ésteres, aumentando assim a meia-vida na pele durante a aplicação tópica.

Retinil palmitato

O papel primário do retinil palmitato endógeno é fornecer uma forma de armazenar o retinol, servindo assim como um ponto de controle. Embora a aplicação tópica do retinil palmitato possa ser considerada uma via não-fisiológica de exposição, existem amplas evidências que corroboram a visão de que a pele possui toda a maquinaria enzimática necessária para converter o retinil palmitato em retinol. Desta maneira, da pequena quantidade de retinil palmitato que realmente penetra na pele, seria esperado, e foi indiretamente demonstrado, que entrasse nas vias fisiológicas normais de controle da homeostasia da vitamina A. Baseado em informações publicadas e no uso histórico dos cosméticos, é aceito que o retinil palmitato tenha no máximo um perfil de atividade total fraco e seja não-irritante.



Fig. 6.4 Efeito do propionato retinil na pele fotoenvelhecida. Propionato retinil a 0,2% em um sistema de emulsão estável para o cuidado da pele, foi aplicado duas vezes ao dia por 12 semanas. As imagens foram feitas antes do tratamento, na 4^a, 8^a e 12^a semanas. Demonstrando melhora das rugas finas (A, imagem antes do tratamento; B, imagem na 12^a semana) e nas manchas hiper-cômicas (C, imagem antes do tratamento; D, imagem na 12^a semana).

TABELA 6.1

Medidas de irritação no dorso para o retinol e seus ésteres

Tratamento tópico (emulsões óleo em água)	Escore de irritação cumulativa pelos especialistas	Significância dos escores cumulativos dos especialistas*	Cromametro 'uma' medida (21º dia)	Significância do cromametro 'uma' medida
Controle da emulsão	3,9	a	0,4	a
0,09% Propionato de retinil	24	b	2,7	b
0,086% Acetato de retinil	39	b	3,8	bc
0,18% Propionato de retinil	44	b	4,9	cd
0,172% Acetato de retinil	104	c	5,8	de
0,30% Propionato de retinil	121	cd	6,1	def
0,30% Acetato de retinil	145	cd	7,5	def
0,05% Retinol	147	d	6,5	def
0,075% Retinol	164	d	7,6	f

*Tratamentos com os mesmo códigos de letras não são significativamente diferentes uns dos outros ($p < 0,05$). As estimativas da média mínima são do modelo ANOVA com itens para assunto, lado (ou local de aplicação), e tratamento (JE Oblong et al, resultados não-publicados).

Tretinoína

O uso da tretinoína, também conhecida como ácido *trans*-retinóico, no campo dermatológico tem um histórico extenso devido em grande parte ao trabalho pioneiro de entendimento do impacto farmacológico e molecular do ativo na pele fotoenvelhecida e lesões de acne, assim como seu papel na diferenciação celular e biologia do desenvolvimento. O ácido retinóico tópico (Retin A, Renova, Ortho-Neutrogena) é bem conhecido pela sua capacidade de melhorar a aparência dos sinais da pele fotoenvelhecida, como linhas finas, rugas e pigmentação. No entanto, também foi descoberto que ele causa irritação significativa e seca. A tretinoína (Retin A) foi originalmente aprovada para níveis acima de 0,1% para o tratamento da acne, e foi mais tarde aprovada, com o nome de Renova, a 0,025% e 0,05% para ser usada no tratamento tópico da pele fotoenvelhecida. Tretinoína é relativamente efetiva contra as manifestações clínicas de fotoenvelhecimento, incluindo manchas de hiperpigmentação, linhas finas e rugas. Contudo, os efeitos colaterais significativos de irritação e a presença de uma parcela da população resistente a retinóides limitaram sua ampla aceitação. Apesar disso, ela é vista como um agente de referência para o tratamento tópico de condições dermatológicas relacionadas ao envelhecimento e à exposição a UV. As várias formas NPM já discutidas, incluindo o retinol, o retinaldeído e os ésteres de retinil, tentam mimetizar o efeito da tretinoína nas formulações cosmeceúticas. A expectativa é de que esses precursores da tretinoína sejam convertidos em tretinoína ativa.

Adapaleno

Uma dose de adapaleno a 0,1% (Differin, Galderma) é uma medicação tópica em gel e creme que é prescrita para a indicação de acne vulgar. O adapaleno é um retinóide sintético análogo, que mimetiza a tretinoína na sua eficácia potencial, com uma irritação relatada reduzida quando comparada com a tretinoína. No entanto, o adapaleno não foi bem estudado como um retinóide cosmeceútico válido no fotoenvelhecimento. Estudos iniciais que foram completados sugerem que ele pode ter alguma capacidade de reverter o fotoenvelhecimento, mas uma comparação com a tretinoína ainda não foi feita. Até o presente, o adapaleno é aprovado apenas para o tratamento tópico da acne.

Tazaroteno

Muito parecido com o adapaleno, o tazaroteno é um análogo sintético de retinóide. Está atualmente disponível em forma de prescrição para o tratamento de psoríase em placas e acne, nas concentrações de 0,05% e 0,1% com o nome de Tazorac (nos EUA, Allergan) e Zorac (fora dos Estados Unidos, Allergan). Também foi relatado como sendo efetivo para o tratamento da pele fotoenvelhecida, conhecido pelo nome comercial de Avage (Allergan). Ainda que sua eficácia tenha sido estabelecida, apresenta também os efeitos colaterais de irritação induzidos por retinóides pela exposição tópica. Geralmente causa mais irritação do que o adapaleno e a tretinoína. A principal

vantagem do tazaroteno é a retinização muito rápida da face, com melhora precoce percebida nas rugas finas da face. Os pacientes devem ser cuidadosamente aconselhados durante as primeiras semanas do uso do tazaroteno, pois a secura e a descamação podem ser pronunciadas, necessitando de corticosteróides tópicos de baixa potência suplementares para evitar uma irritação muito intensa. Estudos iniciais indicam que a vantagem do tazaroteno pode ser a melhora rápida na despigmentação resistente do melasma ou hiperpigmentação pós-inflamatória.

Conclusão

Os retinóides são uma grande família de moléculas cuja função principal é servir como agonistas para membros da família dos receptores nucleares RAR e RRX. Na verdade, isto denota o seu papel na regulação do perfil de expressão genética via ligação dos RAR/RRX aos ERARs. Em dermatologia, os retinóides mostraram efeitos benéficos na acne, psoríase, ceratose actínica e na pele envelhecida/fotoenvelhecida. A capacidade dos análogos sintéticos dos retinóides de mimetizar os efeitos dos ligantes endógenos, como o ácido retinóico, é baseada em parte num mecanismo de ação similar, mas com variações nas propriedades farmacocinéticas que os tornam mais funcionais para indicações específicas, baseadas no estágio da doença a ser tratada. As direções futuras de pesquisas para o melhor entendimento das conexões entre a eficácia e a irritação induzida por retinóides devem permitir a identificação de análogos ou otimizar terapias que separem esses dois fenômenos.

Leituras Sugeridas

Bailey JS, Siu CH. Purification and partial characterization of a novel binding protein for retinoic acid from neonatal rat. *Journal of Biological Chemistry* 1988; 263(19): 9326-9332.

Boehnlein J, Sakr A, Lichtin JL, Bronaugh RL. Characterization of esterase and alcohol dehydrogenase activity in skin. Metabolism of retinyl palmitate to retinol (vitamin A) during percutaneous absorption. *Pharmacy Research* 1994; 11: 1155-1159.

Creidi P, Humbert P. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin. *Dermatology* 1999; 199(Suppl 1): 49-52.

Duell EA, Kang S, Voorhees JJ. Unoccluded retinol penetrates human skin *in vivo* more effectively than

unoccluded retinyl palmitate or retinoic acid. *Journal of Investigations in Dermatology* 1997; 109(3): 301-305.

Effendy I, Kwangsuksith C, Lee JY, Maibach HI. Functional changes in human stratum corneum induced by topical glycolic acid: comparison with all-trans retinoic acid. *Acta Dermatologica Venereologica* 1995; 75(6): 455-458.

Fluhr JW, Vienne MP, Lauze C, Dupuy P, Gehring W, Gloor M. Tolerance profile of retinol, retinaldehyde and retinoic acid under maximized and long-term clinical conditions. *Dermatology* 1999; 199(Suppl 1): 57-60.

Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations. *British Journal of Dermatology* 1998; 139(Suppl 52): 34-40.

Goodman DS. Retinoid-binding proteins. *Journal of American Academy of Dermatology* 1982; 6 (4 Pt 2 Suppl): 583-590.

Green C, Orchard G, Cerio R, Hawk JLM. A clinicopathological study of the effects of topical retinyl propionate cream in skin photoaging. *Clinics in Experimental Dermatology* 1998; 23: 162-167.

Harrison EH. Enzymes catalyzing the hydrolysis of retinyl esters. *Biochimica Biophysica Acta* 1993; 1170 (2): 99-108.

Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP, Tavakkol A, Yi JY, Griffiths CE, Elder JT, Voorhees JJ. 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 of irritation. *Journal of Investigations in Dermatology* 1995; 105: 549-556.

Kang S, Leyden JJ, Lowe NJ, Ortonne JP, Phillips TJ, Weinstein GD, Bhawan J, Lew-Kaya DA, Matsumoto RM, Sefton J, Walker PS, Gibson JR. Tazarotene cream for the treatment of facial photodamage: a multicenter, investigator-masked, randomized, vehicle-controlled, parallel comparison of 0.01%, 0.025%, 0.05%, and 0.1% tazarotene creams with 0.05% tretinoin emollient cream applied once daily for 24 weeks. *Archives of Dermatology* 2001; 137(12): 1597-1604.

Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *Journal of American Academy of Dermatology* 1986; 15: 836-859.

Kurlandsky SB, Duell EA, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Auto-regulation of retinoic acid biosynthesis through regulation of retinol esterification in human keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271: 15346-15352.

- Kurlandsky SB, Xiao J-H, Duell EA, Voorhees JJ, Fisher GJ. Biological activity of all-trans retinol requires metabolic conversion to all-trans-retinoic acid and is mediated through activation of nuclear retinoid receptors in human keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1994; 269: 32821-32827.
- Navarro JM, Casatorres J, Jorcano JL. Elements controlling the expression and induction of the skin hyperproliferation-associated keratin K6. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270(36): 21362-21367.
- Phillips TJ, Gottlieb AB, Leyden JJ, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Sefton J, Walker PS, Gibson JR. Tazarotene Cream Photodamage Clinical Study Group. Efficacy of 0.1% tazarotene cream for the treatment of photodamage: a 12-month multicenter, randomized trial. *Archives of Dermatology* 2002; 138(11): 1486-1493.
- Randolph, RK, Simon M. Characterization of retinol metabolism in cultured human epidermal keratinocytes. *Journal of Biological Chemistry* 1993; 268: 9198-9205.
- Ridge BD, Batt MD, Palmer HE, Jarrett A. The dansyl chloride technique for stratum corneum renewal as an indicator of changes in epidermal mitotic activity following topical treatment. *British Journal of Dermatology* 1988; 118: 167-174.
- Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology* 1999; 199(Suppl 1): 61-63.
- Sefton J, Kligman AM, Kopper SC, Lue JC, Gibson JR. Photodamage pilot study: a double-blind, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of tazarotene 0.1% gel. *Journal of American Academy of Dermatology* 2000; 43(4): 656-663.
- Semenzato A, Bovenga L, Faiferri L, Austria R, Bettero A. Stability of vitamin A propionate in cosmetic formulations. *SÖFW Journal* 1997; 123: 151-154.
- Verschoore M, Poncet M, Czernielewski J, Sorba V, Clucas A. Adapalene 0.1% gel has low skin-irritation potential. *Journal of American Academy of Dermatology* 1997; 36(6 Pt 2): S104-109.
- Vienne MP, Ochando N, Borrel MT, Gall Y, Lauze C, Dupuy P. Retinaldehyde alleviates rosacea. *Dermatology* 1999; 199(Suppl 1): 53-56.
- Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin. A double-blind vehicle-controlled study. *Journal of American Medical Association* 1988; 259: 527-532.

VITAMINAS COSMECÊUTICAS: VITAMINA E

Jens J. Thiele, Swarna Ekanayake-Mudiyanselage, Sherry N. Hsieh



Introdução

Enquanto alguns cosmeceúticos antioxidantes, como a glutatona ou ubiquinol-10, podem ser sintetizados por seres humanos, a vitamina E é fornecida para o corpo somente pela ingestão oral. As principais fontes naturais de vitamina E são vegetais frescos, óleos vegetais, cereais e nozes. Estudos recentes sugerem que a maioria dos homens e mulheres nos Estados Unidos não ingere as recomendações atuais de vitamina E. O objetivo deste capítulo é revisar a atividade biológica da vitamina E na pele humana com ênfase especial nas suas propriedades cosmeceúticas antioxidativas e fotoprotetoras.

Terminologia e Definições

A vitamina E é um cosmeceútico importante uma vez que funciona como o principal antioxidante lipofílico no plasma, membranas e tecidos. O termo “vitamina E” se refere coletivamente a oito moléculas que ocorrem na natureza (quatro tocoferóis e quatro tocotrienóis), que apresentam atividade de vitamina E. Os tocotrienóis diferem dos tocoferóis pelo fato de que eles têm um isoprenóide em vez de uma cadeia lateral fitil; as quatro formas de tocoferóis e tocotrienóis diferem no número de grupos metil no núcleo cromanol (α têm três, β e γ têm dois e δ tem um; Fig. 7.1). Em seres humanos, α -tocoferol é o homólogo da vitamina E mais abundante, seguido pelo γ -tocoferol. Para comparar a potência de diferentes derivados da vitamina E, sua atividade biológica é medida e

comparada ao RRR- α -tocoferol. A potência é expressa com equivalentes de α -tocoferol (a-TE) em unidades internacionais (UI) e foi desenvolvida para suplementação oral.

Indicações e Atividade Biológica

Após mais de meio século de pesquisa existem ainda poucas evidências convincentes da efetividade da vitamina E no tratamento de desordens dermatológicas específicas. Em ensaios e relatos de casos, a suplementação oral com vitamina E é recomendada no tratamento da síndrome das unhas amarelas, doença vibratória, epidermólise bolhosa, prevenção do câncer, claudicação, úlceras cutâneas, síntese de colágeno e cicatrização de feridas. Claramente pelo fato de a vitamina E não ser um produto farmacêutico, faltam estudos controlados por placebo para o tratamento dessas condições. No entanto, no campo dos cuidados com a pele, que inclui os cosmeceúticos, há uma grande quantidade de evidências experimentais apontando para os efeitos fotoprotetores em particular (para revisão ver Tabela 7.1). Além disso, estudos recentes indicam que a vitamina E pode revelar benefícios dermatológicos dos cosmeceúticos.

Recentemente, Tsourelis-Nikita et al realizaram um estudo cego, controlado por placebo, no qual 96 pacientes com dermatite atópica foram tratados com placebo ou com a vitamina E oral (400 UI/dia) por oito meses. Eles encontraram uma melhora e quase remissão completa da dermatite atópica e uma queda de 62% nos níveis de IgE sérica, baseados nas condições iniciais da vitamina E no grupo tratado. A corre-

TABELA 7.1Efeitos fotoprotetores da vitamina E (α -tocoferol) e derivados topicamente aplicados *in vivo* — cont.

Componente(s)	Espécies	Parâmetro(s)	Eficácia	Observações	Autor, ano, referência
Vitamina E	Camundongo	Enrugamento cutâneo, incidência de tumores cutâneos e histologia	Protetores	Proteção adicional quando combinado com agentes antiinflamatórios	Bissett et al 1992
Acetato de vitamina E	Camundongo	Eritema, edema e sensibilidade cutânea	Protetores	Tratamento imediatamente após exposição aos RUV	Trevithick et al 1992
Acetato de vitamina E	Camundongo	Edema e histologia	Protetores	Tratamento tardio após exposição ao RUV; concentrações crescentes de vitamina E na pele	Trevithick et al 1993
Vitamina E Acetato de vitamina E Sorbato de vitamina E	Camundongo	Enrugamento da pele	Vitamina E e éster de sorbato protetores; éster de acetato de vitamina E apenas moderadamente protetores	Éster de sorbato mais protetor que a vitamina E livre	Jurkiewicz et al 1995
Vitamina E Acetato de vitamina E	Humanos	Eritema (coloração da pele)	Proteção moderada de vitamina E e acetato de vitamina E quando aplicados oclusivamente após exposição aos RUV	Não-protetor quando aplicado oclusivamente antes da exposição ao RUV	Montenegro et al 1995
Acetato de vitamina E Succinato de vitamina E	Rato	Ligação induzida por UVA do 8-MOP às biomacromoléculas epidérmicas	Vitamina E protetora; acetato de vitamina E somente protetor após aplicação prolongada	Conversão do acetato de vitamina E em vitamina E lenta	Beijersbergen van Henegouwen et al 1995
Vitamina E	Camundongo	Incidência de tumores cutâneos e imunossupressão	Não-protetor		Gensler et al 1996
Vitamina E	Porco Yorkshire	Formação de queimaduras solares	Proteção contra os danos induzidos por RUV	Proteção mínima na redução dos danos induzidos por PUVA	Darr et al 1996

Vitamina E	Camundongo	Imunossupressão e peroxidação lipídica	Protetor	Não-protetor quando aplicado após exposição aos RUV	Yuen et al 1997
Vitamina E	Camundongo	Histologia (formação de queimadura solar e espessura da pele)	Protetor		Ritter et al 1997
Vitamina E Acetato de vitamina E Metil éter de vitamina E	Camundongo	Formação de fotoadutos de DNA	Derivados de vitamina E menos protetores que a vitamina E	Propriedades fotoprotetoras da vitamina E	McVean et al 1997
Vitamina E	Camundongo	Quimioluminescência após exposição ao UVA	Protetor	β -caroteno também protetor	Evelson et al 1997
Vitamina E	Camundongo	Formação dos fotoadutos do DNA no gene p53 epidérmico	Protetor		Chen et al 1997
Vitamina E	Camundongo	Peroxidação lipídico	Protetor	Capacidade antioxidante enzimática e não-enzimática das peles investigadas	Lopez-Torres et al 1998
Vitamina E	Humanos	Eritema (coloração e fluxo sanguíneo da pele)	Proteção moderada	Não-protetor quando aplicado após exposição ao RUV; FPS (determinada <i>in vitro</i>) = 1	Dreher et al 1998
Vitamina E γ -tocoferol δ -tocoferol Acetato de vitamina E Metil éter de vitamina E	Camundongo	Formação dos fotoadutos de DNA	Vitamina E, γ -tocoferol e δ -tocoferol protetores, acetato de vitamina E e metil éter de vitamina E não-protetores	Aplicado como dispersão em creme	McVean et al 1999
Vitamina E Succinato de vitamina E	Camundongo	Eritema, pigmentação, incidência de tumores cutâneos	Protetor após aplicação prolongada	Nenhum sinal de toxicidade observado para vitamina E o succinato de vitamina E	Burke et al 2000

HTB = hidroxitolueno butilado, CPZ = clorpromazina, DEM = dose eritematosa mínima, 8-MOP = 8-metoxipsoraleno, PUVA= tratamento com 8-metoxipsoraleno e UVA, FPS = fator de proteção solar

pronunciado. Assim, suplementação antioxidativa com vitamina E, bem como co-antioxidantes ativos sinergicamente com a vitamina C, podem melhorar estratégias fotoprotetoras usando filtros solares. Enquanto estudos isolados demonstraram penetração significativa da vitamina E tópica em camadas dérmicas *in vitro* e em animais, existem ainda controvérsias sobre a eficácia dessas estratégias para alvos dérmicos na pele humana.

Fotoproteção pela vitamina E

O maior corpo de evidências científicas para um papel cosmeceútico benéfico da vitamina E tópica existente é sobre fotoproteção (resumido na Tabela 7.1). Numerosos estudos tópicos demonstraram reduzir significativamente a resposta aguda da pele quando a vitamina E foi aplicada antes da exposição aos RUV, com eritema e edema, formação de queimadura solar, peroxidação lipídica, formação de adutos de DNA e imunossupressão, assim como quimiluminescência. Reações cutâneas crônicas devidas à exposição RUV prolongada, como enrugamento e incidência de tumores cutâneos, também foram diminuídas com formulações de vitamina E tópica. Ésteres de vitamina E se mostraram agentes promissores na redução do dano solar induzido por RUV. No entanto, seus efeitos fotoprotetores parecem ser menos pronunciados, comparados com a vitamina E. Além disso, alguns estudos não detectaram fotoproteção promovida por ésteres de vitamina E. Como o grupo hidroxil aromático livre é responsável pelas propriedades antioxidantes da vitamina E, ésteres dessa vitamina precisam ser hidrolisados durante a absorção cutânea para mostrar atividade.

O acetato de vitamina E mostrou ser absorvido e penetrar na pele. Um estudo de biodisponibilidade cutânea demonstrou que a vitamina E e o acetato de vitamina E se comportam de maneira similar no que diz respeito à penetração na epiderme do rato. A diferença entre parâmetros físico-químicos que determinam o transporte de vitamina E e seus ésteres parece ser desprezível. Notavelmente, a bioconversão do acetato de vitamina E para sua forma ativa antioxidativa, α -tocoferol, foi descoberta como sendo lenta e ocorrendo apenas em pequenas proporções *in vivo*. Como demonstrado em estudos recentes, pele viável de porco micro-Yucatan ou pele humana viável *ex vivo*, o acetato de vitamina E não foi hidrolisado na camada limitante de penetração da pele, o estrato córneo. Na epiderme nucleada, no entanto, a bioconversão do acetato de vitamina E em vitamina E ocorre, mas parece depender da formulação. Existem, po-

rém, algumas evidências de que a bioconversão do acetato de vitamina E em vitamina E possa ser estimulada devido à exposição aos RUV. A exposição ao UVB demonstrou causar um aumento na atividade da esterase na epiderme de murinos.

Dosagem e Regimes de Uso Práticos

Suplementação tópica

A vitamina E é um dos ingredientes cosmeceúticos mais utilizados. Enquanto produtos com concentração de menos de 0,1% e mais de 20% foram desenvolvidos e comercializados na Europa e nos Estados Unidos, existe uma surpreendente ausência de dados publicados sobre estudos dose-resposta definindo a dosagem ideal de vitamina E. Em adição à relativa falta de controle da eficácia requerida para produtos vendidos sem prescrição, isto também pode ser atribuído a parâmetros mal definidos, assim como a dificuldade de medir o estresse oxidativo *in vivo*. Avanços recentes em biofísica (p. ex., emissão ultrafraca de fótons; espectroscopia quase infravermelho/Raman; ressonância paramagnética eletrônica) e em pesquisas bioquímicas (p. ex., a recente identificação de produtos de fotooxidação lipídica de superfície cutânea altamente sensíveis e específicos/SqmOOH) levaram ao desenvolvimento de ensaios não-invasivos (p. ex., o "teste de fotooxidação do sebo") que ajudarão a definir melhor curvas dose-resposta relevantes dos antioxidantes como a vitamina E.

Usando esta abordagem, demonstramos recentemente que mesmo o uso de produtos para enxágüe contendo α -tocoferol em concentrações de menos de 0,5% levou a aumentos significativos nos níveis de vitamina E no estrato córneo da pele humana. Desta forma, se o apelo do produto é uma melhor proteção antioxidante da barreira cutânea, formulações tópicas com α -tocoferol em concentrações que vão de 0,1% a 1%, mas não são ésteres de vitamina E, são provavelmente eficientes. De acordo com a teoria antioxidante desenvolvida previamente, combinações com co-antioxidantes e vitamina C podem ajudar a melhorar os efeitos antioxidantes e a estabilidade da vitamina E.

Suplementação dietética/sistêmica

Enquanto a vitamina E tópica foi extensamente estudada, pouco se sabe sobre a biodisponibilidade oral

deste antioxidante na pele. Estudos em andamento em nosso laboratório indicam que uma ingestão diária tão baixa quanto 400 UI de vitamina E aumenta os níveis de vitamina E cutânea. Resultados conflitantes publicados nesta edição são devidos ao fato de diferentes métodos analíticos e compartimentos da pele terem sido investigados. Enquanto estudos iniciais investigaram a espessura total da pele, esforços recentes de pesquisa focaram-se no transporte de vitamina E via secreção da glândula sebácea, o que levaria primariamente a um aumento dos níveis de vitamina E nos lipídios da superfície cutânea e na epiderme superior/estrato córneo. Nossos resultados recentes indicam que:

1. A secreção da glândula sebácea é o principal mecanismo que leva a diferenças em locais específicos no aumento da vitamina E.
2. A biodisponibilidade de 400 mg da acetato de RRR- α -tocoferol (derivado da vitamina E natural) ou de 400 mg do acetato de all-rac- α -tocoferol (derivado da vitamina E sintética) é comparável.
3. Possíveis efeitos protetores na pele requerem um período de suplementação de duas a três semanas.

Os resultados são importantes quando sugerem que não pode ser obtida nenhuma melhora da proteção antioxidante dos lipídios da barreira cutânea e proteínas, nas primeiras duas semanas de suplementação da vitamina E oral.

Cuidados, Contra-indicações e Efeitos Adversos

Embora a vitamina E seja usada em muitos produtos cosméticos tópicos, relatos de efeitos colaterais com reações cutâneas alérgicas ou irritantes são raros. No entanto, efeitos colaterais clínicos foram descritos após aplicação tópica de produtos contendo vitamina E, por exemplo, dermatite de contato localizada e generalizada, urticária de contato e erupções semelhantes a eritema multiforme. Em 1992, um "surto epidêmico" de aproximadamente 1.000 casos de dermatite de contato folicular e papulosa alérgica, causada pelo linoleato de α -tocoferol, em uma linha cosmética, foi relatado na Suíça. Os autores descobriram que esse composto era facilmente oxidado sob as condições de armazenamento utilizadas. Assim, produtos de oxidação secundária ou terciária do linoleato de α -tocoferol, mais do que o éster de vitamina E reduzido, provavelmente causaram a irritação ou mesmo a oxidação de proteínas e subsequente formação de

haptenos. Além disso, reações positivas de teste de contato (*patch test*), foram relatadas em muitos casos, após a aplicação do acetato de α -tocoferol em derivados α -tocoferol solúveis em água, amplamente utilizados.

Para concluir, resultados positivos de teste de contato para o α -tocoferol são raros e necessitam ser revisados de forma crítica. Investigadores usaram óleo de vitamina E em cápsulas para o teste de contato sem maiores avaliações dos derivados do tocoferol, que é fonte ou componente dessas cápsulas. Contudo, em muitos casos não pôde ser excluído que os sintomas foram causados por óleo de grãos de soja, glicerina ou gelatina, todos produtos presentes nas cápsulas de vitamina E topicamente aplicadas.

Doses de 50 UI a 1.000 UI de α -tocoferol por dia foram bem toleradas em seres humanos com mínimos ou sem efeitos colaterais. Suplementos de vitamina E para a gravidez geralmente contêm doses menores de vitamina E, mas efeitos adversos não foram observados mesmo com doses mais altas. Teoricamente, no entanto, devido ao envolvimento do sistema do citocromo P450 no metabolismo do RRR- α -tocoferol oralmente suplementado, interações com drogas foram levadas em conta quando doses supra-nutricionais de vitamina E foram fornecidas. Como o tocoferol e seus produtos de oxidação são capazes de inibir a agregação plaquetária, a suplementação simultânea de anticoagulantes e vitamina E não é recomendada.

Pesquisas Atuais e Possíveis Aplicações Futuras

Como indicado, estratégias tópicas isoladas podem não ser suficientes para aumentar a defesa antioxidativa na derme, e assim prevenir ou diminuir o fotoenvelhecimento no compartimento da pele. Assim, pesquisas atuais têm como foco a administração sistêmica da vitamina E para os vários compartimentos da pele humana. Recentemente foi descoberto que o sebo humano contém altas taxas de α -tocoferol e que a secreção da glândula sebácea é uma via importante do transporte do α -tocoferol para regiões da pele ricas em glândulas sebáceas, como a pele da face. Da mesma forma, foi relatado que drogas administradas oralmente são transportadas para a superfície da pele e para o estrato córneo pela via de secreção das glândulas sebáceas. Estudos em andamento investigam a relevância e o tempo de curso dessa via de transporte para aumentar os níveis de vitamina E na pele humana. Um outro estudo em andamento se foca na rele-

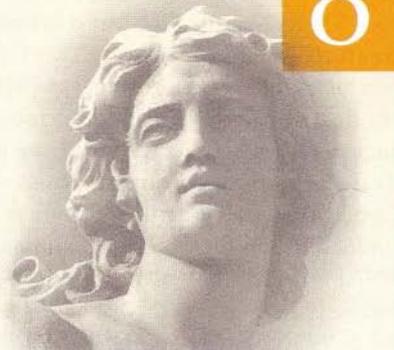
vância desse mecanismo para os níveis de vitamina E fisiológicos nos lipídios da superfície cutânea em grupos etários diferentes. O resultado desses estudos certamente terá implicações para o entendimento das condições de produção de sebo, da pele seca (p. ex., como na dermatite atópica), assim como para a pele pré-puberal infantil, que tem uma baixa atividade das glândulas sebáceas. A vitamina E permanece um cosmecêutico importante no arsenal terapêutico dermatológico.

Leituras Sugeridas

- Baschong W, Artmann C, Hueglin D, Roeding J 2001 Direct evidence for bioconversion of vitamin E acetate into vitamin E: an ex vivo study in viable human skin. *Journal of Cosmetic Science* 52: 155–161
- Brigelius-Flohe R, Kelly FJ, et al 2002 The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *American Journal of Clinical Nutrition* 76: 703–716
- Burke KE, Clive J, Combs GF, et al 2000 Effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh: 2 hairless mice. *Nutrition Cancer* 38: 87–97
- Ekanayake-Mudiyanselage S, Hamburger M, Elsner P, Thiele JJ 2003 Ultraviolet A induces generation of squalene monohydroperoxide isomers in human sebum and skin surface lipids in vitro and in vivo. *Journal of Investigative Dermatology* 120: 915–922
- Ekanayake-Mudiyanselage S, Kraemer K, Thiele JJ 2004 Oral supplementation with all-rac- and RRR-alpha-tocopherol increases vitamin E levels in human sebum after a latency period of 14–21 days in: *Vitamin and Health Annals of the New York Academy of Science* 1031: (in press)
- Fuchs J, Groth N, Herrling T 2002 In vivo measurement of oxidative stress status in human skin. *Methods in Enzymology* 352:333–339
- Harris BD, Taylor JS 1997 Contact allergy to vitamin E capsules: false negative patch tests to vitamin E. *Contact Dermatitis* 36: 273
- Sander CS, Chang H, Salzmann S, et al 2002 Photoaging is associated with protein oxidation in human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology* 118: 618–625
- Thiele JJ, Weber SU, Packer L 1999 Sebaceous gland secretion is a major physiologic route of vitamin E delivery to skin. *Journal of Investigative Dermatology* 113: 1006–1010
- Thiele JJ, Schroeter C, Hsieh SN, Podda M, Packer L 2001 The antioxidant network of the stratum corneum. *Current Problems in Dermatology* 29: 26–42
- Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G 2002 Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *International Journal of Dermatology* 41: 146–150

VITAMINAS COSMECÊUTICAS: VITAMINA C

Patricia K. Farris



Introdução

A vitamina C é um antioxidante que ocorre na natureza incorporada aos cosmecêuticos com o propósito de prevenir e tratar a pele danificada pelo sol. A maior parte das plantas e animais tem a capacidade de sintetizar vitamina C. Em seres humanos, no entanto, a vitamina C não pode ser sintetizada em função da incapacidade de produzir L-glucono-gama-lactona oxidase, a enzima necessária para sua produção. Por esta razão, a vitamina C deve ser obtida de fontes alimentares, como frutas cítricas e vegetais de folhas verdes (Fig. 8.1). Curiosamente, a suplementação oral com vitamina produz apenas um aumento limitado na concentração cutânea. Isto ocorre porque mesmo com a ingestão de doses altas, a absorção da vitamina C é limitada por mecanismos de transporte

ativo no intestino. Desta forma, a vitamina C se tornou um cosmecêutico popular de aplicação tópica.

Três formas de cosmecêuticos são encontradas em cosmecêuticos comercializados como creme, serum ou adesivos. A primeira é a forma ativa da vitamina C, o ácido L-ascórbico. As formulações iniciais do ácido L-ascórbico freqüentemente se tornavam amareladas, devido à oxidação do ácido deidroascórbico desencadeada com a exposição ao ar. Por esta razão, muitos farmacêuticos de cosméticos mudaram para derivados esterificados mais estáveis, como o ascorbil-6-palmitato e o fosfato de ascorbil magnésio. Estudos da estabilidade, comparando todos os três compostos, demonstraram que o fosfato de ascorbil magnésio é o mais estável em solução e em emulsão, seguido pelo ascorbil-6-palmitato, enquanto o ácido L-ascórbico é o menos estável. Apesar dessas descobertas, cosmecêuticos contendo todas as formas de vitamina C podem ser adquiridos no mercado hoje em dia.



Fig. 8.1 Frutas cítricas, como as laranjas, são uma rica fonte dietética de vitamina C

Estresse Oxidativo, Envelhecimento Cutâneo e Vitamina C

A pesquisa antienvhecimento elucidou o papel das espécies reativas de oxigênio na patogênese do fotoenvelhecimento. Espécies reativas ao oxigênio (*Reactive Oxygen Species* – ROS), incluindo ânion superóxido, peróxido e oxigênio *singlet*, são geradas quando a pele humana é exposta à luz ultravioleta. Os ROS provocam seus efeitos deletérios causando alterações químicas diretas no DNA, na membrana celular e nas proteínas, incluindo o colágeno.

O estresse oxidativo também pode ativar certos eventos celulares mediados por fatores de transcrição. Os ROS hiperativam o ativador do fator de transcrição da proteína-1 (AP-1). AP-1 aumenta a produção de metaloproteinases (MMP), resultando em destruição do colágeno. O fator de transcrição nuclear kappa-B (FN-κB) também é induzido pelo estresse oxidativo e produz inúmeros mediadores inflamatórios que contribuem para o envelhecimento cutâneo. Além disso, os ROS aumentam os níveis do RNAm da elastina nos fibroblastos da derme, o que pode explicar as alterações de elastose encontradas em peles fotoenvelhecidas.

A pele utiliza um sistema complexo de antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos para se proteger dos ROS nocivos. O ácido L-ascórbico é o mais completo antioxidante na pele humana. Esta vitamina hidrossolúvel funciona no compartimento aquoso da célula. A vitamina C doa elétrons de modo seqüencial, neutraliza os radicais livres e protege as estruturas intracelulares do estresse oxidativo. Após a doação do primeiro elétron, um radical ascorbato livre mais estável é formado e, após a doação do segundo elétron, resulta o ácido deidroascórbico. O ácido deidroascórbico pode ser convertido novamente em L-ascórbico pela enzima ácido deidroascórbico redutase, ou pode ser quebrado quando o anel lactona se abre. A vitamina C também ajuda a regenerar a forma oxidada da vitamina E, um potente antioxidante lipossolúvel. Sob este aspecto, estas duas vitaminas antioxidantes parecem funcionar de modo sinérgico no interior da célula.

De maneira conjunta, enquanto a luz ultravioleta aumenta a produção dos ROS intracelulares, está ao mesmo tempo impedindo a pele de neutralizá-los. A exposição ao UVB depleta muitos antioxidantes-chave da pele, incluindo a vitamina C. Sabemos que a exposição à luz ultravioleta depleta a reserva de vitamina C de uma maneira dependente de dose. Mesmo exposições mínimas a 1,6 DEM (dose eritematosa mínima) podem diminuir os níveis de vitamina C para 70% do normal, enquanto a exposição da pele de murinos a uma DEM 10 vezes maior aumenta mais ainda a depleção para 54% do normal. Além disso, o ozônio depleta as reservas de vitaminas C e E em células epidérmicas. Desta forma, a exposição ambiental prejudica as defesas naturais da pele contra o estresse oxidativo.

Vitamina C: Efeitos no Colágeno e na Síntese de Elastina

A vitamina C é essencial para a biossíntese do colágeno. O ascorbato serve como um co-fator para a prolif

e lisil hidroxilase, as enzimas responsáveis por estabilizar e fazer a ponte entre as fibras de colágeno. O ascorbato também pode estimular a síntese do colágeno diretamente pela ativação da transcrição e estabilização do RNAm do procolágeno. O escorbuto serve como um protótipo para as alterações fisiológicas que ocorrem quando há falta de vitamina C e a biossíntese do colágeno está prejudicada.

Em vista disso, não é de surpreender que a aplicação tópica de vitamina C tenha mostrado aumento da produção de colágeno na pele humana. Biópsias da pele de mulheres na pós-menopausa que aplicaram ácido L-ascórbico a 5% em um antebraço e veículo no outro mostraram um aumento nos níveis de RNAm dos colágenos I e III. Além disso, os níveis de inibidor tissular da MMP 1 também estavam aumentados, sugerindo que a vitamina C tópica pode diminuir a quebra do colágeno. De modo interessante, os níveis de RNAm da elastina, fibrilina e o inibidor tissular da MMP 2 se mantiveram inalterados. Os autores notaram que aqueles indivíduos mais afetados pela vitamina C tópica tinham baixa ingestão calórica desta vitamina, e concluíram que a atividade funcional das células dérmicas pode aumentar pela aplicação tópica da vitamina C.

O ácido L-ascórbico também parece influir na biossíntese de elastina. Estudos *in vitro* sugerem que a biossíntese de elastina por fibroblastos pode ser inibida pelo ascorbato. Isso pode ser útil na redução do acúmulo de elastina que é característico da pele fotoenvelhecida.

Fotoproteção pela Vitamina C

Enquanto os filtros solares permanecem como o principal recurso para proteger a pele contra alterações induzidas pelos raios UV, os antioxidantes estão ganhando espaço. Estudos recentes sugerem que enquanto os filtros solares reduzem o eritema produzido pelos raios UV e a formação de dímeros de timina, eles atuam pouco na proteção da pele contra os radicais livres. Os filtros solares, mesmo quando aplicados corretamente, bloqueiam apenas 55% dos radicais livres produzidos pela exposição ao UVA. Isto é importante uma vez que se acredita que o UVA é importante na patogênese do envelhecimento cutâneo e possivelmente na formação do melanoma. Esses dados sugerem que para otimizar a proteção UV, os filtros solares devem ser usados junto com antioxidantes tópicos.

Sabe-se que o ácido L-ascórbico tem efeitos fotoprotetores na pele. A vitamina C não age como um

filtro solar *per se*, uma vez que ela não absorve a luz solar no espectro UV. O ácido L-ascórbico tópico mostrou proteger a pele de porcos do eritema induzido por UVB e da formação de queimadura solar. A aplicação tópica da vitamina C a 10% diminuiu o eritema induzido por UVB em 52% e o número de células de queimaduras solares em 40%–60%. O pré-tratamento com vitamina C tópica antes do UVA atenuou a lesão fototóxica medida pelas células de queimaduras solares, e resultou em uma histologia normal livre dos achados usuais associados ao PUVA.

Enquanto a vitamina C isoladamente pode conferir fotoproteção, ela parece funcionar otimamente em conjunção com a vitamina E. Em estudos desenvolvidos para avaliar esta sinergia, as vitaminas C e E foram aplicadas isoladamente ou combinadas, por quatro dias na pele de porco, e então foi irradiada com um simulador solar (295 nm). No quinto dia, o fator de proteção antioxidante foi medido incluindo eritema, células de queimadas pelo sol e dímeros de timina. A combinação de ácido L-ascórbico a 15% e alfa-tocoferol a 1% promoveu efeitos fotoprotetores superiores (quatro vezes), que foram progressivos no período de quatro dias. Ambos os antioxidantes conferiram fotoproteção quando aplicados isoladamente, mas em menor proporção do que quando usados em combinação.

É importante notarmos que antioxidantes tópicos devem ser aplicados antes da exposição UV para promoverem o seu efeito protetor. Em um estudo em seres humanos aleatório, duplo-cego, controlado por placebo, os efeitos protetores a curto prazo de uma variedade de antioxidantes foram avaliados quando aplicados à irradiação com UV. Melatonina, vitamina C e vitamina E foram aplicadas isoladas ou em combinações 30 minutos, uma hora e duas horas após a exposição UV. Nenhum efeito fotoprotetor foi observado, quando estes antioxidantes foram aplicados após a irradiação com UV.

Vitamina C como um Antiinflamatório

A vitamina C é conhecida por sua atividade antiinflamatória e foi usada por dermatologistas para o tratamento de uma variedade de dermatoses inflamatórias. Células humanas em cultura carregadas com vitamina C mostraram uma diminuição significativa na ativação do fator de transcrição nuclear kapa-B (FN-κB). O FN-κB é o fator de transcrição responsável pela produção de inúmeras citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-1, IL-6 e IL-8. Acredita-se que esta hi-

poativação do FN-κB pela vitamina C ocorra pelo bloqueio da ativação do FN-κB induzida pelo TNF-α. Este mecanismo explica as propriedades antiinflamatórias que são observadas com a vitamina C.

Transporte e Metabolismo do Ácido L-ascórbico e Seus Derivados

Enquanto alguns acreditam que os derivados do éster são preferíveis na formulação, outros continuam comprometidos com o uso do ácido L-ascórbico. Estudos desenvolvidos por Pinnell et al sugerem que o ácido L-ascórbico tópico pode ser formulado de maneira que a estabilização seja garantida e aumente a permeação. Esses estudos demonstraram que o ácido L-ascórbico pode ser transportado através do estrato córneo, desde que a carga iônica na molécula seja removida. Isso é conseguido apenas com um pH menor do que 3,5. A concentração máxima de ácido L-ascórbico para absorção percutânea foi 20% e, curiosamente, níveis mais altos não aumentaram a absorção. A aplicação diária de ácido L-ascórbico a 15% em um pH de 3,2 aumentou os níveis deste ácido em 20 vezes no tecido, onde ocorreu saturação após três dias. A meia-vida do ácido L-ascórbico após saturação tissular foi de aproximadamente quatro dias. Em contraste, o fosfato de ascorbil magnésio a 13% tópico e ascorbil-6-palmitato a 10% não aumentaram os níveis cutâneos do ácido L-ascórbico, de acordo com este estudo.

Um estudo recente mostrou novidades nos mecanismos envolvidos no transporte do ácido L-ascórbico e do fosfato de ascorbil magnésio (FAM) através do estrato córneo. Estudos *in vitro* utilizando ratos nus avaliaram a capacidade dos lasers e da microderma-brasão de aumentar e controlar a permeação da pele e a deposição do ácido L-ascórbico e do FAM. Na linha de base, o ácido L-ascórbico teve uma permeabilidade passiva muito baixa, enquanto o FAM pareceu ser mais facilmente transportado para a derme, onde ele foi convertido em ácido L-ascórbico. Essa diferença na permeabilidade é provavelmente devida ao fato de o ácido L-ascórbico ser hidrofílico, enquanto o FAM é lipofílico. Esses estudos demonstraram que a microdermabrasão, o laser de erbium e o dióxido de carbono aumentaram a permeação cutânea do ácido L-ascórbico topicamente aplicado, enquanto não houve melhora na permeação do fosfato de ascorbil magnésio com esses tratamentos. Esses dados sugerem que a etapa limitante para o transporte do FAM não é a permeação através da pele, uma vez que ele parece atravessar o estrato córneo prontamente, e sim a di-

fusão do veículo. Em contraste, a permeação do ácido L-ascórbico foi melhorada com tratamentos que rompem o estrato córneo, quebrando assim a barreira para a sua absorção. Estudos como esse elucidam as diferenças bioquímicas entre a vitamina C e seus derivados, e como elas se correlacionam com suas atividades biológicas.

Ascorbil-6-palmitato

O ascorbil-6-palmitato é um análogo lipossolúvel do ácido L-ascórbico, com uma cadeia de ácido palmítico fixada na sexta posição. Essa molécula quando hidrolisada gera ácido ascórbico e ácido palmítico. Por ser lipossolúvel, o ascorbil palmitato é facilmente transportado para dentro das células, onde funciona como um antioxidante.

Perricone publicou muito sobre o uso do ascorbil-6-palmitato. Seus estudos demonstraram que o ascorbil-6-palmitato tem atividade fisiológica que não é dependente da sua quebra em ácido ascórbico. O ascorbil-6-palmitato é um removedor de radicais livres dentro e fora dele mesmo. Por ser não irritante em um pH neutro, é ideal para aplicações tópicas e tem uma duração nas prateleiras de dois anos.

Estudos clínicos realizados por Perricone indicam que o ascorbil-6-palmitato a 15% é efetivo em reduzir o eritema induzido por UVB. O ascorbil palmitato aplicado após a queimadura UV diminuiu a vermelhidão 50% mais rápido do que em áreas que não foram tratadas. Esses efeitos provavelmente são o resultado da atividade antiinflamatória. O ascorbil palmitato tópico também provou ser 30 vezes mais efetivo do que o ácido ascórbico como um inibidor de tumores em camundongos.

Perricone também demonstrou que o ascorbil palmitato é útil para o tratamento de dermatoses inflamatórias. Ele sugere que condições, como psoríase e eczema asteatótico, podem ser melhoradas pela aplicação tópica do ascorbil palmitato. Não foram relatados ensaios clínicos formais confirmando essas recomendações.

Fosfato de ascorbil magnésio

O fosfato de ascorbil magnésio (FAM) é encontrado em cosméticos e é estável em pH neutro. O FAM é conhecido como um removedor de radicais livres e estimulador da produção de colágeno. Estudos demonstraram que o FAM protege contra a peroxidação lipídica induzida pelo UVB em camundongos

sem pêlos, e confirmaram que ele atravessa a epiderme e é convertido em ácido ascórbico.

Estudos *in vitro* utilizando fibroblastos humanos demonstraram que o fosfato de ascorbil magnésio é equivalente ao ácido ascórbico na capacidade de estimular a síntese de colágeno. Esses achados foram confirmados por estudos adicionais que demonstraram maior síntese de colágeno e crescimento celular de fibroblastos em cultura tratados com FAM. Finalmente, estudos *in vitro* demonstraram que o fosfato de FAM regula a produção do colágeno tipo I.

Estudos Clínicos sobre a Vitamina C Tópica

Estudos clínicos investigaram o efeito cosmeceútico de produtos contendo ácido L-ascórbico. Um estudo duplo-cego, aleatório, controlado por veículo de três meses, foi realizado com 19 pacientes entre 36 e 72 anos, com pele facial moderadamente fotoenvelhecida. Os pacientes aplicaram ácido ascórbico tópico a 10% (Cellex-C serum de alta potência, Cellex-C International, Toronto, Ontário) ou veículo serum na metade da face por três meses. A análise de imagem por profilometria óptica mostrou uma melhora estatisticamente significativa no lado tratado com vitamina C quando comparado com o controle. A avaliação clínica mostrou melhora significativa nas rugas finas, na aspereza palpável, nas rugas grosseiras, no tônus/flacidez da pele, no amarelamento/palidez e características gerais no lado tratado com o composto ativo. A análise através de fotografia mostrou uma melhora de 57,9% no grupo tratado com vitamina C comparado com o controle. Os pacientes mostrados nas Figuras 8.2 e 8.3 mostram o tipo de melhora clínica que pode ser esperada com o uso tópico contínuo do ácido L-ascórbico. A paciente na Figura 8.2 mostra grande melhora das rugas periorbitárias, enquanto a da Figura 8.3 demonstra clareamento significativo da hiperpigmentação com manchas induzida pela actina.

Mais recentemente, Humbert et al relataram um estudo duplo-cego com duração de seis meses, controlado por veículo, de pacientes com pele moderadamente fotoenvelhecida aplicando creme de vitamina C a 5% no pescoço e antebraços. Uma diminuição altamente significativa das pregas profundas foi observada e substanciada com réplicas de silicone no lado tratado com vitamina C. A histologia demonstrou evidência ultra-estrutural de reparo de tecido elástico. Os autores sugeriram que a vitamina C tópica te-



Fig. 8.2 Uma paciente com fotoenvelhecimento moderado. (A) Antes com área ampliada (B) mostrando enrugamento periorbital. (C) Um ano depois do tratamento, com área ampliada (D) mostrando significativa melhora nas rugas periorbitais. (Cortesia de Sheldon R. Pinnell, MD)

ve uma influência positiva em todos os parâmetros da pele com lesão actínica.

Fitzpatrick e Rostan relataram um estudo duplo-cego, de meia face, de dez pacientes tratados com uma nova formulação contendo ácido L-ascórbico a 10% e tetra-hexil-decil-ascorbato a 7% numa base gel de polisilicone anidro. A base gel de polisilicone inativa servia como controle no lado oposto. Avaliações clínicas foram realizadas com quatro, oito e 12 semanas, e biópsias com *punch*. Houve uma melhora geral no lado tratado com vitamina C que foi estatisticamente significativa quando comparada com o veículo com 12 semanas. O lado tratado com vitamina C mostrou uma melhora no escore de fotoenvelhecimento nas bochechas e na área perioral. As áreas periorbitárias melhoraram em ambos os lados, o que os autores atribuíram a uma melhora da hidratação.

Biópsias da pele após o uso da vitamina C mostraram uma melhora no colágeno da zona de Grenz, e um aumento na quantidade de RNAm do colágeno tipo I corado.

Além de melhorar as rugas, a vitamina C pode também ser útil no clareamento da hiperpigmentação. Estudos conduzidos por Kameyama et al demonstraram que o fosfato de magnésio L-ascorbil-2 suprimiu a formação de melanina pela tirosinase e células de melanoma. Além disso, o fosfato de magnésio L-ascorbil-2 em creme a 10% aplicado topicamente na pele humana causou clareamento significativo do melasma e lentigos em 19 de 34 pacientes.

Foi sugerido que a vitamina C tópica pode ser útil no tratamento da acne devido às suas propriedades antiinflamatórias. O fosfato sódico L-ascorbil-2 (FSA), um derivado menos utilizado, tem mostrado



Fig. 8.3 Uma paciente com hiperpigmentação manchada induzida pelo sol. (A) Antes com área ampliada (B) mostrando hiperpigmentação. (C) Um ano depois do tratamento, com área ampliada (D) mostrando melhora na pigmentação induzida pelo sol. (Cortesia de Sheldon R. Pinnell, MD)

efeitos benéficos na acne e na cicatrização da acne, quando utilizada em conjunto com *peelings* de ácido glicólico. Pacientes aplicaram fosfato sódico L-ascorbil-2 a 5% ou veículo duas vezes ao dia após *peelings* de ácido glicólico a 50%. Os *peelings* foram aplicados entre uma a três vezes ao mês em intervalos de dez dias. Dos pacientes, 79% aplicando FSA demonstraram melhora moderada a excelente, comparados a 44% do grupo de controle. Os investigadores concluíram que fosfato sódico L-ascorbil-2 pode melhorar os resultados em pacientes tratados para cicatriz de acne. Há relatos isolados de que a vitamina C tópica poderia melhorar as formas inflamatórias de rosácea, mas não existem estudos clínicos objetivos.

Um uso inovador para o L-ascórbico tópico foi descrito por Alster e West que avaliaram a sua eficácia para o tratamento do eritema após *resurfacing* com laser de CO₂. Estudos de meia face mostraram

uma diminuição significativa no eritema pós-*resurfacing* com laser de CO₂, em torno da oitava semana pós-operatória em pacientes tratados com solução aquosa contendo ácido L-ascórbico a 10%, sulfato de zinco a 2% e tirosina a 0,5% tópicos. Curiosamente, a mesma formulação em base de creme não melhorou o eritema pós-laser.

Conclusão

Vitaminas aplicadas topicamente continuam sendo a base do nosso arsenal terapêutico antienvhecimento. Há agora dados significativos confirmando os benefícios do uso tópico da vitamina C e embasando seu uso como um cosmeceútico. Sua atividade biológica diversificada na pele faz da vitamina C um agente valioso para o dermatologista.

Leituras Sugeridas

- Austria R, Semenzato A, Bettero A 1997 Stability of vitamin C derivatives in solution and topical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 15:795–801
- Carcamo JM, Pedraza A, Borquez-Ojeda O, Golde DS 2002 Vitamin C suppresses TNF alpha-induced NF kappa B activation by inhibiting I Kappa B alpha phosphorylation. 41:12995–30002
- Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S 1992 Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *British Journal of Dermatology* 127:247–253
- Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al 2002 Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Archives of Dermatology* 138:1462–1470
- Haywood R, Wardman P, Sanders R, Linge C 2003 Sunscreens inadequately protect against ultraviolet A-induced free radicals in skin: Implications for skin aging

- and melanoma? *Journal of Investigative Dermatology* 121:862–868
- Humbert PG, Haftek M, Creidi P, et al 2003 Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. *Experimental Dermatology* 12:237–244
- Lin JY, Selim MA, Shea CR, et al 2003 UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *Journal of the American Academy of Dermatology* 48:866–867
- Perricone NV 1997 Topical vitamin C ester (ascorbyl palmitate). *Journal of Geriatric Dermatology* 5:162–170
- Pinnell SR, Yang HS, Omar M, et al 2001 Topical L-ascorbic acid percutaneous absorption studies. *Dermatologic Surgery* 27:137–142
- Pinnell SR 2003 Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 48:1–19
- Shindo Y, Witt E, Hans D, et al. Enzymic and nonenzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *Journal of Investigative Dermatology* 1994; 102:122–124

VITAMINAS COSMECÊUTICAS: VITAMINA B

Donald L. Bissett, John E. Oblong



Introdução

O valor nutricional das vitaminas do complexo B é conhecido há muito tempo, e recentemente a utilidade da vitamina B3 tópica (também conhecida como niacinamida) e da pró-vitamina B5 (também conhecida como pantenol) está sendo cada vez mais reconhecida. Existem vários relatos da niacinamida tópica e do pantenol promovendo efeitos dermatológicos (p. ex., no tratamento da acne e feridas), e elas foram usadas terapêuticamente para esses efeitos. Mais recentemente, essas duas vitaminas foram utilizadas em produtos cosméticos tópicos para promover efeitos benéficos em uma ampla gama de doenças cutâneas comuns, como aquelas associadas ao envelhecimento e fotoenvelhecimento (p. ex., *secura*, manchas vermelhas, hiperpigmentação e alterações da textura). Nessas aplicações, as vitaminas B se mostraram bem toleradas pela pele e puderam assim ser amplamente utilizadas em todos os tipos cutâneos.

Os mecanismos envolvidos nesses efeitos não foram completamente elucidados. No entanto, como ambas as vitaminas B são precursoras de co-fatores importantes no metabolismo, um mecanismo geral envolvendo esta função precursora pode ser presumido. Para a niacinamida, seu papel fisiológico é como um precursor dos importantes co-fatores nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), seu derivado fosfatado (NADP) e das suas formas reduzidas (NADH e NADPH). Quanto ao pantenol, ele é convertido em ácido pantotênico (vitamina B5), um componente do complexo da co-enzima A.

Este capítulo dará uma visão geral sobre os efeitos tópicos e mecanismos dessas vitaminas B, focando-

se principalmente nos seus benefícios cosmeceuticos. Como existem bastantes dados na literatura sobre os dois assuntos, este capítulo discutirá aqueles aspectos das vitaminas B que são relevantes para a dermatologia.

Niacinamida

Material

A vitamina B3 compreende uma família de compostos estruturalmente similares. O foco desta revisão é a niacinamida, que também é conhecida como nicotinamida e na literatura mais antiga como vitamina PP (para prevenção da pelagra). A niacinamida é uma substância solúvel em água, estável e de baixo peso molecular, que penetra rapidamente no estrato córneo.

Efeitos terapêuticos tópicos

A niacinamida tem sido usada topicamente na prevenção da fotoimunossupressão e fotocarcinogênese, na redução da gravidade da acne e no tratamento do penfigóide bolhoso. Os mecanismos específicos para esses efeitos não foram esclarecidos. Contudo, a niacinamida é um precursor do NAD(P) e da sua forma reduzida NAD(P)H, co-fatores que são importantes em muitas reações enzimáticas metabólicas celulares, tendo assim potencial para alterar várias funções tissulares. Além disso, como as formas reduzidas desses co-fatores são potentes antioxidantes, um mecanis-

mo de regulação redoxi é uma grande possibilidade pelo menos para alguns dos efeitos cosmeceuticos observados.

Efeitos cosmeceuticos tópicos

A niacinamida tópica é muito bem tolerada pela pele, isto é, ela não induz respostas de irritação cutânea (respostas de vermelhidão, secura, queimação, ardência ou coceira). A sua leveza e o amplo uso em potencial notado anteriormente estimularam a realização de vários estudos clínicos controlados de cosmeceuticos. Estes estudos revelaram efeitos cutâneos na niacinamida tópica crônica na pele envelhecida, como a melhora da função da barreira cutânea, diminuição do aparecimento dos sinais de fotoenvelhecimento facial (textura, manchas hiperpigmentadas, irritação/manchas vermelhas) e diminuição da produção de sebo. Alguns efeitos mecânicos também foram notados nesses e em outros estudos relacionados que sugerem como a niacinamida funciona como um cosmeceutico.

Barreira e irritação

Por exemplo, no teste no antebraço, a niacinamida tópica levou a uma redução na perda de água transepidermica (TEWL), indicando uma melhora da função da barreira. A pele tratada se mostrou significativamente mais resistente a lesões por agentes destruidores da barreira, como o lauril sulfato de sódio surfactante (LSS). Desta forma, a pele pré-tratada com a niacinamida estará menos sujeita a lesões por agressões no meio ambiente, como detergentes. Isso provavelmente será traduzido em menos irritação e menos vermelhidão, contribuindo assim para um benefício na coloração visível (Fig. 9.1). Na verdade, em testes clínicos na face, a irritação avaliada pelas manchas vermelhas faciais se mostrou reduzida pelo uso diário da niacinamida tópica.

O mecanismo pelo qual o efeito de melhora da barreira ocorre é provavelmente devido ao aumento provocado pela niacinamida nos lipídios da camada da barreira, como as ceramidas e as proteínas da camada da barreira, como a queratina, a involucrina e a filagrina. Espera-se que estes aumentos nos compo-

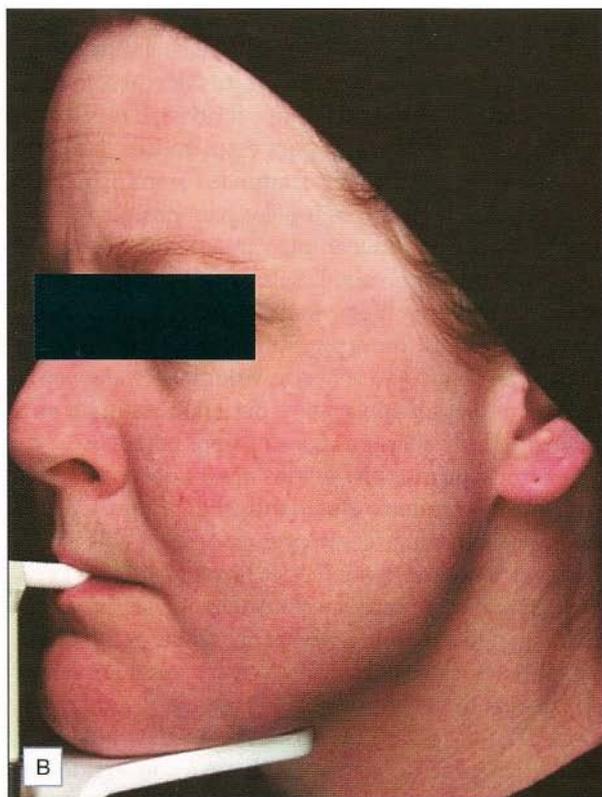
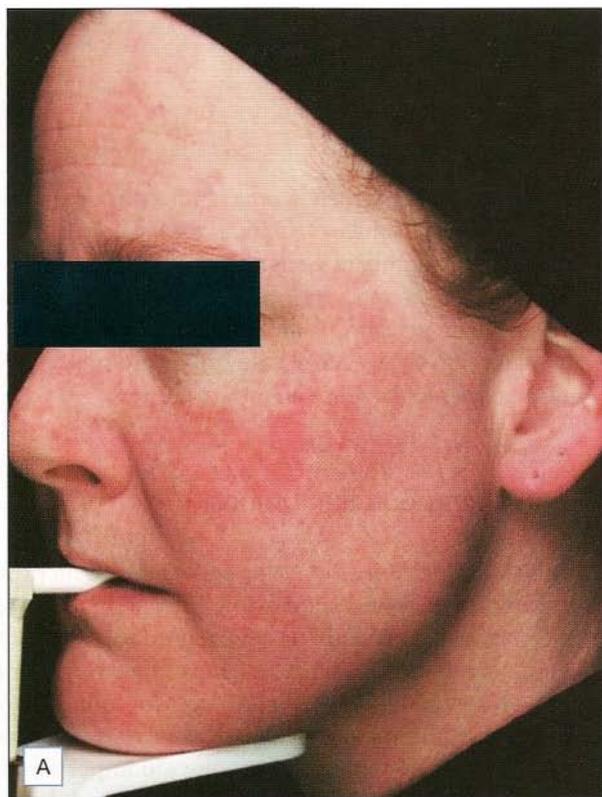


Fig. 9.1 Melhora de manchas vermelhas com uso tópico de niacinamida a 5% em pele de face caucasiana: (A) linha de base; (B) oito semanas



Fig. 9.2 Efeito anti-amarelamento em pele de face chinesa com niacinamida a 3,5%: (A) linha de base; (B) quatro semanas

mentes estruturais primários tenham um efeito significativo na construção da barreira.

Manchas hiperpigmentadas

Além da diminuição do eritema facial crônico, a niacinamida tópica pode ter um efeito na hiperpigmentação facial. A partir de testes clínicos em peles caucasianas e asiáticas, foi observada redução na despigmentação facial. O mecanismo de redução da pigmentação foi investigado *in vitro* e mostrou estar envolvido na inibição da transferência dos melanosomos dos melanócitos para os queratinócitos. Com a transferência inibida, os melanócitos param de produzir melanina, resultando em uma redução no conteúdo de melanina na pele hiperpigmentada.

Amarelamento (palidez)

Um terceiro benefício da niacinamida tópica na coloração é a redução do amarelamento ou palidez cutâneo. No teste facial, o amarelamento cutâneo foi reduzido (Figs. 9.2 e 9.3). O mecanismo pelo qual este efeito ocorre pode envolver um mecanismo antioxidante via NAD(P)H, impedindo de forma específica a glicação da proteína. A glicação (reação de Maillard) é uma reação oxidativa espontânea entre a proteína e o açúcar, resultando na formação de pontes entre as proteínas (produtos de Amedori), que são de cor amarelo-acastanhadas. Esses produtos podem se acumular nos componentes da matriz, como o colágeno, que têm meias-vidas longas. Um “experimento da natureza” que ilustra o impacto da glicação na aparência da pele é o diabetes, quando os níveis de açúcar estão elevados. Isto leva a um aumento na glicação

e um maior amarelamento visível. Existe assim uma grande chance de a glicação ter um papel significativo nas mudanças induzidas pelo envelhecimento na aparência normal da pele (p. ex., amarelamento ou palidez). Foi relatado que a niacinamida tem propriedades antiglicação.

Textura

A fraca textura da pele mais velha na área das bochechas envolve dois fatores: aumento do tamanho dos poros e aparência de “rugosidade, ondulação”. Foi observado que a niacinamida tópica melhorou a textura da pele com o uso crônico. A causa subjacente de a textura cutânea se tornar fraca não está bem definida. No entanto, como o tamanho aumentado dos poros é um dos componentes desta característica, a redução observada induzida pela niacinamida na produ-

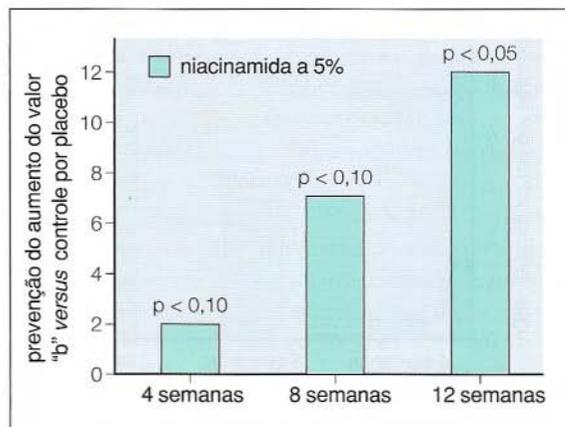


Fig. 9.3 Prevenção do amarelamento da pele com niacinamida a 5% tópica (valor “b” das análises de imagens)

Além da sua utilidade para aumentar a hidratação da pele normal, ele também mostrou melhorar a secura, aspereza, descamação, prurido e eritema associado a uma variedade de doenças cutâneas, como dermatite atópica, ictiose, psoríase e dermatite de contato. Ele também reduz os efeitos colaterais cutâneos associados à terapia com retinóides. Este efeito hidratante levou ao seu uso em produtos para cuidados dos cabelos, promovendo uma melhora na elasticidade, na maciez e na facilidade para pentear.

Barreira e irritação

Para o cuidado da pele, além da hidratação, um mecanismo importante provavelmente envolvido numa variedade de benefícios é a proteção contra irritação através do melhoramento e do reparo da função de barreira cutânea. Como ilustração do efeito de fortalecimento da barreira, foi observado que o pré-tratamento tópico com o pantenol aumentou a resistência da pele a uma exposição subsequente ao LSS surfactante, o que foi medido pela resistência à irritação visível (Tabela 9.1). Como o pantenol é o precursor do ácido pantotênico, que é um co-fator na biossíntese da barreira lipídica, isso poderia contribuir para a notável melhora na camada da barreira. O impacto na barreira lipídica lembra o efeito notado anteriormente da niacinamida.

Além da irritação visível (p. ex., eritema), alguns pacientes são sensíveis a componentes específicos (p. ex., alguns conservantes, fragrâncias, ativos de filtros solares, etc.) de formulações cosméticas, levando à indução de efeitos de irritação antiestéticos negativos, como queimação, ardência, prurido e comichão. O pantenol tópico incorporado nessas formulações pode reduzir esses efeitos negativos (Tabela 9.2). Enquanto o mecanismo para isso não é conhecido, ele poderia estar relacionado ao efeito antiinflamatório ou calmante do pantenol.

TABELA 9.1

Prevenção do eritema induzido por LSS em pantenol tópico

Tempo decorrido após tratamento com LSS	Escala do eritema (escala 0–6) para peles tratadas com	
	LSS	Pantenol seguido de LSS
2 dias	4,0	2,4
3 dias	3,4	1,7
4 dias	2,7	1,4

TABELA 9.2

Redução dos efeitos antiestéticos negativos com formulações contendo pantenol

Atributos antiestéticos visíveis	Redução nos atributos com pantenol (escala 0–6)
Vermelhidão	– 1,4
Queimadura	– 2,4
Comichão	– 5,7
Ardência	– 4,9
Coceira	– 4,9
Aquecimento	– 5,7

Discussão

A vitamina B3 tópica e a pró-vitamina B5 promovem uma grande variedade de efeitos cosmeceúticos na pele. Seus efeitos cosmeceúticos compreendem o fortalecimento da barreira, hidratação e, para a pele envelhecida, melhora na aparência da textura, rugas, hiperpigmentação, manchas vermelhas e amarelamento. Enquanto ainda existe espaço para o melhor entendimento dos mecanismos específicos em cada uma das áreas benéficas, há atualmente sólidos fundamentos do aprendizado mecânico, que aponta o caminho para experimentos futuros. No uso tópico, esses agentes hidrossolúveis não são irritantes para a pele da face, são facilmente formulados, quimicamente estáveis e compatíveis com outros componentes da formulação. Eles são assim os cosmeceúticos ideais.

Leituras Sugeridas

- Biro K, Thaci D, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke WH 2003 Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 49:80–84
- Bissett DL 2002 Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis* 70S:8–12
- Bissett DL, Mrowczynski E, Hicks S 2004 Retinyl propionate and niacinamide: reduction in excess dermal GAGs as a mechanism for their effects in improving the appearance of aging skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 50:S26
- Bissett DL, Oblong JE, Saud A, Berge CA, Trejo AV, Biedermann KA 2003 Topical niacinamide provides skin aging appearance benefits while enhancing barrier function. *Journal of Clinical Dermatology* 32:S9–S18
- Dunstan RW, Kennis RA 1994 Selected heritable diseases of domesticated animals. In: Sundberg JP (ed)

isto é, colesterol, glicosilceramidas e fosfolípidios. Apesar de a epiderme ser um local bastante ativo de síntese lipídica, mesmo em condições basais, o rompimento da barreira de permeabilidade estimula um aumento extra na síntese de Col, Cer e AGL, o que fornece os lipídios necessários para a formação da nova BL. No entanto, a síntese desses lipídios não é apenas **regulada** pelas necessidades da barreira, mas é também **necessária** para a sua função normal. Usando inibidores específicos das enzimas sintéticas de lipídios-chave, demonstramos uma necessidade individual da síntese de Col, AG, Cer e glicosilceramidas para a formação da barreira. Na verdade, o bloqueio dessas enzimas sempre produziu um resultado similar: diminuição da BL, assim como uma escassez de membranas lamelares extracelulares. Desta forma, cada um dos três lipídios-chave é necessário para a função de permeabilidade da barreira.

Distribuição equimolar dos três lipídios-chave do EC

Enquanto os estudos descritos demonstram a necessidade **individual** de Col, AGL e Cer para a permeabilidade da barreira, quando esses lipídios são aplicados topicamente, eles devem ser fornecidos em proporções aproximadamente equimolares para que ocorra a recuperação da barreira normal (Tabela 10.2). Por exemplo, aplicações tópicas de qualquer um ou dois dos três lipídios-chave na pele lesionada agudamente na verdade retarda a recuperação da barreira (Tabela 10.2). A mistura completa e incompleta dos três lipídios-chave rapidamente atravessa o EC, internaliza-se na camada de células granulares, tendo

como alvo a rede trans-Golgi, onde a BL é formada (Fig. 10.4). Lipídios endógenos e exógenos se misturam com a BL nascente, produzindo conteúdos da BL normais ou anormais e derivados de estruturas de membrana, dependendo da distribuição molar dos lipídios aplicados. A recuperação da barreira pode ser acelerada ainda mais aumentando-se a proporção de qualquer um dos três lipídios-chave para uma proporção 3:1:3 (Tabela 10.2 e Fig. 10.5). Assim, misturas fisiológicas de lipídios tópicos influenciam a função da barreira, não pela oclusão parcial do EC, como fazem os lipídios não-fisiológicos (ver mais adiante), mas pela contribuição para os lipídios epidérmicos que são transportados para o interstício do EC.

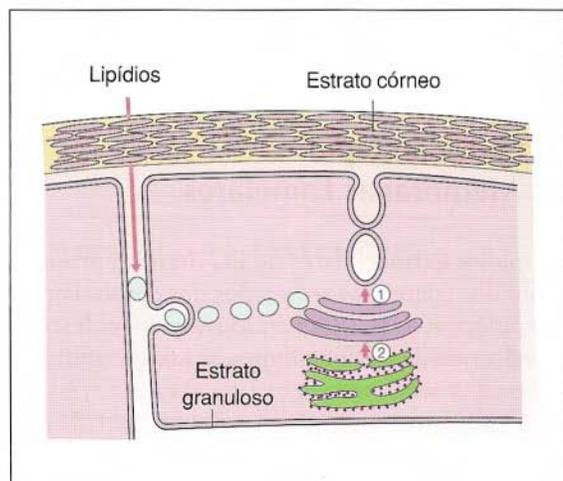


Fig. 10.4 Lipídios fisiológicos atravessam o estrato córneo, entram na camada de células nucleadas, alcançando o sistema secretor dos corpos lamelares

TABELA 10.2

Recuperação da barreira após vários tratamentos tópicos

Tratamento (após perturbações agudas)	Recuperação (%)			
	45 minutos	2 horas	4 horas	8 horas
Exposição ao ar ou veículo	15	25	35	55
Lipídios fisiológicos* (incompletos)	15	20	25	35
Lipídios fisiológicos (ótimos)	10	55	75	90
Lipídios fisiológicos (equimolares)	15	25	35	55
Petrolatum	50	50	50	40
Lipídios fisiológicos* + petrolatum*	55	70	90	95

*Ótimo

Taxa molar ótima 3:1:1 (ceramidas: esteróis livres: ácidos graxos livres).

Taxa equimolar 1:1:1.

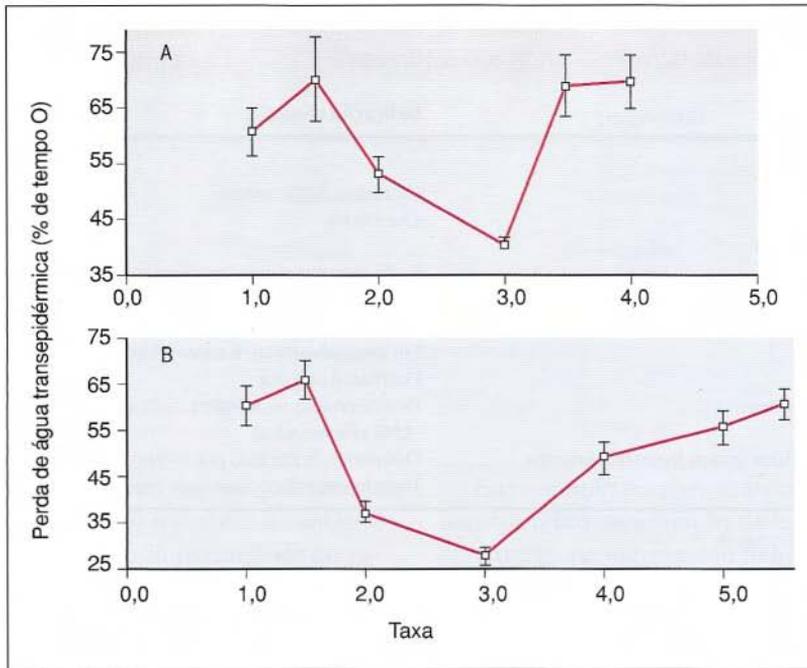


Fig. 10.5 O reparo da barreira acelera (tendendo a uma anormalidade "0"), conforme a proporção de qualquer um dos três lipídios-chave aumenta tendendo a (mas não além) 3:1:1. A: colesterol; B: ceramidas (de Man et al 1996)

Lipídios Não-fisiológicos: Mecanismo de Ação

Ao contrário dos lipídios fisiológicos, lipídios não-fisiológicos clássicos, como o petrolatum, não entram na via secretora de lipídios das células granulosas, e na verdade eles não penetram abaixo do EC. Contudo, eles infiltram completamente os domínios extracelulares do EC, onde eles formam uma fase hidrofóbica não-lamelar, que desloca largamente as duplas camadas lamelares. Esses lipídios, que incluem não apenas o petrolatum, mas também agentes, como cera de abelhas, lanolina, squaleno e uma variedade de outros hidrocarbonos, funcionam como uma membrana permeável ao vapor; isto é, eles reduzem a perda de água imediatamente (Tabela 10.2), mas não completamente. Ao contrário, os lipídios fisiológicos apresentam um atraso de tempo que reflete o tempo necessário para o transporte, endocitose, secreção e formação de membranas lamelares no EC (Tabela 10.2 — compara petrolatum com os lipídios fisiológicos; Fig. 10.4). Lipídios não-fisiológicos têm a vantagem extra de não discriminarem os tipos de alteração da barreira, e o mesmo nível de correção é alcançado, independente da natureza do distúrbio da barreira. Além disso, deve ser notado que os lipídios não-fisiológicos,

apesar de não serem componentes das membranas lamelares, em alguns casos apresentam uma série de outras propriedades potencialmente benéficas, incluindo características antiinflamatórias, hidratantes, de resistência à água e de isolamento. Em função das diferenças fundamentais em seus mecanismos, as duas classes de moléculas são complementares no aperfeiçoamento da função da barreira (p. ex., Tabela 10.2 — não-fisiológico mais fisiológico).

Parâmetro para a Terapia de Reparo da Barreira

As características contrastantes dos lipídios fisiológicos e não-fisiológicos impõem as situações clínicas onde cada um será especificamente útil. Enquanto lipídios não-fisiológicos, como o petrolatum, funcionam como barreiras permeáveis ao vapor na superfície do EC, os lipídios fisiológicos aumentam ou suplementam a própria maquinaria biossintética dos lipídios. Como notado anteriormente, muitas doenças cutâneas estão associadas a anormalidades da barreira e outras agressões fisiopatológicas, como estresse psicológico ou envelhecimento cutâneo, que podem

TABELA 10.3

Estratégias de reparo lógico da barreira — indicações clínicas*

Estratégia de reparo	Indicação clínica
Curativos	
Permeáveis ao vapor	Cicatrização de feridas
Impermeáveis ao vapor	Quelóides
Lipídios não-fisiológicos (LNF)	
Petrolatum ou lanolina	Radiodermite ou queimadura solar grave
	Crianças prematuras (idade < 34 semanas)
Lipídios fisiológicos (LF): Taxa molar ótima	
Colesterol dominante	Envelhecimento ou fotoenvelhecimento
Ceramida dominante	Dermatite atópica
Ácido graxos livres dominantes	Pele neonatal, incluindo psoríase, dermatite por fraldas (com LNF adicionados)
	Dermatite de contato por irritante primário (com LNF adicionados)
Colesterol, ceramida ou ácidos graxos livres dominantes	Tratado com glicocorticóide (veículo), estresse fisiológico

* Modificado de Elias e Feingold (2001).

agravar ainda mais esses processos (Fig. 10.3). Em alguns desses casos, p. ex., estresse psicológico ou terapia com glicocorticóides, existe uma redução equivalente, global da produção de lipídios. Em outros, p. ex., envelhecimento e dermatite atópica, a redução global é agravada por uma redução extra em uma das três espécies-chave (ver adiante).

Logicamente então, nesses estudos, o reforço do estrato da barreira epidérmica deve diminuir a suscetibilidade não apenas a essas doenças cutâneas, mas também a outras que são desencadeadas, sustentadas ou exacerbadas por perturbações externas, mais notavelmente a dermatite de contato e a psoríase (Fig. 10.6). Na verdade, em todas as doenças cutâneas caracterizadas por uma anormalidade da barreira, a extensão dessa anormalidade é paralela à extensão da gravidade clínica, uma outra indicação da importância da anormalidade da barreira na patogênese dessas doenças.

Distribuição da Terapia de Reparo da Barreira

A emergência recente da terapia de “reparo da barreira” representa um conjunto de estratégias baseadas fisiopatologicamente que devem diminuir a suscetibilidade destas e de outras desordens caracterizadas por anormalidades da barreira. Essas abordagens de reparo podem ser classificadas em três subcategorias (Tabela 10.3):

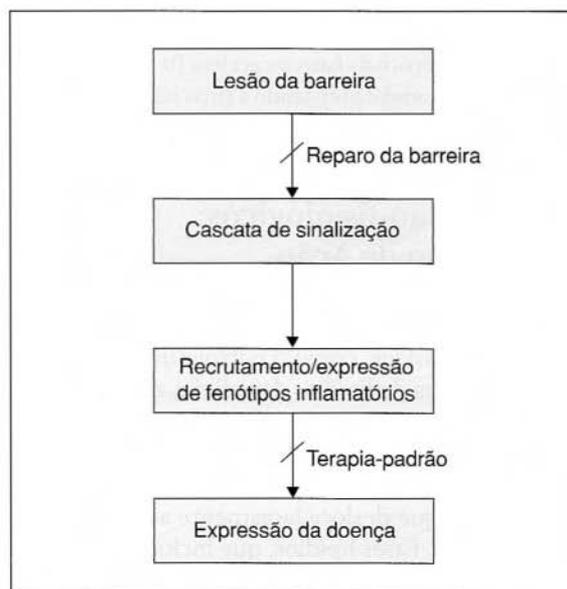


Fig. 10.6 Patogênese das doenças e reparo da barreira

- Misturas otimizadas dos três lipídios fisiológicos (ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres) em taxas moleculares apropriadas que corrigem anormalidades bioquímicas subjacentes na doença-alvo.
- Um ou mais lipídios não-fisiológicos (p. ex., petrolatum, lanolina), que restauram a função transitoriamente sem corrigir anormalidades específicas.

TABELA 10.4Efeitos das misturas de lipídios fisiológicos na recuperação da barreira na pele humana jovem *versus* envelhecida

Lipídios fisiológicos	Jovem	Envelhecida
Lipídio único	Retardos	Aceleração (colesterol apenas)
Lipídios triplos (equimolares)	Sem alterações	Aceleração
Lipídios triplos (otimizados):		
Ácido graxo dominante	Aceleração	Retardos
Ceramida dominante	Aceleração	Não estudados
Colesterol dominante	Aceleração	Aceleração

Lipídios fisiológicos = ácidos graxos livres, colesterol, ceramidas (modificado de Zettersten et al 1997).

■ **Curativos, ou permeáveis ao vapor**, que permitem que o processo (reparo) metabólico continue na epiderme subjacente, ou **impermeáveis ao vapor**, que encerram processos metabólicos na epiderme subjacente.

No entanto, todas essas estratégias têm seu uso e indicações clínicas apropriadas. Na verdade, nós podemos agora escolher uma estratégia de barreira apropriada para uma indicação clínica específica baseada no conhecimento da patogênese das doenças (Tabela 10.3). Por exemplo, a dermatite atópica (DA) é caracterizada por uma diminuição global nos lipídios do EC com uma redução abrupta nas ceramidas, atribuível ao aumento da atividade da esfingomielina/glicosilceramidas deacilase na epiderme afetada. Por isso explica-se o lógico e aparente sucesso recente da mistura ceramida dominante dos três lipídios fisiológicos como terapia coadjuvante na DA. Do contrário, a epiderme envelhecida e com dano solar apresenta uma redução global nos lipídios do EC, com uma diminuição adicional na síntese de colesterol. Daí o sucesso de uma mistura colesterol dominante de lipídios fisiológicos neste conjunto. A escolha da formulação apropriada é tão crítica que a substituição de uma mistura AGL dominante por uma versão colesterol dominante retarda muito a recuperação da barreira na pele envelhecida (Tabela 10.4). Ainda assim, há algumas situações clínicas nas quais lipídios fisiológicos podem não ser efetivos, se empregados isoladamente, devido a uma deficiência na função do sistema secretor de BL. Esses exemplos incluem: radiodermite (tanto por UVB quanto por radiação X), bebês muito prematuros (*i. e.*, < 33 semanas) e talvez os estágios iniciais da cicatrização de feridas. Nestas situações, lipídios não-fisiológicos ou curativos permeáveis ao vapor isoladamente, com ou sem adição de lipídios fisiológicos, se tornariam a escolha mais lógica.

Este capítulo enumerou alguns dos novos entendimentos relativos à função de barreira e ao papel das ceramidas. As idéias estão bem resumidas na Tabela 10.4, onde os efeitos de misturas de lipídios fisiológicos na recuperação da barreira em peles jovens *versus* pele envelhecida são comparados. Note que a relação entre componentes dos lipídios intercelulares, que consistem em ácidos graxos, ceramidas e colesterol, pode afetar a capacidade da pele de efetuar o reparo da barreira. Contrariamente, misturas lipídicas contendo ceramidas representam interessantes cosméticos que podem ter um papel importante nas dermatites atópicas (Tabela 10.3).

Leituras Sugeridas

- Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD 2001 Stress-induced changes in skin barrier function in healthy women. *Journal of Investigative Dermatology* 117:309–317
- Behne MJ, Barry NP, Hanson KM, Aronchik I, Clegg RW, Gratton E, Feingold K, Holleran WM, Elias PM, Mauro TM 2003 Neonatal development of the stratum corneum pH gradient: localization and mechanisms leading to emergence of optimal barrier function. *Journal of Investigative Dermatology* 120:998–1006
- Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, Williams ML, Elias PM 2002 Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *Journal of American Academy of Dermatology* 47:198–208
- Denda M, Sato J, Masuda Y, Tsuchiya T, Koyama J, Kuramoto M, Elias PM, Feingold KR 1998 Exposure to a dry environment enhances epidermal permeability barrier function. *Journal of Investigative Dermatology* 111:858–863

- Elias PM, Feingold KR 2001 Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. *Archives of Dermatology* 137:1079-1081
- Elias PM, Feingold KR 2003 Skin as an organ of protection In: Freedberg I. et al, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Philadelphia: McGraw-Hill, pp.164-174
- Elias PM, Menon GK 1991 Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Advances in Lipid Research* 24:1-26
- Elias PM, Wood LC, Feingold KR 1999 Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *American Journal of Contact Dermatitis* 10:119-126
- Feingold KR 1991 The regulation and role of epidermal lipid synthesis. *Advances in Lipid Research* 24:57-82
- Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, Elias PM 2001 Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Archives of Dermatology* 137:53-59
- Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM 1995 The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *Journal of Clinical Investigations* 95:2281-2290
- Ghadially R, Halkier-Sorensen, Elias PM 1992 Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *Journal of American Academy of Dermatology* 26:387-396
- Ghadially R, Reed JT, Elias PM 1996 Stratum corneum structure and function correlates with phenotype in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 107:558-564
- Grubauer G, Elias PM, Feingold KR 1989 Transepidermal water loss: the signal for recovery of barrier structure and function. *Journal of Lipid Research* 30:323-333
- Halkier-Sorensen L, Menon GK, Elias PM, Thestrup-Pedersen K, Feingold KR 1995 Cutaneous barrier function after cold exposure in hairless mice: a model to demonstrate how cold interferes with barrier homeostasis among workers in the fish-processing industry. *British Journal of Dermatology* 132:391-401
- Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G 2000 High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 115:406-413
- Holleran WM, Uchida Y, Halkier-Sorensen L, Haratake A, Hara M, Epstein JH, Elias PM 1997 Structural and biochemical basis for the UVB-induced alterations in epidermal barrier function. *Photodermatology Photoimmunology Photomedicine* 13:117-128
- Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A 1991 Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *Journal of Investigative Dermatology* 96:523-526
- Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, Feingold KR, Elias PM 2001 Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology* 116:443-451
- Man MQ, Feingold KR, Elias PM 1993 Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin. *Archives of Dermatology* 129:728-738
- Man MM, Feingold KR, Thornfeldt CR, Elias PM 1996 Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair. *Journal of Investigations in Dermatology* 106:1096-1101
- Mao-Qiang M, Brown BE, Wu-Pong S, Feingold KR, Elias PM 1995 Exogenous nonphysiologic versus physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction. *Archives of Dermatology* 131:809-816
- Proksch E, Jensen JM, Elias PM 2003 Skin lipids and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 21:134-144
- Reed JT, Ghadially R, Elias PM 1995 Skin type, but neither race nor gender, influence epidermal permeability barrier function. *Archives of Dermatology* 131:1134-1138
- Schmuth M, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, Wimmer MA, Fritsch PO, Fritsch E 2001 Permeability barrier function of skin exposed to ionizing radiation. *Archives of Dermatology* 137:1019-1023
- Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML 2003 The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Archives of Dermatology* 139:1417-1422
- Williams ML, Elias PM 2003 Enlightened therapy of the disorders of cornification. *Clinics in Dermatology* 21:269-273
- Zettersten EM, Ghadially R, Feingold KR, Crumrine D, Elias PM 1997 Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin. *Journal of American Academy of Dermatology* 37:403-408

COSMECÊUTICOS BOTÂNICOS: PARTE 1

Zoe Diana Draelos



Introdução

Os botânicos formam a maior categoria de aditivos cosmecêuticos encontrados no mercado hoje. Eles são extratos de plantas de folhas, raízes, frutas, bagas, caules, galhos, cascas e flores. Os extratos podem ser preparados amassando, moendo, cozinhando, refinando, pressionando e secando-os. Eles podem ser facilmente adicionados a sabonetes, hidratantes, cremes de tratamento, cosméticos coloridos e máscaras faciais. Sua popularidade como aditivos cosmecêuticos pode ser atribuída ao fato de serem uma categoria não-regulada de ingredientes que podem se encaixar perfeitamente em produtos que não necessitam de prescrição. Aditivos botânicos para aplicações tópicas são considerados seguros pelo Food and Drug Administration dos Estados Unidos, permitindo assim que os produtos sejam comercializados sem obter status de droga ou sendo restringidos por ingredientes monografados.

Historicamente, botânicos formaram a base de todos os tratamentos médicos nos tempos que os colonizadores europeus vieram pela primeira vez à América. Estes europeus aprenderam que os índios americanos tinham uma farmacopéia extensa, baseada nas plantas nativas, que foi passada de geração para geração através da sabedoria dos homens da medicina de cada comunidade. Essas conexões com as plantas foram dominadas pelos colonizadores, levadas de volta para a Inglaterra e incorporadas em alguns dos primeiros livros sobre tratamentos médicos. Quando os novos colonizadores ingleses aprenderam sobre os extratos de plantas norte-americanos, um grande campo de conhecimento que utiliza plantas do Oriente

foi também desenvolvido. A riqueza do material de plantas no Oriente tropical levou a diferentes extratos de plantas de grande diversidade que foram usados na medicina oriental e em práticas religiosas. Hoje os formuladores de cosmecêuticos têm acesso a materiais de plantas no mundo inteiro para incorporação nos cosmecêuticos.

Produção do Aditivo Botânico

A popularidade dos botânicos se deve em grande parte à aura dos produtos naturais. Os produtos derivados de plantas são vistos como livres de substâncias químicas sintéticas, de alguma forma promovendo benefícios superiores daqueles agentes criados em laboratórios. Pode ser uma surpresa para muitos que os botânicos obrigatoriamente são submetidos a um processamento químico significativo antes da sua incorporação em um cosmecêutico e este processamento afeta substancialmente o efeito biológico dos botânicos na superfície da pele. O Quadro 11.1 resume algumas dessas considerações que serão discutidas a seguir.

O fator contribuinte mais importante para a atividade biológica de um cosmecêutico botânico é a fonte do material vegetal. Os constituintes químicos das folhas, bagos, caules, raízes e flores podem ser diferentes, cada um contendo mais de 200 constituintes químicos individuais diferentes. Além disso, a estação na qual o material vegetal foi colhido pode também influenciar de modo importante sua composição. Certos ativos estão presentes somente no outono. Quando as folhas estão se desprendendo, enquanto outros ativos estão presentes apenas no início da primavera, quando folhas imaturas estão presentes nos galhos.

QUADRO 11.1

Considerações sobre a formulação de botânicos

Fonte do vegetal

Folhas, raízes, frutas, bagas, troncos, galhos, caules, flores

Condições de crescimento

Composição do solo, quantidade de água disponível, clima, estresse da planta

Condições da colheita

Tempo da colheita até o transporte, cuidados com o material dos vegetais durante o carregamento, condições de armazenamento prévias à fabricação

Método de preparação

Esmagamento, trituração, cozimento, destilação, prensamento, por secagem

Status do extrato final

Líquido, pó, pasta, xarope, cristal

Concentração

Quantidade suficiente de atividade para produzir efeito biológico

Também é importante considerar o processamento a que o material derivado vegetal deve ser submetido antes que possa ser colocado em produtos para o cuidado da pele. Folhas não-processadas esmagadas adicionadas a um hidratante não fornecerão resultado estático satisfatório. O material vegetal é aquecido ou processado para obter óleos essenciais ou outros destilados que podem ser facilmente adicionados a uma formulação cosmética, entretanto, o aquecimento pode destruir alguns dos componentes químicos ativos que promovem os benefícios para a pele.

Ultimamente, a quantidade de ativos nos extratos botânicos é um importante determinante de sua eficácia. Algumas vezes a substância botânica ativa é adicionada em pequenas quantidades, o que promove um benefício maior de marketing do que para a pele, apesar de que muitos botânicos são apenas necessários em baixas concentrações para obtenção do efeito desejado. Tentando obter alguma padronização das frações botânicas, muitos fabricantes de matérias-primas buscam os materiais de planta real e determinam qual fração produz o efeito desejado. Essa fração, que pode ser um turpeno (*terpene*), em particular, por exemplo, é analisada para cuidadosamente isolar sua composição química. Uma vez que a espectrofotometria de massa está completa, uma cópia sintética pode ser criada. De alguma forma, estas cópias sintéticas são melhores, pois elas eliminam algumas das variabilidades associadas a materiais de plantas crescidos em vários meios, em várias épocas do ano.

Também é possível concentrar o agente ativo. No entanto, existem alguns que acreditam que materiais vegetais nunca podem ser precisamente duplicados pela química orgânica.

Aditivos Botânicos

Farmacopéias botânicas contêm milhares de plantas com benefícios cutâneos de teor de estudo sem validação científica. Não é possível cobrir todos os extratos atualmente existentes neste texto, embora existam alguns botânicos que sejam utilizados no mercado cosmecêutico. Esses botânicos podem ser caracterizados como antioxidantes, antiinflamatórios e agentes suavizadores da pele (Tabela 11.1).

Botânicos Antioxidantes

Existem muitos botânicos, uma vez que todas as plantas devem proteger a si mesmas da oxidação que ocorre após exposição UV no ambiente externo onde crescem. Esses mecanismos protetores evoluíram ao longo dos anos fornecendo químicos interessantes

TABELA 11.1

Categorias de cosmecêuticos botânicos

Categoria	Aditivos botânicos
Antioxidante	Soja, curcumina, silimarina, picnogenol
Antiinflamatório	<i>Ginkgo biloba</i> , chá verde
Agente suavizador	Palma forrageira, <i>aloe vera</i> , extrato de hamamélis, papaia

TABELA 11.2

Antioxidantes cosmecêuticos botânicos derivados da nutrição

Nome botânico comum	Classe química
Rutina (maçãs, <i>blueberries</i>)	Flavona
Quercetina (maçãs, <i>blueberries</i>)	Flavona
Esperedina (limões, laranjas)	Flavona
Diosmina (limões, laranjas)	Flavona
Mangiferina (planta da manga)	Xantona
Mangostina (planta da <i>bilberry</i>)	Xantona
Astaxantina (tomates)	Carotenóide
Luteína (tomates)	Carotenóide
Licopeno (tomates)	Carotenóide
Ácido rosmarínico (alecrim)	Polifenol
Hipericina (erva-de-São-João)	Polifenol
Ácido elágico (romã)	Polifenol
Ácido clorogênico (folha da <i>blueberry</i>)	Polifenol
Oleuropeína (folha de oliva)	Polifenol

Antioxidante	Classificação química da fração antioxidante	Ativo cosmecêutico
Soja	Flavonóides	Genisteína, daidzeína
Curcumarina	Polifenol	Tetra-hidrocurcumina
Silimarina	Flavonóides	Silibina, silidianina, silicristina
Picnogenol	Fenóis, ácidos fenólicos	Constituintes fenólicos: taxifolina, catequina, procianidinas Ácidos fenólicos: ácidos <i>p</i> -hidroxibenzóico, protocatéquico gálico, vanílico, <i>p</i> -courico, caféico, ferúlico

para extração e incorporação em cosmecêuticos. Botânicos antioxidantes acabam com o oxigênio *singlet* e espécies reativas de oxigênio, como os ânions superóxido, radicais hidroxil, radicais peróxi graxos e hidroperóxidos. A maioria dos botânicos antioxidantes pode ser classificada em flavonóides, carotenóides e polifenóis. Os flavonóides e os polifenóis possuem uma estrutura polifenólica, responsável por seu efeito antioxidante, enquanto os carotenóides são derivados da vitamina A. A maior fonte de botânicos antioxidantes é o alimento, como aqueles listados na Tabela 11.2. Esses extratos podem ser usados topicamente, assim como consumidos. Outros botânicos antioxidantes populares incluem a soja, a curcumina, a silimarina e o picnogenol (Tabela 11.3).

Soja (Fig. 11.1)

Os grãos de soja são uma rica fonte de antioxidantes flavonóides, conhecidos como genisteína e daidzeína. Essas substâncias também foram classificadas como fitoestrógenos, pois eles são derivados vegetais com uma estrutura química similar ao estrógeno humano. Os estrogênios tópicos mostraram funcionar como cosmecêuticos aumentando a espessura da pele e promovendo a síntese de colágeno. É interessante notar que a genisteína aumenta a expressão genética do colágeno em culturas de células, porém não existem relatos publicados do seu efeito estimulante de colágeno em ensaios com tópicos em seres humanos. A genisteína é um cosmecêutico popular que funciona topicamente como um potente antioxidante removedor de radicais peróxil e protegendo da peroxidação lipídica *in vivo*.

Curcumina (Fig. 11.2)

A curcumina é um polifenol antioxidante derivado da raiz do açafrão. O açafrão é um corante amarelo de alimentos popular algumas vezes usado para colo-

rir cosmecêuticos que precisam ser livres de ingredientes artificiais. A curcumina é consumida oralmente como uma pimenta asiática, com frequência encontrada em pratos de arroz para colorir o arroz branco de amarelo. Contudo, esta cor amarela algumas vezes é indesejável em preparações cosméticas, uma vez que o amarelamento dos produtos está as-

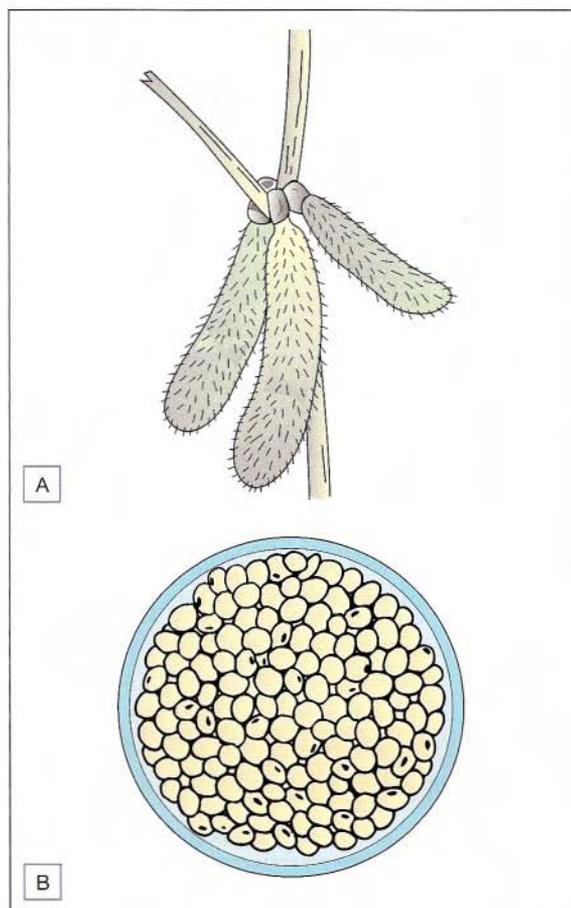


Fig.11.1 Grãos de soja

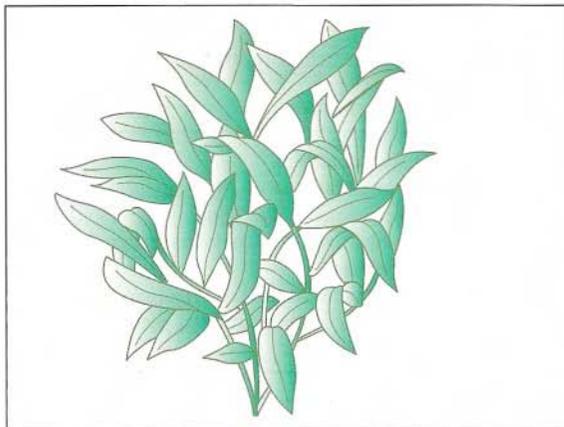


Fig. 11.2 Curcumina

sociado ao desgaste oxidativo. A tetra-hidrocurcumina, uma forma hidrogenada da curcumina, é de coloração esbranquiçada e pode ser adicionada a produtos de cuidado com a pele não apenas para funcionar como um antioxidante cutâneo, mas também para impedir que os lipídios no hidratante se tornem rançosos. Os químicos de cosméticos dizem que o efeito antioxidante da tetra-hidrocurcumina é maior do que o da vitamina E. O resveratrol, um químico relacionado à curcumina, é encontrado no vinho tinto, sendo responsável pelo efeito antioxidante desta bebida. Desta forma, com a curcumina é um ingrediente multifuncional que promove benefícios cosmecêuticos antioxidantes e também funciona como um conservante antioxidante.

Silimarina

A silimarina é um extrato da planta *milk thistle*, conhecida botanicamente como *Silbium marianum*. Ela pertence à família áster dos vegetais, que inclui as

margaridas, as cardas e a alcachofra. O extrato consiste em três flavonóides derivados de frutas, sementes e folhas da planta. Esses flavonóides são a silibina, a silidianina e a silicristina. A silimarina é um forte antioxidante que impede a peroxidação lipídica removendo as espécies de radicais livres. Foi demonstrada uma redução de 92% nos tumores cutâneos induzidos por UVB em camundongos sem pêlos tratados com silimarina. O mecanismo para essa diminuição na produção de tumores é desconhecido, mas a silimarina tópica mostrou diminuir a formação de dímeros de pirimidina em um modelo de camundongos.

Picnogenol

O picnogenol é um cosmecêutico botânico antioxidante de um extrato de casca de pinheiro marinho francês. Ele é botanicamente conhecido como *Pinus pinaster* e é um líquido hidrossolúvel que contém vários constituintes fenólicos, incluindo a taxifolina, cátequina e procianidinas. Ele também contém muitos ácidos fenólicos, incluindo o *p*-hidroxibenzóico, o protocatechuico, o gálico, o vanílico, o *p*-courico, cafeico e ferúlico. Ele é um potente removedor de radicais livres que pode reduzir os radicais da vitamina C, retornando a vitamina C para a sua forma ativa. A vitamina C ativa por sua vez regenera a vitamina E para sua forma ativa, mantendo os mecanismos de remoção natural do oxigênio da pele íntegra.

Antiinflamatórios Botânicos

Aditivos botânicos antiinflamatórios são usados em muitos cosmecêuticos diferentes, uma vez que o envelhecimento é em parte o resultado final da inflamação crônica. Antiinflamatórios botânicos comumente usados incluem: *Ginkgo biloba* e chá-verde (Tabela 11.4).

TABELA 11.4

Agentes antiinflamatórios cosmecêuticos botânicos

Antiinflamatório	Classificação química do antiinflamatório	Ativo cosmecêutico
<i>Ginkgo biloba</i>	Fração polifenol Fração flavonóide	Ginkgolídes, bilobalídes Quercetina, kaempferol, sciadopitina, ginkgetina, isoginkgetina
Chá-verde	Polifenóis	Epigallocatequina, epigallocatequina-3-galato

Ginkgo biloba (Fig.11.3)

O *Ginkgo biloba* é uma planta com numerosos benefícios teóricos que são um parte comum da medicina homeopática no Oriente. As folhas das plantas contêm polifenóis únicos como os terpeóides (ginkgolides, bilobalides), flavonóides e glicosídeos de flavonol, que possuem efeitos antiinflamatórios. Esses efeitos antiinflamatórios foram relacionados com efeitos anti-radicais e antilipoperoxidantes em modelos de fibroblastos experimentais. Foi demonstrado que frações de flavonóides *Ginkgo* que contêm quercetina, kaempferol, sciadopitissina, ginkgetina e isoginkgetina, induzem a proliferação de fibroblastos humanos *in vitro*. O colágeno aumentado e a fibronectina extracelular foram também demonstrados por ensaio radioisótopo. Várias frações de *Ginkgo* desconhecidas são adicionadas a hidratantes cutâneos para benefícios antienvhecimento, mesmo sabendo-se que não existem ensaios controlados sobre os benefícios cutâneos.

Chá-verde (Fig. 11.4)

O chá-verde é um botânico popular no Oriente para aplicação tópica e ingestão oral. Oralmente, o chá-verde contém flavonóides benéficos, que agem como antioxidantes endógenos potentes. Um estudo feito por Katiyar et al demonstrou o efeito antiinflamatório da aplicação do chá-verde tópico com camundongos C3H. Descobriu-se que um extrato de chá-verde

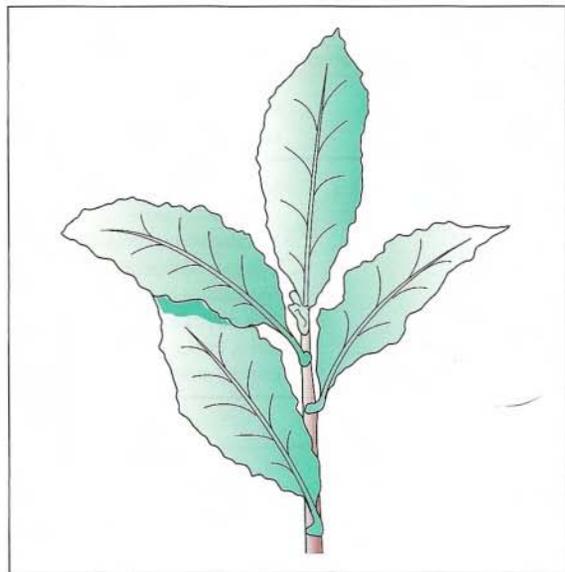


Fig. 11.4 Chá-verde

tópicamente aplicado, contendo o polifenol epigallocatequina-3-galato, reduziu a inflamação induzida por UVB. Isto foi validado medindo-se a espessura das pregas cutâneas antes e depois exposição ao UVB, o que se correlaciona com edema tecidual, um sinal de inflamação. Mesmo sendo este um teste-padrão da indústria farmacêutica para medir a inflamação, é um teste difícil de ser reproduzido e pode não se correlacionar diretamente com a resposta humana. No presente, o chá-verde permanece como um suplemento nutricional e não é aprovado como um agente protetor.

Agentes Botânicos Suavizadores da Pele

Os cosmecêuticos botânicos também podem ser usados com proposta de suavização da pele. Como este é um termo impreciso, agentes suavizadores da pele supostamente acalmam, normalizam, reabastecem ou relaxam a pele. Os botânicos com essas propriedades incluem a palma forrageira, o *aloe vera*, a alantóina, a *witch hazel* e o papaia (Tabela 11.5). Essas plantas forma selecionadas para discussão devido a sua novidade e popularidade atuais.

Palma forrageira (Fig. 11.5)

A palma forrageira, uma planta nativa do deserto sudoeste, é também conhecida como cacto forrageiro,

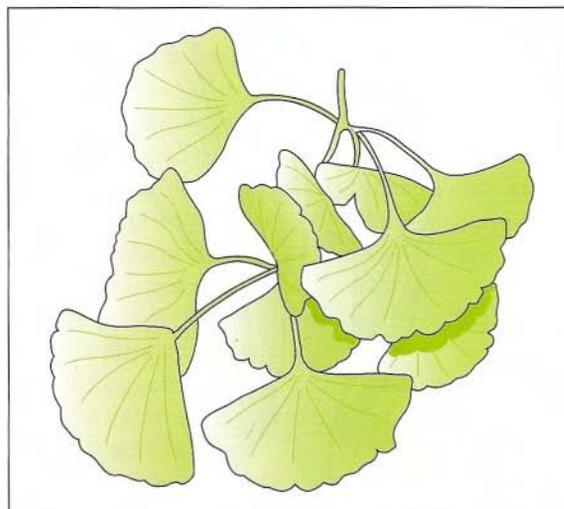
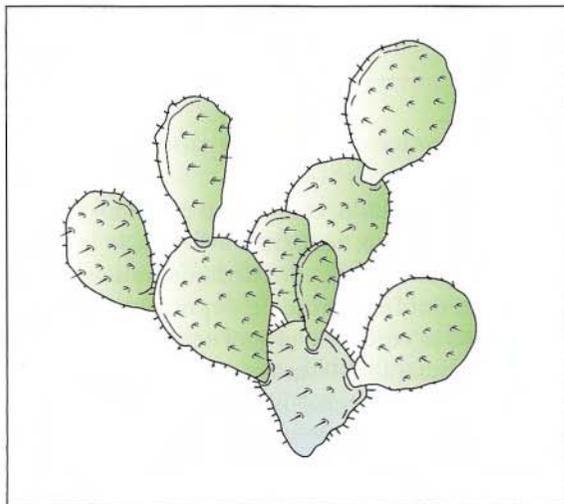


Fig. 11.3 *Ginkgo biloba*

TABELA 11.5**Agentes calmantes cutâneos cosmecêuticos botânicos**

Agente calmante cutâneo	Classificação química do agente calmante cutâneo	Ativo cosmecêutico
Palma forrageira	Mucilagem contendo 83% de água e 10% de sacarose	Ácido tartárico, ácido cítrico e mucopolissacarídeos
<i>Aloe vera</i>	Mucilagem contendo 99,5% de água e uma mistura de mucopolissacarídeos, aminoácidos, glicosídeos hidroxiquinona e minerais	Aloína, aloe emodina, ácido aletínico, colina e salicilato de colina
Alantoína	Raiz de sînfito	Oxidação alcalina do ácido úrico em um ambiente frio
Extrato de hamamélis	Folha, tronco destilado	Taninas
Papaia	Enzima proteolítica	Papaína

**Fig. 11.5** Palma forrageira

forrageira indiana ou *tuna fig*. Ela foi importada da Europa no século XVI e se tornou parte de uma pomada designada para acalmar feridas cutâneas e queimaduras. A folha polpuda da palma forrageira contém 83% de água e 10% de sacarose, com pequenas quantidades de ácido tartárico, ácido cítrico e outros mucopolissacarídeos. Índios americanos esfregavam a mucilagem da folha quebrada sobre a superfície da pele para agir como um filtro solar e hidratante.

Mucilagens em geral têm um efeito refrescante e calmante na pele, devido à evaporação da água, quando o suco da planta é aplicado sobre a pele. Além disso, os mucopolissacarídeos secos formam uma capa protetora sobre a pele ferida ou eczematizada. Um extrato da palma forrageira é encontrado em algumas formulações hidratantes. No entanto, o extrato é adicionado como um pó seco e não como uma mucila-

gem, o que acaba com a maior parte dos benefícios calmantes para a pele. Apesar disto, o suco da palma forrageira é encontrado em uma variedade de produtos para o cuidado da pele.

Aloe vera (Fig. 11.6)

Provavelmente o aditivo botânico mais utilizado para acalmar a pele é o *aloe vera*. A mucilagem é liberada das folhas das plantas como um gel incolor e contém 99,5% de água e uma mistura completa de mucopolissacarídeos, aminoácidos, glicosídeos hidroxiquinona e minerais. Compostos isolados do suco de *aloe vera*

**Fig. 11.6** *Aloe vera*

incluem a aloína, *aloe* emodina, ácido aletínico, colina e colina salicilato. Os efeitos cutâneos relatados do *aloe vera* incluem aumento no fluxo sangüíneo, diminuição da inflamação, diminuição da colonização bacteriana e melhora da cicatrização de feridas.

Na maioria das preparações para a pele, o *aloe vera* é adicionado como um pó, não como uma mucilagem. A composição do pó de *aloe vera* pode não ser a mesma do suco de *aloe vera* que exsuda da folha fresca da planta quebrada. O extrato de *aloe vera* é encontrado em sabonetes, xampus capilares, cremes para as mãos, hidratantes para o corpo etc. Estima-se que o *aloe vera* deve estar presente em uma concentração de 10% para ter um efeito hidratante em produtos desenvolvidos para permanecer na pele por grandes períodos de tempo.

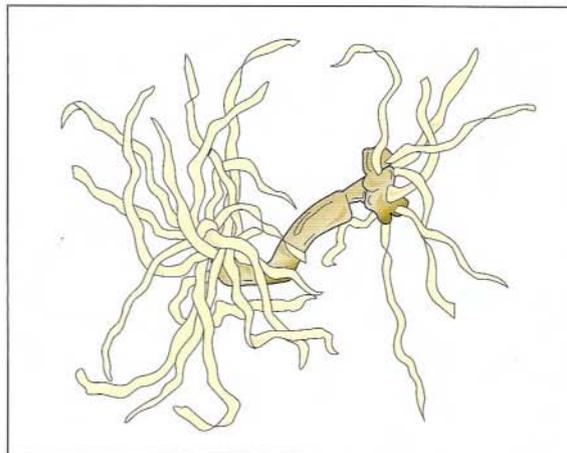


Fig. 11.7 Hamamélis

Alantoína

A alantoína é atualmente um extrato de botânicos popular obtido da raiz do sínfito. Ela é o ingrediente ativo a partir do qual vários hidratantes faciais são feitos para peles sensíveis. Curiosamente, a fonte da alantoína no mercado cosmecêutico atual não é de origem botânica, mas é produzida pela oxidação alcalina do ácido úrico em um ambiente frio. Ela é um pó cristalino branco que se dilui rapidamente em água quente, tornando fácil a formulação em uma variedade de produtos. Acredita-se que a alantoína induza a proliferação celular.

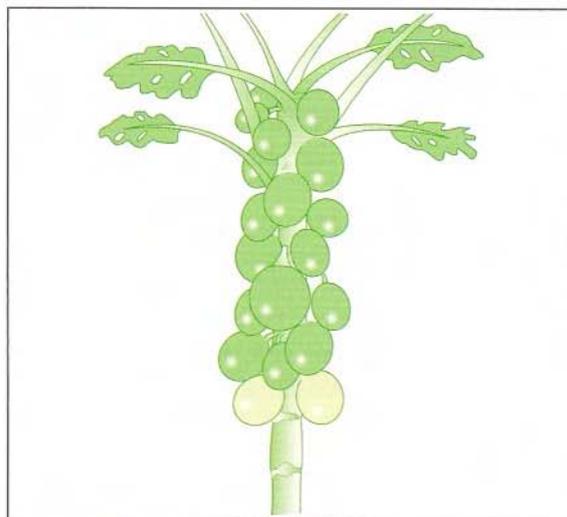


Fig. 11.8 Papaia

Extrato de Hamamélis (Fig. 11.7)

O extrato de hamamélis é o extrato botânico mais utilizado como adstringente em pessoas com a pele oleosa. A planta foi originalmente descoberta pelos índios da região da Nova Inglaterra nos Estados Unidos. O extrato é preparado cozinhando-se os galhos e folhas das plantas, que crescem como um arbusto. As folhas também podem ser esmagadas e aplicadas na pele como uma pasta. A ação adstringente do hamamélis é provavelmente devido ao alto conteúdo de tanina da planta.

Muitos cosmecêuticos para tratamentos de vasos contêm extratos de hamamélis, uma vez que as taninas da planta funcionam como vasoconstritores venosos. Como a vasoconstrição pode ser alcançada com a aplicação tópica permanece desconhecido. Pomadas de extrato de hamamélis são usados como cosmecêuticos para acne.

Papaia (Fig. 11.8)

O látex da fruta imatura da planta da papaia, também conhecida como a planta “páta páta”, é rica em papaína. A papaína é uma enzima proteolítica que é usada em cosmecêuticos para a cicatrização de feridas e cremes para cicatrizes. Ela também está presente em cremes desenvolvidos para acelerar a resolução de arranhões.

Resumo

Os cosmecêuticos botânicos promovem oportunidades infinitas para adicionar novos interesses de marke-

ting aos sabonetes e hidratantes tradicionais. Alguns botânicos realmente contêm substâncias que podem promover benefícios cutâneos, enquanto outros são de valor questionável. Eles são a base do conhecimento do dermatologista que vai determinar definitivamente quais deles são de valor para o paciente.

Leituras Sugeridas

Chatterjee L, Agarwal R, Mukhtar H 1996 Ultraviolet B radiation-induced DNA lesions in mouse epidermis: an assessment using a novel ^{32}P -postlabeling technique. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 229:590–595

Cossins E, Lee R, Packer L 1998 ESR studies of vitamin C regeneration, order of reactivity of natural source phytochemical preparations. *Biochemistry and Molecular Biology International* 45:583–598

Devaraj S, Vega-Lopez S, Kaul N, Schonlau F, Rohdewald P, Jialal I 2002 Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. *Lipids* 37:931–934

Glazier MG, Bowman MA 2001 A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Archives of Internal Medicine* 161:1161–1172

Joyeux M, Lobstein A, Anton R, Mortier F 1995 Comparative antilipoperoxidant, antinecrotic and scavenging

properties of terpenes and biflavones from *Ginkgo* and some flavonoids. *Plant Medicine* 61:126–129

Katiyar SK, Elmets CA, Agarwal R, et al 1995 Protection against ultraviolet-B radiation-induced local and systemic suppression of contact hypersensitivity and edema responses in C3H/HeN mice by green tea polyphenols. *Photochemistry and Photobiology* 62:855–861

Katiyar SK, Korman NJ, Mukhtar H, Agarwal R 1997 Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model. *Journal of the National Cancer Institute* 89:556–566

Kim SJ, Lim MH, Chun IK, Won YH 1997 Effects of flavonoids of *Ginkgo biloba* on proliferation of human skin fibroblast. *Skin Pharmacology* 10:200–205

McKeown E 1987 Aloe vera. *Cosmetics and Toiletries* 102:64–65

Maheux R, Naud F, Rioux M, et al 1994 A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 170:642–649

Schonlau F 2002 The cosmetic Pycnogenol. *Journal of Applied Cosmetology* 20:241–246

Waller T 1992 Aloe vera. *Cosmetics and Toiletries* 107:53–54

Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, et al 2000 Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F-2-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 72:395–400

COSMECÊUTICOS BOTÂNICOS: PARTE 2

Carl R. Thornfeldt



Introdução

O início deste novo século tem visto vendas de produtos ao consumidor baseados em um único botânico crescerem a mais de 4 bilhões de dólares por ano. Agora mais de 60 botânicos diferentes são componentes integrais de produtos cosmecêuticos. O crescimento dos produtos botânicos subiu rapidamente a 25% de todos os produtos de saúde e relacionados com o estilo de vida em valores em dólares. Desta forma, os dermatologistas devem ter um conhecimento atualizado desses botânicos para fornecer cuidados médicos otimamente e responder às questões dos pacientes.

Os botânicos usados para medicinais, aromatizantes ou fragrâncias são conhecidos como ervas. Esses são os fundamentos históricos da medicina farmacológica. Uma compreensão da ciência significativa por trás da função da base botânica geralmente está ausente. Questões específicas incluem: (i) caracterização completa do grande número de compostos ativos; (ii) documentação da atividade e interação de cada um desses compostos e seus muitos metabólitos; (iii) compreensão da sinergia terapêutica desses componentes ativos em uma planta única e entre múltiplas plantas; e (iv) descobrimento de como a toxicidade potencial de compostos específicos é modificada utilizando uma planta inteira ou uma estrutura anatômica da planta. Por exemplo, a mamona é a fonte do rícino, um dos compostos conhecidos mais venenosos para o homem, e o ácido azeláico, uma prescrição de medicina dermatológica não-tóxica.

Vários tratamentos botânicos para doenças cutâneas suportaram o teste do tempo para sua efetividade, como documentado pela evidência científica

moderna. A podofilina é um produto de prescrição para o tratamento de condilomas/verrugas que é extraído do limão-bravo (*Podophyllum peltatum*). A capsaicina é uma terapia que não necessita de prescrição para prurido e dor, extraída da pimenta cayenne (*Capsicum annuum*).

Nos Estados Unidos, remédios botânicos são considerados suplementos dietéticos ou aditivos alimentares pelos órgãos reguladores federais, de forma que não existe padrão para a potência dos componentes e eficácia dos produtos. Em 2003, o Food and Drug Administration removeu a efedra ou ma huang (*Ephedra sinica*) do mercado devido a 155 mortes. A Comissão E Germânica regula os produtos botânicos baseados na utilização, eficácia clínica e qualidade desta evidência. Eles desenvolveram então padronizações de produtos botânicos que se difundiram na Europa. Esta regulação é mais importante com botânicos porque o tempo da colheita, preparação da erva e produto final, assim como combinações das ervas, podem alterar substancialmente a solubilidade, farmacocinética, atividade farmacológica e toxicidade.

A maior parte dos 50% da população norte-americana que usa produtos botânicos alternativos acredita que todos os produtos naturais são seguros. Ainda assim, aplicações tópicas podem desencadear reações graves, como síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso, síndrome de Sweet, eritrodermia esfoliativa, embora muito raramente. Essas reações são geralmente relatadas com botânicos não-adulterados.

Os métodos de aplicação tópica dos botânicos incluem: (i) creme e loção em base aquosa; (ii) pomadas em bases de cera ou oleosa; (iii) pó e pasta; (iv) emplastro de ervas frescas; (v) estimulação ou com-

pressa de erva aquecida umedecida e (vi) suco, chá, tintura, elixir, cozimento e infusão.

Os botânicos de importância dermatológica potencial conhecida são divididos em categorias terapêuticas e indicações específicas nas Tabelas 12.1–12.8. Muitos botânicos têm uma funcionalidade excelente em várias categorias diferentes. Os principais botânicos discutidos posteriormente estão baseados em ordem decrescente de vendas domésticas.

Equinácea (Fig. 12.1)

A equinácea é a erva de maior venda no mercado dos Estados Unidos com aproximadamente 190 milhões de dólares de vendas em 2003. As três espécies de equináceas são *Echinacea augustifolia*, *E. purpurea* e *E. pallida*. A *E. augustifolia* foi originalmente usada pelos sioux para o tratamento de picadas de cobras e feridas de guerra por causa dos seus efeitos anti-sépticos e analgésicos.

A *E. purpurea* contém as glicoproteínas e polissacarídeos inumoestimulantes, flavonóides, derivados do ácido ferúlico e cafeico, óleos voláteis, alcamidas, polienos e alcalóides pirrolizidina. A *E. pallida* e a *E. augustifolia* não apresentam glicoproteínas e alcalóides pirrolizidina.

Todas as três espécies de *Echinacea* estimulam a imunidade, protegem o colágeno e tem atividade antioxidante. Elas também são citotóxicas para várias bactérias e vírus.

A *E. purpurea* é aprovada pela Comissão E Germânica para o tratamento de estomatites, feridas, queimaduras e para prevenção de infecções. A *E. augustifolia* na medicina nativa americana foi usada para picadas de insetos e cobras, gonorréia, sarampo, feridas de difícil cicatrização, abscessos e úlceras. A pesquisa moderna documentou a efetividade da equinácea no tratamento de queimaduras, lesões inflamatórias infectadas, psoríase, úlceras de decúbito e vasculares, feridas de difícil cicatrização, herpes simples e fotoenvelhecimento (Tabelas 12.4–12.6, 12.8).

Alho

A atividade do alho (*Allium sativum*) é primariamente devida aos sulfóxidos de alquicisteína, especificamente a aliína que é oxidada a alicina, o principal composto contendo enxofre responsável pela atividade terapêutica e odor único. Outros componentes in-

cluem polissacarídeos, saponinas e vitaminas A, B₂ e C. Ele tem potente atividade antimicrobiana e antioxidante e estimula a imunidade.

A atividade antibacteriana do alho é documentada contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com potência comparável a muitos antibióticos. Sua atividade antileveduras é comparável às nistatinas, enquanto sua atividade contra dermatófitos é superior a sete antifúngicos importantes. O alho inibe o herpes *hominis I*. Na medicina popular o alho trata efetivamente verrugas, calos e calosidades, otite e estomatite. Ele pode ser benéfico no tratamento do envelhecimento prematuro (Tabelas 12.2, 12.4 e 12.8).

Saw Palmetto (Fig. 12.2)

Os principais componentes do *saw palmetto* (*Serenoa repens*) incluem os sitosteróis e seus glicosídeos, flavonóides, ácidos graxos livres e polissacarídeos. Esse botânico tem efeitos antiandrogênico, antiestrogênico, antiinflamatório e antiexsudativo documentados. É um remédio para dermatites na medicina popular, tendo sido introduzido como cosmeceútico para fotoenvelhecimento (Tabelas 12.3, 12.5).

Ginseng (Fig 12.3)

Existem três espécies de *ginseng*. A mais potente é o *ginseng* siberiano (*Eleutherococcus senticosus*). Mas o *Panax ginseng* é usado em mais produtos e o *Panax quinquefolius* é a variedade indígena americana. Os principais componentes ativos do *ginseng* são saponinas esteróides, conhecidas como ginsenóides. Polissacarídeos e poliínas também estão presentes em todas as espécies. Lignanos, cumarinas, esteróides e ácidos caféicos estão apenas presentes no *Eleutherococcus senticosus*.

O *ginseng* aumenta a imunidade e a síntese de proteína, assim como a citotoxicidade tumoral. Esta erva tem atividades antioxidante e antiviral. O *ginseng* aplicado topicamente inibe tumores em camundongos. Casos de sangramento vaginal de um creme tópico facial são muito raramente relatados (Tabelas 12.2 e 12.8).

Erva-de-São-João (Fig. 12.4)

A erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) é um útil agente cicatrizador de feridas devido a sua ativi-

TABELA 12.1**Categories dos botânicos terapêuticos**

Categoria	Indicações
Envelhecimento	Fotoenvelhecimento Prevenção do câncer de pele
Alopecia	Areata Androgenética Antiandrogênica
Infecções	Bacteriana Condiloma/verrugas Herpes Escabiose Tínea/onicomicose/levedura
Inflamação	Acne Dermatite Psoríase Atividade antiinflamatória <i>in vitro</i>
Lesão	Atrofia Contusão Queimaduras/feridas/úlceras
Alívio	Calmante Anestésico/contra irritante Coceira
Sistêmico	Insuficiência venosa crônica Imunoestimulador

TABELA 12.2**Envelhecimento**

Indicação	Botânico
Fotoenvelhecimento	Chá EUOL (<i>Eucommia ulmoides oliver</i>) Soja (<i>Glicina soja</i>) Semente de uva (<i>Vitis vinifera</i>) Romã (<i>Punica granatum</i>) Chás preto e verde (<i>Camellia sinensis</i>) Equinácea (<i>Echinacea purpurea, pallida e angustifolia</i>) Abacate (<i>Persea americana</i>) Alho (<i>Allium sativa</i>)
Prevenção do câncer de pele	Alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i>) Ginseng (<i>Panax ginseng</i>) Silimarina (<i>Silybum marinum</i>) Chás verde, preto, oolong, branco (<i>Camellia sinensis</i>) Alho (<i>Allium sativa</i>) Hortelã (<i>Mentae spica</i>) Gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) Romã (<i>Punica granatum</i>)

TABELA 12.6

Lesão

Indicação	Botânico
Atrofia	EUOL (<i>Eucommia ulmoides oliver</i>) Cavalinha (<i>Equisetum arvense</i>)
Contusão	Capsaicina (<i>Capsicum annum</i>) Confrei (<i>Symphytam officinale</i>) Arnica (<i>Arnica montana</i>)
Queimaduras/feridas/úlceras	<i>Aloe vera</i> (<i>Aloe barbadensis</i>) Malmequer (<i>Calendula officinalis</i>) Camomila (<i>Matricaria recutita</i>) Equinácea (<i>Echinacea purpurea, pallida e angustifolia</i>) Goldenseal (<i>Hydrastis canadensis</i>) Confrei (<i>Symphytam officinale</i>) Arnica (<i>Arnica montana</i>) Neem (<i>Azadirachta indica</i>) Açafrão (<i>Curcuma domestica</i>) Gotu kola (<i>Centella asiática</i>) Sabugueiro (<i>Sambucus canadensis</i>) Língua-de-vaca (<i>Rumex crispus</i>) Stillingia (<i>Stillingia sylvatica</i>) Erva-de-são-joão (<i>Hypericum perforatum</i>) Alfazema (<i>Lavandula officinalis</i>)

TABELA 12.7

Alívio

Indicação	Botânico
Calmente	Aveia (<i>Avena sativa</i>) Linhaça (<i>Linum usitatissium</i>) Amor-perfeito (<i>Viola tricolor</i>) Tanchagem menor (<i>Plantago lanceolata</i>) Feno-grego (<i>Trigorella foenum-gaecum</i>) Altéia (<i>Althanea officinalis</i>) Verbasco (<i>Verbascum densiflorum</i>) Casca de ulmeiro (<i>Ulmus fulva</i>)
Anestésico/contra irritantes	Gautéria (<i>Gaultheria procumbens</i>) Equinácea (<i>Echinacea purpurea, pallida e angustifolia</i>) Camomila (<i>Matricaria recutita</i>)
Prurido	Capsaicina (<i>Capsicum annum</i>) Camomila (<i>Matricaria recutita</i>) Esparguta (<i>Stellaria media</i>) Aveia (<i>Avena sativa</i>)

TABELA 12.8

Sistêmico

Indicação	Botânica
Insuficiência venosa crônica	Castanha-da-índia (<i>Aesculus hippocastanum</i>) Semente de uva (<i>Vitis vinifera</i>) Gilbarbeira (<i>Ruscus acerteatus</i>) Sweet clove (<i>Melilotus officinalis</i>) <i>Gingko biloba</i> Hamamélis (<i>Hamamelis virginia</i>) Malmequer (<i>Calendula officinalis</i>)
Imunoestimulador	Alho (<i>Allium sativum</i>) Goldenseal (<i>Hydrastis canadensis</i>) Equinácea (<i>Echinacea purpurea, pallida e angustifolia</i>)

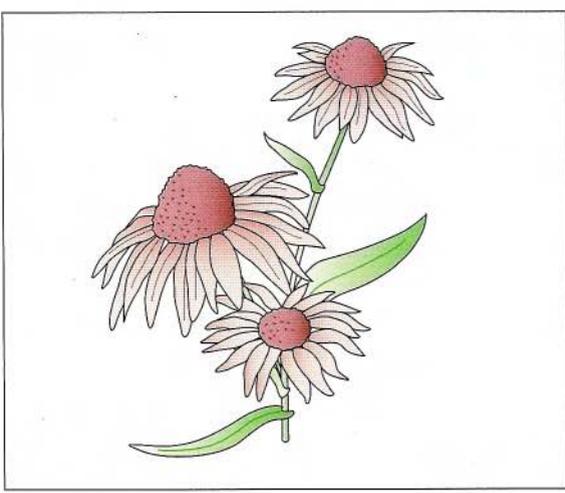


Fig. 12.1 Equinácea tópica e oral é um antioxidante. Equinácea é rica em ácidos caféico e ferúlico

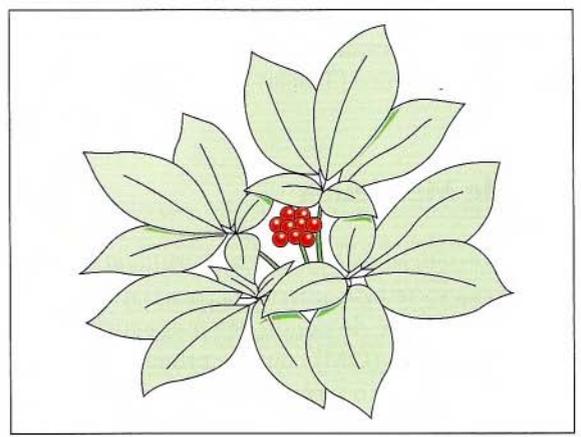


Fig. 12.3 O *ginseng* contém ginsenosídeos e é um cosmecético antioxidante tópico

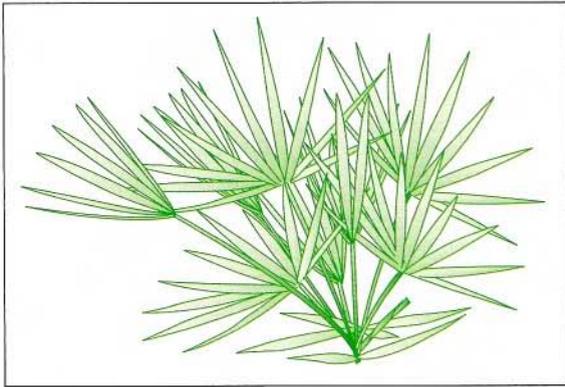


Fig. 12.2 *Saw palmetto* é usado por via oral para pacientes com alopecia androgenética e possui efeitos antiandrogênicos e antiestrogênicos

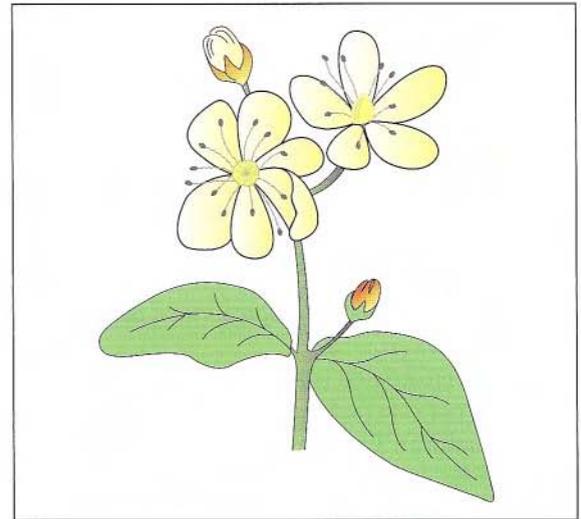


Fig. 12.4 A erva-de-são-joão contém o antiinflamatório quercetina. É utilizada para melhorar a cicatrização de feridas

dade provada antiestafilocócica e antiinflamatória com estimulação de linfócitos T. Ensaios russos confirmam sua efetividade como cicatrizador de feridas.

Na medicina popular, a erva-de-são-joão é usada para tratar feridas infectadas e dermatites.

Esta erva contém 3% de flavonóides, incluindo quercetina, e mais de 10% de procianidinas oligiméricas (PCO). Outros componentes incluem xantonas, antracenos, incluindo hipericina, acilofluoroglucônios, óleos voláteis e derivados do ácido caféico (Tabelas 12.4–12.6).

Chás: Preto, Branco e Oolong

Todos os chás verdadeiros são derivados da *Camellia sinensis*. O chá-preto é o mais fermentado, com o chá-branco sendo o menos. O chá-branco é mais efetivo do que o chá-verde em inibir a displasia.

O chá-preto tem um sexto do conteúdo de catequinas do chá-verde, mas um conteúdo maior de outros flavonóides, como a quercetina. O chá-preto inibe o fotoenvelhecimento cutâneo, a carcinogênese e a inflamação. A administração oral de chás-preto e *oolong*, como o chá-verde, mostrou suprimir as rea-

ções de hipersensibilidade tipos I e IV. O chá de *oo-long* melhorou a dermatite atópica dentro de um mês em um ensaio clínico (Tabelas 12.2, 12.5).

Óleo de Melaleuca

Esse óleo essencial da *Melaleuca alternifolia* está sendo usado na sociedade americana para tratar e prevenir uma variedade de condições mucocutâneas. O óleo de melaleuca (OM) consiste primariamente em terpenos, incluindo o terpineno, o principal sensibilizador. O OM não tem atividade antioxidante.

Diversos ensaios clínicos duplo-cegos sugerem que o OM trata efetivamente a acne e onicomicose. Seu espectro antimicrobiano inclui bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, herpes simples, *Candida albicans* e *Trichophyton dermatophytes*. Comparando o OM a 100% com a solução de clotrimazol a 1% para a terapia de onicomicose por seis meses, promoveu taxas de cura de 18% para o OM e 11% para o clotrimazol. Embora o OM a 5% não tenha funcionado tão rapidamente quanto o peróxido de benzoíla após três meses de tratamento da acne, ambos produziram uma redução significativa nas lesões. A incidência de irritação pelo OM foi muito menor. Os álcoois terpeno reduziram as reações de hipersensibilidade do tipo I. O OM falhou em efetivamente tratar a dermatite atópica, *tinea pedis* e insuficiência venosa crônica.

O OM é citotóxico para as células epiteliais e fibroblastos, por esta razão não deve ser usado para tratar queimaduras. O OM fotolesionado é um forte sensibilizador, indicando o cuidado que devemos ter com o uso deste produto na pele exposta ao sol (Tabelas 12.4 e 12.5).

Semente de Uva

O extrato de semente de uva (*Vitis vinifera*) consiste primariamente em polifenóis, incluindo os flavonóides, taninas e estilbenos como o resveratrol. Os mais completos e potentes antioxidantes são as procianidinas, também conhecidas como proantocianidinas, leucocianidinas e taninas condensadas. Esses dímeros e oligômeros da catequina, epicatequina e seus ésteres de ácido gálico são conhecidos como proantocianidinas oligoméricas (PCO), que compreendem 65% dos polifenóis da uva. As PCOs consistem principalmente em duas a quatro unidades de catequina e epicatequina, com quantidades menores de cinco a sete

unidades de oligômeros. Esses oligômeros maiores são principalmente picnogenol, agora especificados como extrato de pinheiro-marítimo (*Pinus maritima*). Originalmente o picnogenol era o termo usado para todas as procianidinas derivadas de botânicos. Ácidos de frutas e ácidos fenilacrílicos são componentes da uva, mas não do picnogenol, que contém ácidos fenólicos e meios glicosil que não estão presentes na uva.

As PCOs são potentes agentes antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-histamínicos e anticarcinogênicos, que também melhoram a visão, crescimento do cabelo, cicatrização de feridas e proteção ultravioleta. As OPCs também estabilizam a elastina, o colágeno e a substância cimento. A semente de uva tem mais atividade antioxidante do que as vitaminas C e E. Esse extrato melhora a pele fotoenvelhecida, reduz o edema pós-operatório, trata varicosidades e insuficiência vascular. A medicina indiana diz que o extrato de semente de uva trata escabiose, dermatites, gonorréia e hemorróidas.

Camomila

A camomila-dos-alemães (*Matricaria recutita*) tem atividades antialérgicas, antimicrobianas contra estafilococcus e *Candida*, anti-inflamatórias, antioxidantes, antineoplásicas, analgésicas e cicatrizadoras de feridas. Os principais componentes da camomila incluem óleos voláteis de bisabolol, como o levomenol e o camazuleno, flavonóides incluindo apigenina, rutina e quercetina, assim como hidroxycumarinas e mucilagens.

Lavanda (Fig. 12.5)

O óleo essencial aromático de *Lavandula angustifolia* contém 70% de linalol e acetato de linalol na fase volátil, e 13% de taninas. As hidroxycumarinas e os ácidos caféicos também estão presentes. Esta erva tem atividade anti-inflamatória e antimicrobiana e inibe mastócitos.

O óleo de lavanda é terapêutico para picadas, queimaduras, feridas, lacerações, acne, psoríase, herpes e infecções fúngicas. Um ensaio clínico duplo-cego tratando alopecia *arreata* com uma mistura de cinco outros óleos botânicos produziu uma melhora significativa no crescimento capilar após sete meses (Tabelas 12.3 e 12.5).

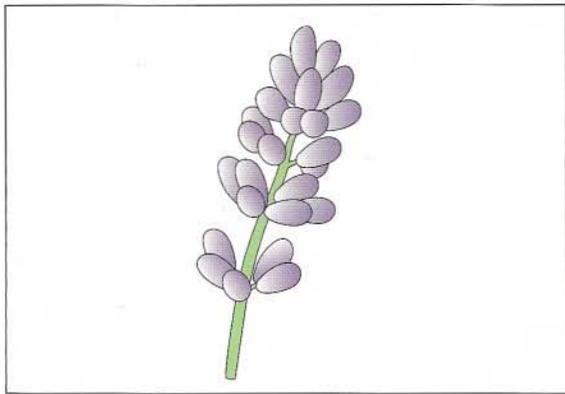


Fig. 12.5 A alfazema contém alta concentração de linalol

Romã

A romã (*Punica granatum*) pode ser um antioxidante mais potente do que o estrato de semente de uva, vinho tinto ou chá-verde. Os principais constituintes são aproximadamente 25% de polifenóis, como o ácido elágico. O ácido ascórbico, a niacina e os alcalóides da piperidina também estão presentes.

Esses efeitos antimicrobianos das ervas incluem a inibição das bactérias Gram-negativas, fungos, parasitas e vírus. Produtos da romã tópicos e orais são fotoprotetores. A romã é usada para tratar hemorróidas e dores de garganta (Tabela 12.2).

Salgueiro-Branco

Existem várias espécies de salgueiro, mas o salgueiro-branco (*Salix*) é o mais conhecido por ele ser a fonte natural mais potente de salicilatos, incluindo a aspirina. Esta erva é uma fonte rica de taninos e flavonóides, que também contribuem para sua atividade anti-inflamatória, antipirética e queratolítica. A salicina, precursor do ácido salicílico, compreende aproximadamente 1% do salgueiro-branco enquanto outros glicosídeos compreendem cerca de 12%.

Um produto da casca do salgueiro a 10% foi superior ao ácido salicílico a 1% na inibição da inflamação,

e foi menos irritante. Essa erva na medicina popular é usada para tratar acne e psoríase.

Resumo

Este capítulo discutiu alguns dos cosmecêuticos botânicos que são de relevância para a dermatologia. Esses ingredientes botânicos são incorporados nos hidratantes, sabonetes, tonificantes, cosméticos e produtos de cuidado com o cabelo, para trazer maior interesse e benefícios para o consumidor.

Leituras Sugeridas

- Auerbach PS 2001 Wilderness medicine, 4th edn. Mosby, St Louis, MO: pp 411, 1133, 1170, 1176, 1177
- Baumann LS 2002 Cosmeceutical critique: tea tree oil. Skin and Allergy News November:14
- Baumann LS 2003 Cosmeceutical critique: chamomile. Skin and Allergy News July: 43
- Baumann LS 2003 Cosmeceutical critique: lavender. Skin and Allergy News September:33
- Baumann LS 2003 Cosmeceutical critique: grape seed extract. Skin and Allergy News November: 26
- Baumann LS 2004 Cosmeceutical critique: pomegranate. Skin and Allergy News January: 42
- Bedi MK, Shenefelt PD 2002 Herbal therapy in dermatology. Archives of Dermatology 138:232–242
- Blake J 2002 Tea for you. Life section. In: The Idaho Statesman February 22: 1
- Levin C, Maibach H 2002 Exploration of 'alternative' and 'natural' drugs in dermatology. Archives of Dermatology 138:207–211
- Norman R, Nelson D 2000 Do alternative and complementary therapies work for common dermatologic conditions? Skin and Aging 2:28–33
- PDR for herbal medicines, 2nd edn 2000 Thomson PDR, Montvale, NJ: pp 261, 277, 327, 331, 346, 362, 605, 629, 664, 757, 807
- PDR for nutritional supplements 2001 Thomson PDR, Montvale, NJ: 200
- Winston D, Dattner A 1999 The American system of medicine. Clinics in Dermatology 17:53–55
- Yarnell E, Absacal K, Hooper CG 2002 Clinical botanical medicine. Larchmont, NY: Mary Ann Liebert, pp 223–242

METAIS COSMECÊUTICOS

James R. Schwartz



Introdução

Certos íons metálicos aplicados topicamente são apenas tratamentos inócuos ou promovem benefícios técnicos reais? Seu uso está descrito no mais antigo texto médico registrado (~ 1.500 a.C.), o papiro de Eber do Egito antigo. Por exemplo, a calamina (um material natural que contém óxido de zinco) foi descrita por tratar muitas enfermidades da pele e olhos; minerais verdes com base de cobre (provavelmente malaquita) eram usados para feridas de queimaduras e para prurido. Muitas dessas aplicações resistiram aos 3.500 anos seguintes da história, dando a primeira pista do verdadeiro mérito técnico. Por exemplo, o zinco é ainda a primeira escolha para acalmar as nádegas de um bebê chorão.

Essa base para a importância dos íons metálicos é corroborada por investigações mais recentes, como aquelas que descrevem o impacto das deficiências nutricionais. Uma deficiência de zinco pode ocorrer por deficiência na dieta ou como resultado de uma condição genética que bloqueia a captação intestinal de zinco, resultando na acrodermatite enteropática (AE). A AE se manifesta como uma dermatite grave na área ao redor da boca, nariz, orelhas e área anal (orifício), na pele e unhas das mãos e pés (acral). Desta forma, uma doença que resulta na deficiência de cobre, a síndrome de Menke, causa um defeito na queratinização da pele e no crescimento dos cabelos, manifestada pela formação de cabelos encarapinhados.

Enquanto no empirismo antigo, as utilidades práticas e as manifestações clínicas de deficiência fundamentam a conclusão que íons metálicos são importantes para a saúde da pele, um nível mais profundo de en-

tendimento é necessário para que isso seja confirmado. A base molecular para essas observações clínicas e empíricas que está começando a emergir fornece um forte reforço das ligações entre íons metálicos e condições da pele.

Essa se focará especificamente em quatro metais — zinco, cobre, selênio e estrôncio — que são hoje usados em cosmeceuticos. Cada metal será estudado seqüencialmente, revisando os materiais usados, seguidos por dados clínicos e científicos que apóiam o seu uso. Pesquisando na literatura (Medline, de 1996 até o presente) sobre cada um desses metais em artigos relacionados com a pele, encontramos os seguintes resultados: zinco, 653; cobre, 249; selênio, 130; estrôncio, 19. Assim, pode ser determinado imediatamente que: (i) existem muito mais dados na literatura sobre esses metais do que pode ser revisado aqui e (ii) existe uma grande extensão no histórico científico sobre o conhecimento que cerca a utilidade desses vários metais.

Zinco em Produtos Cosméticos

Materiais

Existem 55 materiais diferentes contendo zinco, listados no dicionário e livro do International Cosmetic Ingredient (INCI) (uma tabulação dos materiais usados em produtos cosméticos e de cuidados pessoais). Destes, sete foram aprovados pelo FDA para uso sem prescrição, como seguros e efetivos para uma grande quantidade de benefícios, incluindo proteção da pele, atividade antimicrobiana e adstringência (Tabela 13.1). Os

TABELA 13.1

Materiais de zinco aprovados para o uso pelo FDA para uso sem prescrição

Sais de zinco

Nome	Estrutura	Bases terapêuticas	Aplicações
Zinco bacitracina		Antibióticos	Antibióticos tópicos para primeiros socorros
Sulfato de zinco	$ZnSO_4$	Adstringente	Cuidados oftalmológicos
Carbonato de zinco	$ZnCO_3$	Protetor da pele	Dermatite pelo gênero Rhus (hera venenosa e aveia venenosa)
Acetato de zinco		Protetor da pele	Dermatite pelo gênero Rhus
Óxido de zinco (calamina)	ZnO	Adstringente Protetor da pele Protetor da pele Protetor da pele Filtro solar	Hemorróidas Dermatite Dermatite das fraldas Dermatite pelo gênero Rhus Proteção solar
Undecilenato de zinco		Antifúngico Antifúngico Antifúngico	<i>Tinea pedis</i> <i>Tinea cruris</i> <i>Tinea corporis</i>
Piritionato de zinco		Antifúngico Antifúngico	Caspa Dermatite seborréica

benefícios protetores da pele desses materiais com zinco encontraram aplicações no tratamento de várias condições de dermatoses inflamatórias, como envenenamento por heras e dermatite das fraldas. A grande quantidade de materiais de zinco aprovada pelo FDA nos dá uma forte indicação da utilidade geral do zinco como um tratamento útil.

Na maioria desses materiais, o próprio zinco parece ser a fonte primária do benefício. Todos esses materiais utilizam o zinco na sua forma iônica (Zn^{2+}) com diferentes contadores de íon que resultam em um composto neutro eletricamente. Esses contadores de íon podem modular a solubilidade e biodisponibilidade das espécies de zinco. Por exemplo, o sul-

fato de zinco é hidrossolúvel enquanto o óxido de zinco é apenas moderadamente solúvel. O sulfato de zinco seria uma forma muito disponível inicialmente com rápida depleção, enquanto o óxido de zinco tende a ter um nível menor de atividade inicial, mas sustentada por um tempo longo. Através da escolha do material específico, o formulador do cosmeceútico pode adequar as propriedades físicas e atividade à função do produto. Os outros materiais que contêm zinco, utilizados em cosmeceúticos, mas não aceitados especificamente pelo FDA como drogas que não necessitam de prescrição, podem da mesma forma ter o *potencial* para promover benefícios baseados no zinco. No entanto, como o uso desses materiais não é disseminado, o formulador do produto deve ser grande conhecedor farmacológico do uso desses materiais, para garantir que os benefícios propostos sejam alcançados. A biodisponibilidade se torna uma interação complexa do material com o produto da matriz.

Bases para o uso de materiais com zinco

Perspectiva clínica

A pele lesionada promove seu próprio reparo em um processo muito complexo. No caso de a lesão ser física e ocorrer a formação de uma ferida, um processo bem definido se inicia: inflamação, reepitelização, formação de tecido de granulação, contração da ferida e remodelamento tecidual. Durante a cicatrização da ferida, a necessidade de zinco aumenta muito. Em modelos de feridas em ratos, são observados aumentos nos níveis de zinco no local após a formação da ferida, demonstrando a necessidade fisiológica desse metal no processo de reparação. Compostos de zinco topicamente aplicados mostraram acelerar o reparo, por exemplo, em úlceras nas pernas; a taxa de transporte do zinco para o local lesionado pode ser inicialmente a taxa limitante no processo de reparo. A taxa de reepitelização foi aumentada com zinco tópico em um modelo em porcos; descobriu-se que a natureza (biodisponibilidade) do material com zinco é importante — o óxido de zinco moderadamente solúvel foi superior às formas solúveis de zinco. Uma medida indireta da atividade iônica de zinco no local em um local de reparo de feridas vem do monitoramento da metalotioneína (MT), que é responsável pelo armazenamento e transporte do zinco para outras proteínas e enzimas que necessitam de zinco para o seu funcionamento. A regulação positiva da MT pode ser encontrada *in vivo* pela exposição ao zinco; o tratamento de queratinócitos *in vitro* com um material

que se liga ao zinco seletivamente inibe a regulação positiva da MT e diminui a velocidade da proliferação celular.

Nos lugares onde o dano na pele tem mais de uma natureza “química”, a manifestação dominante é a inflamação. Existe uma quantidade crescente de evidências que mostram que o zinco tem atividades antiinflamatórias. O zinco reduz a irritação causada por surfactantes na cavidade oral. Esse efeito foi observado *in vitro* assim como em culturas de pele com o monitoramento da produção de interleucina-1 α e demonstrando que o piritionato de zinco inibe a liberação de interleucina-1 α induzida por surfactante. As condições inflamatórias penfigóide bolhoso e úlcera de decúbito são acompanhadas (causadas?) de baixos níveis séricos de zinco. Os benefícios antiinflamatórios do zinco provavelmente também têm um papel no processo de cicatrização de feridas já discutido.

Além de facilitar o processo de reparo, o zinco parece conferir uma função protetora através da sua atividade antioxidante. Mostrou-se que o zinco reduz o dano celular e genético causado pela exposição à luz UV e aumenta a resistência dos fibroblastos da pele ao estresse oxidativo. Por esta razão, o óxido de zinco micronizado é usado em fotoprotetores físicos de amplo espectro em filtros solares, por sua habilidade de dispersar e refletir tanto a radiação UVA quanto a UVB. A pasta de óxido de zinco é encontrada formulada em pomadas para melhorar a dermatite das fraldas, devido às suas propriedades de barreira e antiinflamatório. O piritionato de zinco é uma outra molécula de zinco usada encontrada em xampus anticapa, pela sua capacidade de agir como um potente antifúngico.

Fundamentos científicos

Um ser humano médio contém 2,5 g de zinco e necessita de 15 mg/dia para se manter saudável (isso é excedido apenas pelo ferro por rastros de elemento). A grande maioria do zinco está presente em metaloenzimas e proteínas. Este campo foi aberto em 1940 com a descoberta de que a anidrase carbônica, uma enzima presente necessária para a manutenção do pH fisiológico, continha zinco e que ele era necessário para sua atividade catalítica. Desde essa época, mais de 300 enzimas que necessitam de zinco para sua atividade foram caracterizadas estruturalmente. Ainda mais impressionantes são as milhares de proteínas que contêm zinco e que necessitam dele para se organizar numa estrutura tridimensional, que por sua vez permite que elas regulem a replicação do

DNA e transcrição do RNA. Essas proteínas formam a classe chamada “dedos de zinco” e regulam o processo biológico fundamental da tradução da informação genética em proteínas. Pelo menos 3% de todas as proteínas codificadas pelo genoma humano têm dedos de zinco, e isto levou Berg a inventar o termo “galvanização da biologia” para reconhecer a importância deste metal na fisiologia humana.

Está além do objetivo deste capítulo revisar muitas das biomoléculas que contêm zinco (ver Tabela 13.2 para uma visão geral de exemplos importantes), mas daremos ênfase a algumas que têm relevância específica para a biologia cutânea e que corroboram as observações clínicas revisadas anteriormente. As metaloproteínas da matriz (MPMs) são proteases de-

pendentes de zinco capazes de degradar muitas moléculas importantes na cicatrização de feridas, incluindo fatores de sinalização, assim como as proteínas estruturais da matriz extracelular (incluindo o colágeno e a elastina). A cicatrização de feridas é basicamente um processo intenso de síntese protéica, assim as proteínas de dedo de zinco DNA e RNA polimerases, que controlam a síntese protéica, são críticas durante este processo. O papel antiinflamatório observado clinicamente para o zinco, relevante em cicatrização de feridas e em outras dermatites, pode se basear parcialmente na importância da fosfatase alcalina (FA). A FA necessita de vários íons de zinco e está envolvida no metabolismo da adenosina monofosfato, que tem um papel em coibir a resposta inflama-

TABELA 13.2

Resumo das principais biomoléculas de zinco

Enzima	Função química do zinco	Função fisiológica da biomolécula	Relevante para a pele?
Álcool desidrogenase	Catalisa a oxidação dos álcoois (principalmente o etanol) em aldeídos	Metabolismo hepático	—
Carboxipeptidase	Catalisa a hidrólise dos resíduos de peptídeo C terminal	Digestão protéica para nutrição	—
Termolisina	Catalisa a hidrólise dos peptídeos	—	—
Metaloproteínas da matriz	Catalisa a hidrólise das proteínas da matriz	Formação da matriz extracelular	
Colagenase (MPM-1)		Hidrólise do colágeno	Sim
Elastase (MPM-12)		Hidrólise da elastina	Sim
Gelatinase (MPM-2)		Hidrólise da gelatina	—
β-Lactamase	Catalisa a hidrólise dos anéis β-lactâmicos (p. ex., penicilina)	—	—
Anidrase carbônica	Catalisa a hidratação do CO ₂	Fisiologia do transporte do CO ₂ e tamponamento fisiológico	—
Nuclease P1	Catalisa a formação de nucleotídeos de cadeia única 5' do RNA e do DNA	—	—
Superóxido desmutase	Catalisa a desmutação do ânion superóxido em O ₂ e H ₂ O ₂	Remove os superóxidos que causam dano	Sim
Fosfotriesterase	—	—	—
Fosfatase alcalina	Catalisa a hidrólise de fosfato monoésteres	—	Sim
Leucina aminopeptidase	Catalisa hidrólise dos resíduos peptídicos da leucina N-terminal	—	—
Fosfolipase C	Cliva pontes entre os grupos cabeça e o meio dos lipídios dos fosfolipídios	—	—
Metalotioneína	Ligação do zinco	Armazenamento do zinco	Sim
Classe dedo de zinco	Confere a conformação para facilitar a ligação do nucleotídeo	Metabolismo do ácido nucléico	
DNA polimerase		Replicação do DNA	Sim
RNA polimerase		Transcrição do DNA	—
α-Amilase	—	—	—
Aspartato transcarbamoilase	—	—	—

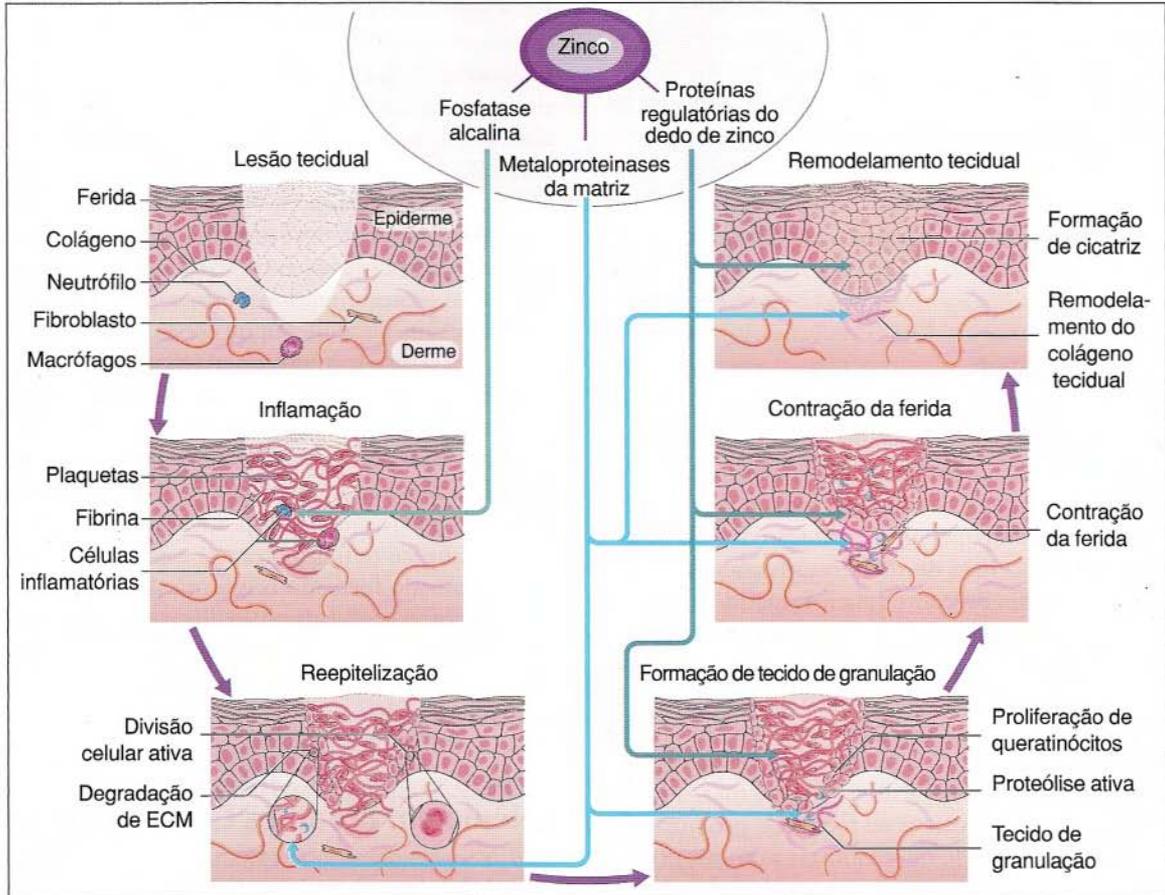


Fig. 13.1 Uma visão geral dos passos-chave funcionais no processo de cicatrização de feridas da pele com uma indicação dos lugares e funções do zinco nesse processo

tória. A amplitude dos impactos dessas biomoléculas de zinco no processo de cicatrização de feridas está representada esquematicamente na Figura 13.1.

A atividade observada do zinco pode ter as suas raízes em diversos efeitos: o zinco é um componente da superóxido desmutase e metalotioneína, tendo ambas forte atividade antioxidante; o zinco também pode deslocar íons metálicos mais perigosos (como o cobre e o ferro), que causam formação de radicais livres baseada no oxigênio, devido à sua atividade oxidativa-reutora; o zinco não tem essa capacidade de gerar radicais, uma vez que ele não tem atividade redox.

Enquanto esse levantamento dá apenas uma vaga idéia da bioquímica do zinco, ele deve fornecer confiança suficiente de que as observações clínicas e empíricas da importância do zinco para a saúde da pele são de fato reais e baseadas em um sólido fundamento científico.

Cobre nos Produtos Cosméticos

Materiais

O número de compostos de cobre usados em produtos de cuidado pessoal é muito menor do que o do zinco. Existem 19 materiais de cobre listados no INCI, nenhum dos quais é aceito pelo FDA como seguro e efetivo para drogas tópicas que não necessitam de prescrição. Assim como o zinco, a forma normal é o Cu^{2+} iônico, com vários contadores de íons que podem alterar a solubilidade. A natureza do contador de íons e o impacto resultante na biodisponibilidade não são bem conhecidos, e são necessários conhecimentos profundos da farmacologia do produto para alcançar o benefício desejado. O cobre também tem uma afinidade muito grande por outros componentes da matriz de produtos, que devem ser cuidadosa-

mente monitorados para minimizar os efeitos negativos para a matriz ou para o cobre. Como mencionado, o cobre também tem potencial para atividade oxidativa-redutora, que pode aumentar a formação de espécies reativas de oxigênio.

Bases para o uso de materiais de cobre

Perspectiva clínica

Animais alimentados com uma dieta deficiente em cobre sofrem de pelo menos duas alterações na pele: o nível do pigmento de melanina é diminuído e a síntese de colágeno é prejudicada com a perda resultante nas propriedades físicas. Assim como o zinco, o cobre parece ter um papel na cicatrização da pele lesionada. Dados recentes demonstraram que um complexo de peptídeo de cobre (glicil-L-histidil-L-lisina, GHK) aumenta a expressão de macromoléculas da matriz extracelular em modelos animais de reparo de feridas. Por esta razão, os peptídios de cobre são encontrados em várias preparações dermatológicas para estimular a cicatrização de feridas. Essa tecnologia de cicatrização de feridas foi adaptada do mercado de hidratantes cosmecêuticos na forma de produtos de uso diário, com o apelo de minimizar as rugas, presumivelmente por aumentar a síntese de colágeno. É importante notar que o cobre é um metal de difícil penetração na pele. Nas formulações cosmecêuticas, o cobre está ligado a um peptídeo protéico para aumentar a penetração cutânea e presumivelmente conferir atividade biológica.

Fundamentos científicos

O cobre está também presente em todas as células, mas a quantidade total no corpo, 0,1 g, é muito menor do que a do zinco. Assim como outros metais, o cobre está primariamente ligado a enzimas, mais de 100 foram caracterizadas estruturalmente; as principais estão resumidas na Tabela 13.3. As melaninas são responsáveis pela pigmentação da pele, constituindo um efeito protetor natural. A síntese da melanina requer a enzima dependente de cobre tirosinase. O papel que o cobre tem no reparo da pele é provavelmente baseado em várias enzimas que o contêm: moléculas com ligação cruzada da lisil oxidase do tropocolágeno para formar colágeno, e uma enzima ainda não identificada está envolvida na ligação cruzada de proteínas por formação de pontes de dissulfeto (esta provavelmente tem importância específica no cabelo encarapinhado formado como um sinal da síndrome de Menke). A atividade antioxidante é provavelmente também benéfica para o reparo da lesão e pode ser encontrada nas enzimas superóxido desmutase (que tem íons de cobre e zinco) e ceruloplasmina.

Selênio em Produtos Cosmecêuticos

O selênio é reconhecido como um elemento de traço essencial, mas é bastante raro tanto no corpo humano quanto em produtos de cuidados pessoais. Existem apenas quatro compostos de selênio listados na compilação do INCI. Um desses compostos, o sulfeto de selênio, é aceito pelo FDA para o tratamento da caspa.

TABELA 13.3

Resumo das principais moléculas de cobre

Enzima	Função química do cobre	Função fisiológica da biomolécula	Relevante para a pele?
Citocromo c oxidase	Transferência de elétrons (redox)	Geração de energia na mitocôndria	—
Superóxido desmutase	Catalisa a desmutação do ânion superóxido em O_2 e H_2O_2	Remove o dano causado pelo superóxido	Sim
Tirosinase	Oxida tirosina em diidroxifenilalanina (DOPA)	Produção de melanina	Sim
Dopamina β -hidroxilase	Hidroxilação da dopamina em norepinefrina	Produção de catecolamina	—
Lisil oxidase	Catalisa a oxidação da lisina em aldeído reativo	Ligação cruzada do colágeno e elastina	Sim
Ceruloplasmina	Ligação ao Cu	Transporte do cobre	—
Não identificado	—	Ligação cruzada da queratina (pontes de dissulfeto)	Sim
Fator V	Estimula formação de trombina	Coagulação sanguínea	—

Foi relatado que o selênio reduz o risco de câncer de pele não-melanoma em seres humanos. A maioria dos efeitos cutâneos relatados para o selênio envolve atividade antioxidante. Isto é baseado em estudos de deficiência dietética, nos quais os sinais de estresse oxidativo aumentam com a diminuição da ingestão de selênio. O maior uso tópico do selênio explora a atividade antifúngica do sulfeto de selênio para uso em xampus anticaspas.

Existem 11 proteínas e enzimas de selênio caracterizadas. A maior classe é a das glutationas peroxidases que catalisam a redução de espécies reativas de oxigênio potencialmente prejudiciais, como o peróxido de hidrogênio e peróxidos lipídicos, emparelhando a oxidação da glutationa. Isso fundamenta as observações clínicas que dizem respeito à atividade antioxidante; não se sabe como essa função também participa na redução da incidência de tumores. O selênio é adicionado a uma variedade de hidratantes cosmeceuticos, presumivelmente pela sua capacidade de diminuir o dano do colágeno pelas espécies reativas de oxigênio, reduzindo assim o envelhecimento cutâneo.

Estrôncio em Produtos Cosmeceuticos

Sabe-se ainda menos sobre o estrôncio e a pele, uma vez que não existem proteínas que contenham estrôncio. Existem oito sais que contêm estrôncio, listados no dicionário do INCI.

O uso primário do estrôncio no cuidado pessoal parece ser como um antiirritante. Enquanto o mecanismo proposto envolve a interação direta entre o íon estrôncio e nociceptores do Tipo C, os dados publicados não permitem a diferenciação da possibilidade de interação química entre o estrôncio e espécies potencialmente irritantes (α -hidroxiácidos). Mais estudos são necessários para estabelecer o estrôncio cientificamente.

Hoje, o estrôncio é usado em uma variedade de hidratantes cosmeceuticos e formulações de *peelings* de alfa-hidroxiácidos administrados por médicos. O estrôncio funciona como um antiinflamatório, minimizando assim a vermelhidão e a ardência resultante após a exposição da face a altas concentrações de alfa-hidroxiácidos. Não está claro se o efeito do estrôncio nessas aplicações é devido aos efeitos tópicos na barreira cutânea ou devido a alterações na cascata inflamatória.

Resumo

O amplo uso dos íons metálicos em produtos de cuidado com a pele foi inicialmente com base empírica.

Dessa breve revisão dos dados científicos em potencial corroborando o uso desses metais, parece existir em muitos casos uma base real para entender porque os metais topicamente aplicados podem ser benéficos para a pele. Dos metais revisados aqui, zinco, cobre, selênio e estrôncio, níveis variados de evidência científica foram encontrados fundamentando sua utilidade. Benefícios bem estabelecidos e embasados do zinco incluem a cicatrização da pele lesada e a prevenção do dano. O cobre parece ter benefícios de reparo de lesão similares, embora estes sejam menos estabelecidos cientificamente. A atividade antioxidante do selênio é baseada em atividades enzimáticas específicas; a atividade antiirritação do estrôncio necessita de embasamento científico adicional.

Leituras Sugeridas

- Ågren MS 1992 Influence of two vehicles for zinc oxide on zinc absorption through intact skin and wounds. *Acta Dermato-Venereologica* 71:153-156
- Albergoni V 1998 Physiological properties of copper and zinc. In: Rainsford KD, Milanino R et al (eds) *Copper and zinc in inflammatory and degenerative diseases*. Kluwer, pp 7-17
- Berg JM, Shi Y 1996 The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc *Science* 271:1081-1085
- Danks DM 1991 *Copper deficiency and the skin*. Oxford University Press, New York, pp 1351-1361
- Goldsmith LA (ed) 1991 *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin*, 2nd edn. Oxford University Press, New York
- Hostýnek JJ 1998 Toxic potential from metals absorbed through the skin. *Cosmetics and Toiletries* 113:33-42
- Hostýnek JJ 1999 Metals in personal care products. *Cosmetics and Toiletries* 114:47-56
- Hostýnek JJ 2000 Chromium, cobalt, copper and iron: metals in personal care products. *Cosmetics and Toiletries* 115:52-65
- Hostýnek JJ, Maibach HI 2001 Lead, manganese and mercury: metals in personal care products. *Cosmetics and Toiletries* 116:26-36
- Hostýnek JJ, Maibach HI 2002 Nickel compounds in cosmetics. *Cosmetics and Toiletries* 117:24-30
- Hostýnek JJ, Maibach HI 2002 Silver, titanium and zirconium: metals in cosmetics and personal care products. *Cosmetics and Toiletries* 117:26-36
- Hostýnek JJ, Maibach HI 2002 Tin, zinc and selenium: metals in cosmetics and personal care products. *Cosmetics and Toiletries* 117:32-42
- Mullin CH, Frings G, Abel J, Kind PP, Goerz G 1987 Specific induction of metallothionein in hairless mou-

- se skin by zinc and dexamethasone. *Journal of Investigative Dermatology* 89:164–166
- Neldner KH 1991 The biochemistry and physiology of zinc metabolism. Oxford University Press, New York, pp 1329–1350
- Parat MO, Richard MJ, Meplan C, Favier A, Beani JC 1999 Impairment of cultured cell proliferation and metallothionein expression by metal chelator NNN'N'-tetrakis-(2-pyridylmethyl)ethylene diamine. *Biological Trace Element Research* 70:51–68
- Pence BC, Delver E, Dunn DM 1994 Effects of dietary selenium on UVB-induced skin carcinogenesis and epidermal antioxidant status. *Journal of Investigative Dermatology* 102:759–761
- Pirot F, Millet J, Kalia YN, Humbert P 1996 In vitro study of percutaneous absorption, cutaneous bioavailability and bioequivalence of zinc and copper from five topical formulations *Skin Pharmacology* 9:259–269
- Rittenhouse T 1996 The management of lower extremity ulcers with zinc-saline wet dressings versus normal saline wet dressings. *Advances in Therapeutics* 13:88–94
- Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell, SR 2002 Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *International Journal of Dermatology* 41:606–611
- Sheretz EF, Goldsmith LA 1991 Nutritional influences on the skin. Oxford University Press, New York, pp 1315–1328
- Siméon A, Wegrowski Y, Bontemps Y, Marquart F 2000 Expression of glycosaminoglycans and small proteoglycans in wounds: modulation by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. *Journal of Investigative Dermatology* 115:962–968
- Skaare AB, Rolla G, Barkvoll P 1996 The influence of triclosan, zinc or propylene glycol on oral mucosa exposed to sodium lauryl sulfate. *European Journal of Oral Science* 105:527–533
- Tasaki M, Hanada K, Hashimoto I 1993 Analyses of serum copper and zinc levels and copper/zinc ratios in skin diseases. *Journal of Dermatology* 20: 21–24
- Warren R, Schwartz JR, Sanders LM, Juneja PS 2002 Attenuation of surfactant-induced interleukin 1 α expression by zinc pyrithione. *Exogenous Dermatology* 2:23–27
- Zhai H, Hannon W, Hahn GS, Pelosi A, Harper RA, Maibach HI 2000 Strontium nitrate suppresses chemically induced sensory irritation in humans. *Contact Dermatitis* 42:98–100

COSMECÊUTICOS HIDRATANTES

James Q. Del Rosso



Introdução

Os dermatologistas são freqüentemente perguntados por pacientes sobre questões de cuidados com a pele, como “Existe um hidratante específico que você recomenda?”. É comum para os médicos selecionar de uma série de amostras, ou se familiarizar com alguns nomes de marcas de produtos com impressões pessoais ou por experiências aleatórias de pacientes individuais. Um entendimento completo das características das formulações dos hidratantes e das suas diferenças permite que o clínico recomende com grande habilidade produtos apropriada e confiantemente. Vários fatores relacionados com a ciência da formulação têm impacto no tipo e na extensão do benefício clínico alcançado e o potencial para efeitos indesejáveis (*i. e.*, irritação da pele, ausência de apelo estético).

Dois processos básicos que funcionam em conjunto para manter a saúde geral da pele são a limpeza e a hidratação. A limpeza permite a remoção de debris externos, secreções cutâneas naturais e microrganismos. Os hidratantes são um componente importante do cuidado básico da pele, especialmente em condições que alterações clínicas ou subclínicas da barreira epidérmica e/ou redução do conteúdo de água da epiderme esteja presente. Tais condições incluem baixa umidade do ambiente, xerose evidente clinicamente devido a uma tendência genética (p. ex., ictiose) ou estados de doenças subjacentes (p. ex., dermatite atópica, hipotireoidismo, diabetes), ou uso de produtos e medicações associados ao rompimento da barreira epidérmica, como sabonetes esfoliantes, adstringentes e algumas medicações tópicas. A grande quantidade de produtos hidratantes disponíveis con-

funde a seleção racional de produtos. O essencial é manter uma “abordagem simples e melhor”, especialmente porque muitos apelos de produtos, aditivos especiais e “produtos de prestígio” cuidadosamente comercializados são corroborados por pouca ou nenhuma evidência científica confirmando o seu benefício ou custo extraordinário.

Este capítulo revisa os princípios fundamentais relacionados com a formulação de vários tipos de hidratantes e o entendimento atual da fisiologia e função da barreira cutânea. Componentes específicos dos hidratantes, suas funções e seus efeitos clínicos resultantes são discutidos.

Manutenção da Integridade Normal da Pele e Conteúdo de Água

O equilíbrio de água cutâneo, a homeostasia e a aparência normal da pele requerem a presença de uma barreira epidérmica intacta. A barreira epidérmica é composta de dois componentes de função: (i) uma *matriz protéica celular* composta de treliças de queratinócitos entrelaçadas e em camadas (“tijolos”), com uma camada mais superior de finas células do estrato córneo (corneócitos) e (ii) uma *matriz de dupla camada lipídica intercelular* (“argamassa”). O funcionamento apropriado e a manutenção de ambos os componentes asseguram a integridade da pele, o equilíbrio de água, a hidratação e a descamação de corneócitos organizada. Distúrbios de qualquer um dos componentes epidérmicos produzem aumento da perda de água transepidérmica (TEWL) resultando

em alterações xeróticas, caracterizadas por secura, descamação, aspereza, fissuras finas e prurido associado. A taxa ideal do conteúdo de água do estrato córneo é de 20%–35%; redução abaixo de 10% no conteúdo de água resulta em alterações xeróticas cutâneas visivelmente evidentes.

Papel dos corneócitos e do fator de hidratação natural

A epiderme está em fluxo constante, pois os corneócitos migram de baixo para finalmente descamar. Na presença de um conteúdo de água adequado, a descamação ocorre por degradação enzimática dos demossomos, permitindo a separação e o desprendimento dos corneócitos superficiais. Ao contrário da pele normal, a pele xerótica é caracterizada pela retenção de corneodesmossomos no estrato córneo descamativo, resultando em desprendimento de “blocos” de corneócitos visivelmente aparentes como escamas ou flocos, diferente da descamação imperceptível de uma única célula de corneócito. A atividade das enzimas quimiotrópticas do estrato córneo, necessárias para a hidrólise dos corneodesmossomas e para o processo fisiológico de descamação, é reduzida na pele seca induzida por sabonetes, comparada à pele normal.

O conteúdo hidratante dos corneócitos é mantido por pequenos compostos higroscópicos que foram categorizados coletivamente sob o termo “fator de hidratação natural” (FHN). Os componentes do FHN incluem a filagrina derivada dos aminoácidos, ácido carboxílico pirrolidona (ACP), lactato, açúcar e muitos eletrólitos (Quadro 14.1). Se o conteúdo de água do estrato córneo cai abaixo de um nível crítico, o funcionamento enzimático necessário para a descamação normal fica prejudicado, levando à adesão e acúmulo de corneócitos na superfície cutânea. Essas alterações aberrantes correspondem com a aparência visível de secura, aspereza, descamação, particulação, desgaste e fissuras.

Papel dos lipídios intercelulares

Um importante componente da proliferação e diferenciação epidérmica é a formação da barreira de permeabilidade composta de uma combinação programada e taxa de lipídios. Os lipídios do estrato córneo são sintetizados predominantemente nas células nucleadas da epiderme e são independentes dos lipídios circulantes. A síntese de lipídios é regulada primariamente por alterações no *status* da barreira epidérmica.

QUADRO 14.1

Composição química do fator de hidratação natural do corneócito

Concentração > 5%	Concentração < 5%
■ Aminoácidos livres	■ Amônia
■ Ácido carboxílico pirrolidona (ACP)	■ Ácido úrico
■ Lactato	■ Glicosamina
■ Açúcares	■ Creatina
■ Uréia	■ Cálcio
■ Cloreto	■ Magnésio
■ Sódio	■ Fosfato
	■ Citrato
	■ Formato

ca. Os lipídios da barreira epidérmica são compostos principalmente de concentrações equimolares de ácidos graxos livres, colesterol e ceramidas. Quantidades menores de sulfato de colesterol e lipídios não-polares também estão presentes. A natureza bipolar dos lipídios que formam a matriz extracelular permite a formação de camadas lipídicas alternantes, com “cabeças” hidrofílicas e “caudas” hidrofóbicas. Essa organização ordenada forma uma barreira que controla a permeabilidade da água e o movimento entre as células epidérmicas (regulação da TEWL) e sela os compostos higroscópicos hidrossolúveis (FHN) nos corneócitos, mantendo assim o conteúdo de água intracelular. Os lipídios epidérmicos também são coletados nos corpos lamelares (corpos de Odland) que estão localizados nos queratinócitos da epiderme superior e funcionam para converter bioquimicamente lipídios recém-sintetizados em estrutura de membrana organizada (estrutura de membrana da unidade lamelar). Os corpos lamelares transportam enzimas proteolíticas, necessárias para a descamação dos corneócitos, para o interstício e convertem “lipídios precursores” nos lipídios de função da barreira vital, como as ceramidas. Conforme ocorre a cornificação na epiderme superior, uma membrana plasmática enriquecida com fosfolipídios é convertida em uma membrana com dupla camada enriquecida com fosfolipídios. Pelo menos sete subfrações da ceramida foram identificadas, correspondendo a mais de 50% do peso do conteúdo lipídico do estrato córneo. A perda dos lipídios epidérmicos que são componentes importantes da barreira epidérmica lamelar resulta em aumento da TEWL, numa redução da plasticidade cutânea e seqüelas adversas, relacionadas com a diminuição do conteúdo de água do estrato córneo, como descrito. Curiosamente, uma redução significativa no número de subfrações de ceramidas foi notada na pele lesional e perilesional dos pacientes com dermatite atópica.

Reparo da Barreira Epidérmica Fisiológica

O sinal homeostático que se correlaciona com a manutenção e o reparo da função de barreira epidérmica é a TEWL. Quando a TEWL aumenta tão pouco quanto 1%, um sinal fisiológico inicia o reparo da barreira por meio da regulação positiva da síntese de lipídios. Distúrbios na permeabilidade da barreira epidérmica induzem uma resposta fisiológica para restaurar a função da barreira, com a normalização ocorrendo dentro de horas ou dias. O tempo decorrido para a restauração da função da barreira depende da extensão da agressão, da idade do paciente e do estado geral de saúde do paciente. A recuperação da barreira epidérmica ocorre quando os lipídios extracelulares são secretados no interstício do estrato córneo pelos queratinócitos adjacentes ao local da agressão e são organizados em estruturas unitárias de membranas lamelares. Em 30 minutos, os corpos lamelares são depositados na camada granular externa, seguindo-se nas próximas quatro horas a síntese de ácidos graxos livres e colesterol, e durante as próximas 6–9 horas um aumento na produção de ceramidas.

Impacto Clínico dos Hidratantes

Na presença de fatores intrínsecos ou extrínsecos que promovem o rompimento da barreira e reduzem o conteúdo de água da epiderme, hidratantes, espe-

cialmente aqueles com componentes otimizados, simulam o papel dos lipídios epidérmicos na promoção e restauração da função de barreira epidérmica. Lipídios externamente aplicados mostraram se intercalar entre os corneócitos e podem aliviar a irritação produzida por surfactantes. Aplicações de lipídios não-fisiológicos, como o petrolatum, permitem a restauração da função de barreira permeando o interstício do estrato córneo e criando uma fase hidrofóbica difusa. Estudos avaliando a aplicação de lipídios fisiológicos como hidratantes sugerem que esses lipídios podem ser incorporados na formação dos lipídios de barreira e unidades lamelares, e não parecem fazer uma regulação negativa na produção de lipídios fisiológicos da pele. No entanto, baseados em modelos de murinos *in vitro*, o uso de lipídios fisiológicos em hidratantes parece requerer a inclusão de todos os três componentes lipídicos (ceramidas, colesterol, ácidos graxos livres), em concentrações otimizadas, de outra forma a recuperação da barreira ficaria prejudicada (Fig. 14.1).

Importância da Frequência de Aplicação do Hidratante

Devido à perda de produto aplicado imposta pelo processo natural de descamação epidérmica e limitações da substantividade do produto, a eficácia persistente promovida pelo uso do hidratante requer aplicações repetidas diariamente.

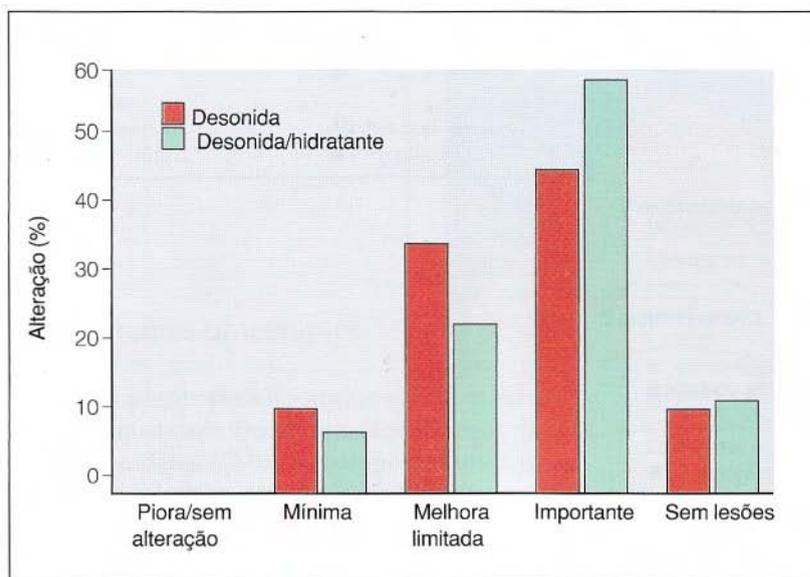


Fig. 14.1 Avaliação global dos médicos da melhora com um corticosteroide tópico isoladamente *versus* um hidratante em combinação com um corticosteroide tópico

A avaliação das propriedades hidratantes após a descontinuação do tratamento com hidratantes (análise de fase de regressão) demonstrou efeitos duradouros por vários dias após o uso de preparações hidratantes baseadas em lanolina e álcool cetil petrolatum/poliglicerilmetacrilato (Fig. 14.2).

Componentes Importantes das Formulações Hidratantes

O “mundo real” da utilização das formulações hidratantes requer uma eficácia perceptível e aceitabilidade cosmética. No que diz respeito à eficácia, é importante reconhecer que o termo *hidratação* não significa que hidratante (água) está sendo fornecido à pele. Por esta razão, uma formulação de hidratante desenvolvida apropriadamente contém componentes *oclusivos*, *umectantes* e *emolientes*. O componente oclusivo retarda a evaporação e perda de água através da formação de um filme hidrofóbico na superfície da pele e no interstício superficial entre os queratinócitos. Compostos umectantes atraem a água da derme e aprisionam a água na camada externa da epiderme (“de dentro para fora”). Em condições climáticas caracterizadas por umidade do ambiente excedendo 70%, compostos umectantes podem também atrair e reter a água do ambiente (“de fora para dentro”). A combinação de ingredientes oclusivos e umectantes promove ações complementares para alcançar e man-

ter a hidratação e função de barreira da epiderme (Fig. 14.3). Componentes emolientes, descritos como sendo capazes de “preencher as fendas” entre coleções fragmentadas de corneócitos descamativos, são o terceiro componente principal das formulações hidratantes. Os emolientes contribuem para a eficácia clínica e elegância cosmética por promover uma textura suave e macia da superfície da pele.

Componentes oclusivos

Agentes oclusivos são freqüentemente gordurosos e são mais efetivos quando aplicados na pele levemente umedecida. Exemplos de componentes oclusivos incluem o petrolatum, a lanolina, o óleo mineral e derivados de silicone (dimeticona, ciclometicona) (Quadro 14.2). O uso da lanolina é limitado pelo odor, custo e potencial alergênico. O óleo mineral é freqüentemente usado devido à sua textura favorável (“sensação”), mas é limitado na sua capacidade de reduzir a TEWL. O termo “sem óleo” significa que a formulação não contém óleos minerais ou vegetais. Derivados de silicone não são gordurosos e, quando usados isoladamente, têm um efeito protetor com qualidade de hidratação limitada. Eles são usados em combinação com o petrolatum para promover uma textura cosmética mais favorável, uma vez que o petrolatum isoladamente é percebido por muitos consumidores como “muito gorduroso”.

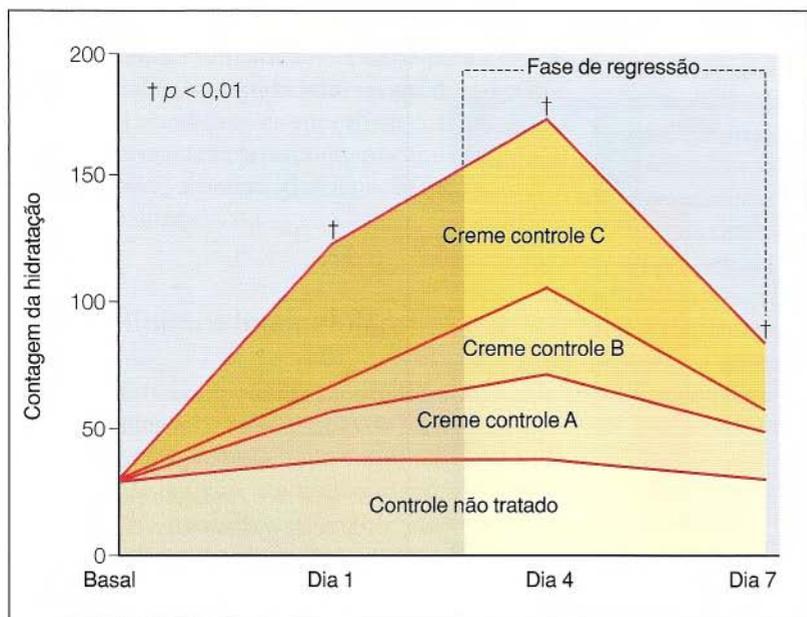


Fig. 14.2 Análise de regressão dos cremes hidratantes selecionados

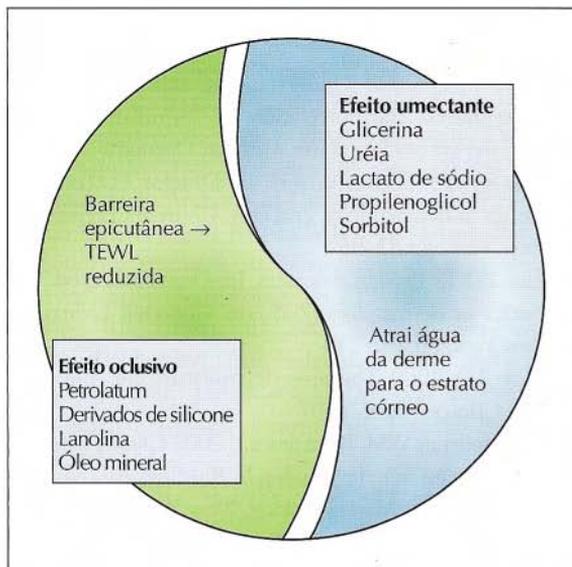


Fig. 14.3 Componentes hidratantes básicos

QUADRO 14.2

Agentes oclusivos

Hidrocarbonos óleos/ceras

- Petrolatum
- Óleo mineral
- Parafina
- Esqualeno
- Derivados de silicone:
 - Dimeticona
 - Ciclometicona

Álcoois graxos

- Álcool cetil
- Álcool estearil
- Álcool lanolínico

Ácidos graxos

- Ácido esteárico
- Ácido lanolínico

Ésteres de cera

- Lanolina
- Cera de abelha
- Estearil estearato

Ceras vegetais

- Carnaúba
- Candelila

Fosfolipídios

- Lecitina

Esteróis

- Colesterol

Álcoois poli-hídricos

- Propilenoglicol

Componentes umectantes

Vários compostos são adicionados aos hidratantes devido a sua qualidade umectante, atraindo água da derme para epiderme. Muitos compostos umectantes apresentam também propriedades emolientes quando aplicados à pele. Exemplos de compostos que são usados em formulações hidratantes devido a suas propriedades umectantes são listados no Quadro 14.3. É

QUADRO 14.3

Agentes umectantes

- Glicerina (glicerol)
- Mel
- Lactato de sódio
- Lactato de amônia
- Uréia
- Propilenoglicol
- Ácido carboxílico pirrolidona sódico (PCA sódico)
- Ácido hialurônico
- Sorbitol
- Poliglicerilmetacrilato
- Pantenol
- Gelatina

importante que um agente umectante, quando usado como um componente hidratante, seja combinado com um agente oclusivo, pois a aplicação do umectante isoladamente pode aumentar a TEWL. Por exemplo, a glicerina tópica (glicerol), quando aplicada isoladamente na pele, aumenta a TEWL em 29%.

Componentes emolientes

Os emolientes são freqüentemente substâncias “oleosas” que incluem uma ampla gama de compostos que vão de ésteres a álcoois de cadeia longa. Embora a emoliência não necessariamente se correlacione com a redução na TEWL, características emolientes se correlacionam com a satisfação do consumidor e preferência do produto, uma vez que uma textura mais suave da pele é esperada após a aplicação do hidratante. Exemplos de compostos com propriedades emolientes estão listados no Quadro 14.4. Alguns compostos podem ser usados pelas suas atividades

QUADRO 14.4

Compostos com propriedades emolientes

Emolientes protetores

- Diisopropil dilinoleato
- Isopropil isostearato

Emolientes engordurantes

- Mamona
- Propilenoglicol
- Octil estearato
- Gliceril estearato
- Óleo de jojoba

Emolientes adstringentes

- Dimeticona
- Ciclometicona
- Miristato de isopropil
- Octil octanoato

Emolientes secos

- Isopropil palmitato
- Decil oleato
- Álcool isoestearil

emolientes e compatibilidade com outros componentes usados em formulações específicas. Diferente dos álcoois adstringentes (p. ex., álcool isopropil, álcool etil), álcoois emolientes (p. ex., álcool cetil, álcool estearil) não ressecam ou alteram a textura suave da pele após a aplicação. Tipos de ésteres emolientes incluem o octil estearato, miristato isopropil, óleo oleato, ceterail isoneanoato e o PEG-7 gliceril cocoato. Dependendo das suas propriedades inerentes, os emolientes podem ser classificados como protetores, engorduradores ou adstringentes (Quadro 14.4).

Características Estéticas e Aditivos Hidratantes Especiais

Características da formulação

A maioria dos hidratantes é formulada como loção (emulsões óleo em água) ou cremes (emulsões água em óleo). Formulações de loção são mais finas e são compatíveis com o uso facial durante o dia; componentes básicos característicos incluem o óleo mineral, propilenoglicol e água. Cremes para uso noturno e formulações reabastecedoras ou “terapêuticas” são compostos de lipídios mais pesados, como o petrolatum ou derivados da lanolina, óleo mineral e água. A correlação de formulações específicas com o “tipo de pele” é significativa, pois combinações de ingredientes específicos são feitas mais compatíveis com complexos secos, normais ou oleosos, ajustando as taxas e o peso dos ingredientes oclusivos e emolientes. Por exemplo, a dimeticona e a ciclodimeticona são emolientes não-graxentos, não-comedogênicos, que são usados em hidratantes faciais “sem óleo” direcionados para pacientes com “pele oleosa”. Compostos óleos-absorventes, como o talco ou a kaolina, podem ser adicionados para absorver o excesso de sebo e reduzir o “brilho facial”.

Conclusão

Como os objetivos principais do uso do hidratante são manter a integridade cutânea e a aparência retendo o conteúdo de água da pele, impedindo a TEWL e iniciando o reparo da barreira quando ocorrem insultos na pele, os componentes mais importantes da formulação são os componentes oclusivos, umectantes e emolientes. O equilíbrio adequado desses componentes resulta no desenvolvimento de formulações clinicamente efetivas e cosmeticamente apelativas.

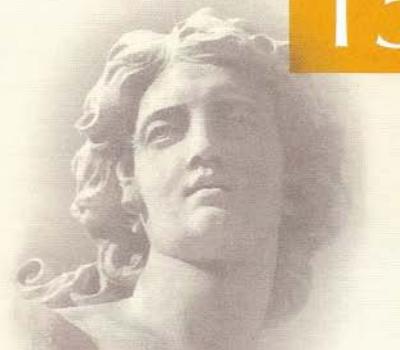
Leituras Sugeridas

- Del Rosso JQ 2003 Understanding skin cleansers and moisturizers: the correlation of formulation science with the art of clinical use. *Cosmet Dermatol* 16:19-31
- Draelos ZD 1995 Moisturizers. In: Draelos ZD (ed) *Cosmetics in dermatology*, 2nd edn. Churchill Livingstone, New York, pp 83-95
- Draelos ZD 1995 Skin cleansers. In: Draelos ZD, ed. *Cosmetics in dermatology*, 2nd edn. Churchill Livingstone, New York, pp 207-214
- Draelos ZD 2000 Therapeutic moisturizers. *Dermatology Clinics* 18:597-607
- Fluhr J, Holleran WM, Berardesca E 2002 Clinical effects of emollients on skin. In: Leyden JJ, Rawlings AV (eds) *Skin moisturization*. Marcel Dekker, New York, pp 223-243
- Flynn TC, Petros J, Clark RE, et al 2001 Dry skin and moisturizers. *Clinics in Dermatology* 19:387-392
- Gensler HL 1997 Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical niacinamide. *Nutrition and Cancer* 29:157-162
- Grubauer G, Feingold KR, Elias PM 1987 The relationship of epidermal lipogenesis to cutaneous barrier function. *Journal of Lipid Research* 28:746-752
- Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, et al 1998 Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research* 59:227-233
- Imokawa G, Abe A, Jin Y, et al 1991 Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *Journal of Investigative Dermatology* 96:523-526
- Jackson EM 1996 Moisturizers: adjunct therapy and advising patients. *American Journal of Contact Dermatitis* 7:247-251
- Johnson AW 2002 The skin moisturizer marketplace. In: Leyden JJ, Rawlings AV (eds) *Skin moisturization*. Marcel Dekker, New York, pp 1-30
- Kirsner RS, Froehlich CW 1998 Soaps and detergents: understanding their composition and effect. *Ostomy/Wound Management* 44(3A):62S-69S
- Kligman A 1978 Regression method for assessing the efficacy of moisturizers. *Cosmetics and Toiletries* 93:27-32
- Lazar AP, Lazar P 1991 Dry skin, water, and lubrication. *Dermatologic Clinics* 9:45-51
- Loden M, Andersson A-C, Lindberg M 1999 Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizer cream. *British Journal of Dermatology* 140:264-267
- Loden M 1997 Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream. *Contact Dermatitis* 36:256-260

- Ludwig A, Dietel M, Schafer G, et al 1990 Nicotinamide and nicotinamide analogues as antitumor promoters in mouse skin. *Cancer Research* 50:2470–2475
- Mao-Qiang M, Brown BE, Wu-Pong S, et al 1995 Exogenous non-physiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction. *Archives of Dermatology* 131:809–816
- Menon GK, Feingold KR, Elias PM 1992 Lamellar body secretory response to barrier disruption. *Journal of Investigative Dermatology* 98:279–289
- Presland RB, Jurevic RJ 2002 Making sense of the epithelial barrier: what molecular biology and genetics tell us about the functions of oral mucosal and epidermal tissues. *Journal of Dental Education* 66:564–574
- Proksch E, Elias PM 2002 Epidermal barrier in atopic dermatitis. In: Bieber T, Leung DYM (eds) *Atopic dermatitis*. Marcel Dekker, New York, pp 123–143
- Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B 2004 Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatologic Therapy* 17:49–56
- Rawlings AV, Harding CR, Watkinson A, Scott IR 2002 Dry and xerotic skin conditions. In: Leyden JJ, Rawlings AV (eds) *Skin moisturization*. Marcel Dekker, New York, pp 119–144
- Rawlings AV, Harding CR 2004 Moisturization and skin barrier function. *Dermatologic Therapeutics* 17:43–48
- Salka BA 1997 Emollients. *Cosmetics and Toiletries* 112:101–106
- Shurer NY, Plewig G, Elias PM 1991 Stratum corneum lipid function. *Dermatologica* 183:77–94
- Tabata N, O'Goshi K, Zhen XY, et al 2000 Biophysical assessment of persistent effects of moisturizers after daily applications: evaluation of corneotherapy. *Dermatology* 200:308–313
- Wehr RF, Krochmal L 1987 Considerations in selecting a moisturizer. *Cutis* 39:512–515
- Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, et al 1991 Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Archives of Dermatological Research* 283:219–223
- Zettersten EM, Ghadially R, Feingold KR, et al 1997 Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronically aged skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 37:403–408

AGENTES DESPIGMENTANTES

Marta I. Rendon, Jorge I. Gaviria



Introdução

A hiperpigmentação é um problema cutâneo comum que é particularmente prevalente em indivíduos de meia-idade e idosos. Ela é cosmeticamente importante e pode prejudicar a aparência e a qualidade de vida, em particular em culturas nas quais a pele suave é vista como um sinal de saúde ou em culturas que

dão muita importância à beleza. Lesões hiperpigmentadas da pele podem ser pós-inflamatórias como as seqüelas de acne, trauma, *peelings* químicos e tratamentos a laser. Causas exógenas, sobretudo exposição à luz ultravioleta (UV), são um fator comum em anormalidades da pigmentação, como melasma, lentigo solar e efélides (Fig. 15.1). A exposição a certas drogas e produtos químicos, assim como a existência

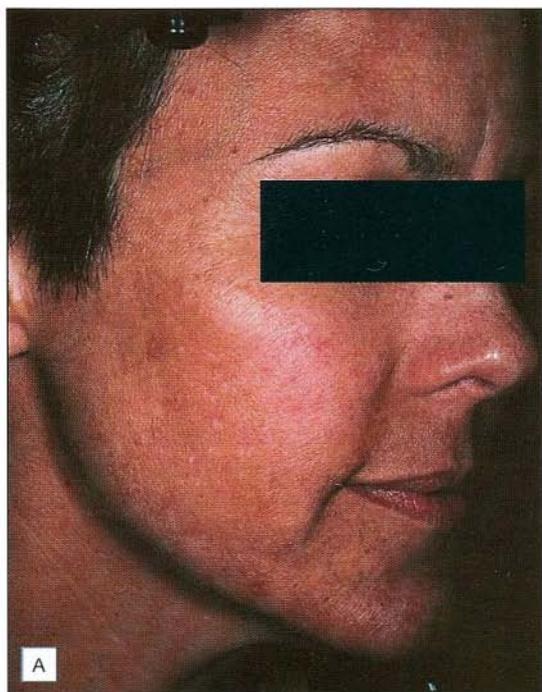


Fig. 15.1 A aparência típica do melasma com placas de hiperpigmentação reticuladas. (A) Antes do tratamento cosmecêutico. (B) Oito semanas após tratamento cosmecêutico

de certos estados de doenças, pode resultar em hiperpigmentação (Quadro 15.1).

O tratamento da hiperpigmentação adquirida tem sido um desafio e com frequência desencorajador. Vários agentes usados causam irritação cutânea, necessitam de muitos meses de uso regular antes de os resultados se tornarem aparentes ou são apenas em parte efetivos. A adesão do paciente ao tratamento tem que ser grande. Evitar o sol e o uso religioso de um bloqueador solar com fator de proteção solar (FPS) alto é obrigatório para o sucesso do tratamento.

Cosmecêuticos Despigmmentantes

Vários cosmecêuticos despigmmentantes estão disponíveis atualmente, embora não existam evidências clínicas publicadas que corroborem esses dados. Esses compostos clareadores da pele funcionam removendo o pigmento indesejado, agindo em um ou mais passos do processo de pigmentação (Quadro 15.2). Como a tirosinase é a enzima limitante para a biossíntese de melanina, muitos cosmecêuticos para o clareamento da pele exercem seus efeitos nesta enzima.

QUADRO 15.1

Hiperpigmentação adquirida

Condições e doenças cutâneas

- Melasma
- Melanose de Riehl
- Poiquiloderma de Civatte
- Eritromelanose folicular
- *Linea fusca*
- Hiperpigmentação pós-inflamatória

Causas exógenas

Exposição ultravioleta (p. ex., melasma, lentigos solares e efélides)

Agentes fotossensibilizantes (p. ex., dermatite berloque devido a óleo de bergamota, furocumarinas)

Drogas (p. ex., estrógenos, tetraciclina, amiodarona, fenitoína, fenotiazinas, sulfonamidas)

Cosméticos

Outras causas

Gravidez
Doença hepática
Doença de Addison
Hemocromatose
Tumores pituitários

QUADRO 15.2

Agentes despigmmentantes e efeitos relatados na via de síntese da melanina

Antes da síntese de melanina

- Transcrição da tirosinase:
Tretinoína

Durante a síntese de melanina

- Inibição da tirosinase:
Hidroquinona
4-Hidroxianisol
4-S-CAP e derivados
Arbutina
Aloesina
Ácido azeláico
Ácido kójico
Embilica
Tirostato
- Inibição da peroxidase:
Fenóis
- Redução na produção e remoção de ERO:
Ácido ascórbico
Ácido ascórbico palmitato

Após a síntese de melanina

- Degradação da tirosinase:
Ácido linoléico
Ácido- α -linoléico
- Inibição da transferência dos melanossomas:
Inibidores da protease serina
Lecitinas e neoglicoproteínas
Extratos de grãos/leite de soja
Niacinamida
- Aceleração da renovação da pele:
Ácido glicólico
Ácido láctico
Ácido linoléico
Liquiritina
Ácido retinóico
Helix aspersa Müller

4-S-CAP = 4-S- cistaminifenol

Modificado de Briganti S, Camera E, Picardo M 2003 Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Research* 16:1-11)

Hidroquinona

Por muitos anos, o composto fenólico hidroquinona tem sido o agente despigmmentante mais utilizado com sucesso para o tratamento do melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória e outras desordens da hiperpigmentação (Fig. 15.2). A hidroquinona ocorre naturalmente em muitas plantas, assim como no café, chá, cerveja e vinho. A hidroquinona despigmmenta a pele pela inibição da conversão da tirosinase em melanina. Foi mostrado que ela diminui a atividade da tirosinase em 90%. Ela pode também inibir a síntese de DNA e RNA, assim como degradar melanossomos.

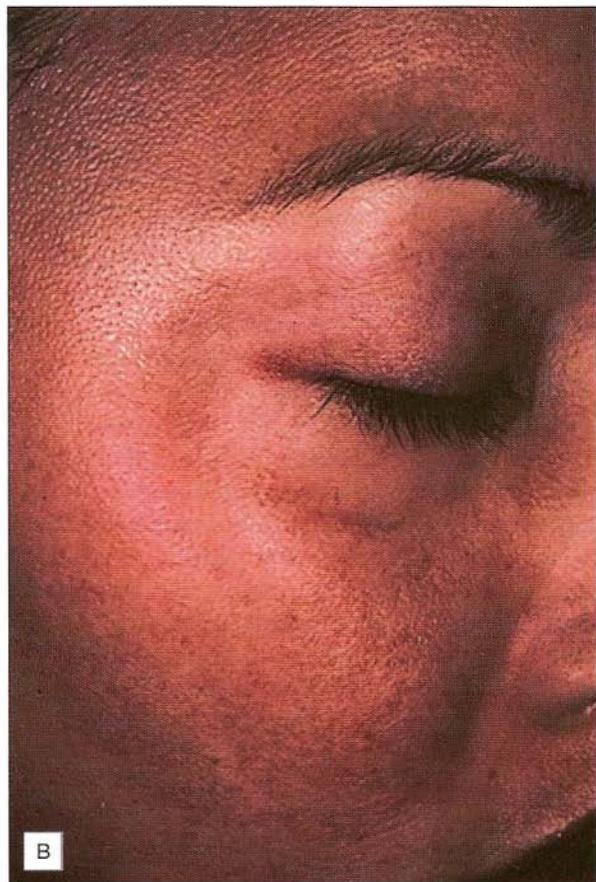
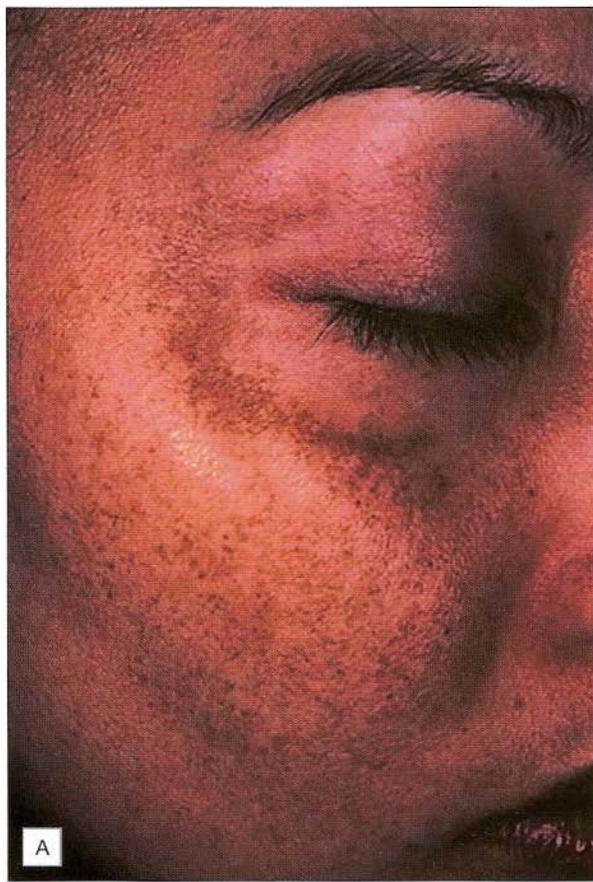


Fig. 15.2 (A) Aparência do melasma facial antes do tratamento. (B) Melhora da hiperpigmentação após terapia com hidroquinona (oito semanas após tratamento)

Nos Estados Unidos, a hidroquinona está disponível como medicamento sem prescrição, em concentrações a partir de 2%. A maioria das prescrições com formulações que contenham hidroquinona usa concentrações de 3%–4%, mas concentrações tão altas quanto 10% podem estar disponíveis em farmácias de manipulação.

Além disso, vários novos agentes de manipulação estão disponíveis agora nos Estados Unidos. Uma prescrição da droga contendo hidroquinona 4%, tretinoína e esteróide fluorado de baixa potência, acetinido de fluocinolona, é efetiva e segura no tratamento do melasma. Outros produtos de manipulação contêm ácido glicólico, vitamina C e/ou retinol para funcionar como estimuladores da penetração do ativo hidroquinona.

A hidroquinona é em geral considerada segura. Efeitos colaterais comuns são irritação da pele ou dermatite de contato, que pode ser tratada com esteróides tópicos. Um efeito colateral raro, porém gra-

ve, da hidroquinona é o desenvolvimento de ocronose exógena, uma hiperpigmentação fuliginosa na área de tratamento, que pode ser difícil de reverter. A ocronose exógena parece ser prevalente em indivíduos de pele mais escura quando a hidroquinona é usada em altas concentrações ou por períodos prolongados mesmo em baixas concentrações.

Por esta razão a hidroquinona tem sua utilização restringida em vários países africanos. Em função das suas propriedades mutagênicas em potencial, a hidroquinona foi também banida como um agente de venda sem prescrição na União Européia e Japão. Como resultado das restrições, agentes despigmentantes alternativos estão sendo usados cada vez mais como monoterapia ou em combinação com a hidroquinona ou outros agentes clareadores da pele. A alternância do uso da hidroquinona com um desses agentes alternativos em ciclos de quatro meses ajudará a prevenir efeitos colaterais, como irritação, assim como diminuirá o risco de ocronose exógena.

Cosmecêuticos naturais para despigmentação

Um interesse crescente no uso de agentes naturais, assim como na necessidade de encontrar uma alternativa à hidroquinona, levou à pesquisa de uma variedade de cosmecêuticos para tratamentos despigmentantes, derivados de ingredientes naturais (Quadro 15.3).

Ácido kójico

O ácido kójico é um inibidor da tirosinase derivado de várias espécies fúngicas, como o *Aspergillus* e o *Penicillium*. Ele é usado no processamento alimentar para prevenir o escurecimento e para promover o avermelhamento de morangos imaturos. Ele é usado na Ásia topicamente como um agente clareador da pele, e também na dieta.

Ele é usado em concentrações entre 1% e 4% e é muitas vezes mais efetivo em combinações com outros ingredientes (Quadro 15.4). Foi relatado que o ácido kójico tem um alto potencial sensibilizante e pode causar dermatite de contato. No entanto, ele é útil em pacientes que não toleram a hidroquinona e estudos mostraram que ele pode ser combinado com um corticosteróide tópico para reduzir a irritação. Produtos clareadores da pele que contêm ácido kójico são usados duas vezes ao dia por um ou dois meses, ou até que o efeito desejado seja atingido.

Extrato de licorice — glabridina

O extrato de licorice é obtido da raiz da *Glycyrrhiza glabra linneva*. Seu principal componente ativo é a

QUADRO 15.3

Agentes despigmentantes naturais

- Aloesina
- Arbutina
- Ácido azeláico
- Ácido glicólico
- Ácido kójico
- Extrato de licorice
- Melatonina
- Niacinamida
- *Paper mulberry*
- Retinol
- Extratos de soja
- Vitamina C

QUADRO 15.4

Componentes ativos encontrados em produtos clareadores em combinação com ácido kójico

- Arbutina
- Extrato de asefitida
- Extrato de *cranberry*
- GABA
- Ácido glicólico
- Hidroxiácidos
- Derivados do *laurel berry*
- Extratos de licorice
- Hidratantes
- Extrato da amoreira
- Vitamina C

glabridina a 10%–40%. A glabridina oferece uma inibição de 50% da atividade da tirosinase sem citotoxicidade contínua e mostrou ser 16 vezes mais eficaz do que a hidroquinona.

A combinação de extrato de licorice com outros componentes gera boas respostas clareadoras (Quadro 15.5). Novas formulações contendo extrato de licorice estão em desenvolvimento para o tratamento do melasma dérmico.

Uva-ursina e arbutina

A uva-ursina (*Arctostaphylos uva ursi*), “a uva do urso”, foi denominada devido à noção de que os ursos comem as frutas, mesmo sabendo que elas têm um sabor desagradável. Os principais constituintes da uva-ursina são um glicosídeo cristalizável conhecido como arbutina (hidroquinona-beta-D-glicopiranosídeo) e metil arbutina, ambos com propriedades clareadoras da pele. O efeito clareador da pele ocorre pela inibição da ativi-

QUADRO 15.5

Componentes ativos encontrados em produtos clareadores em combinação com extrato de licorice

- Arbutina
- Ácido hialurônico
- Agentes hidratantes
- Ácido kójico
- Complexo hidratante
- Extrato de amoreira
- Peptídios da tirosina
- Fosfato de vitamina C
- Vitamina E

dade da tirosinase melanossômica, mais do que pela supressão da síntese de tirosinase.

Enquanto a concentração efetiva para a arbutina no clareamento da pele não está determinada, notou-se que a sua eficácia é menor do que aquela do ácido kójico. Vários produtos que contêm arbutina em concentrações de 1%, isoladamente ou em combinação com outros agentes despigmentantes, estão disponíveis.

Paper mulberry

O extrato de *paper mulberry* (papel de amoreira) é um inibidor da tirosinase, que é isolado das raízes de uma árvore ornamental, *Broussonetia papyrifera*. Em um estudo coreano, a inibição da atividade da tirosinase pelo *paper mulberry* foi comparada àquela da hidroquinona e ácido kójico. A concentração inibitória de 50% do extrato de *paper mulberry* foi relatada como sendo 0,396% versus 5,5% para hidroquinona e 10% para o ácido kójico. Um teste de contato usando extrato de *paper mulberry* a 1% não mostrou irritação cutânea significativa em 24 e 48 horas. Embora o *paper mulberry* tenha mostrado efeitos na inibição da tirosinase, não existem estudos atualmente avaliando seu uso como cosmecêutico nas desordens pigmentares.

Soja

A soja se tornou recentemente um cosmecêutico popular nos hidratantes faciais para descoloração uniforme da pele. Grãos de soja naturais contêm as pequenas proteínas inibitórias Bowman-Birk (IBB) e grãos de soja inibidores de tripsina (SIT). O mecanismo de ação da soja é diferente daquele da hidroquinona, ácido kójico ou glabridina. Interferência com a via PAR-2 pelo SIT mostrou reduzir a pigmentação pela redução dos fagócitos de melanossomos dos queratinócitos, reduzindo assim a transferência de melanina. É importante lembrar que este efeito cosmecêutico está presente apenas no leite de soja fresco e não no leite de soja pasteurizado, uma vez que o SIT é rapidamente degradado.

Vitamina C

Os produtos da vitamina C tópica podem ser derivados de muitas fontes naturais, como frutas e vegetais, discutidos no Capítulo 8, dedicado somente à vitamina C. A vitamina C interfere na produção de pigmen-

to em vários passos oxidativos da síntese de melanina, através da interação com os íons de cobre no local ativo da tirosinase e redução da dopaquinona. Um derivado estável, o magnésio L-ascórbico ácido-2-fosfato (MAF), mostrou acelerar a despigmentação.

Melatonina

A melatonina é um hormônio que é secretado pela glândula pineal em resposta à luz solar. Além dos seus efeitos no ciclo circadiano em mamíferos, ela mostrou inibir *in vitro* a melanogênese dependente de dose. Ela afeta a atividade da tirosinase, sugerindo que esse efeito ocorra mais proximalmente na via da melanogênese. Foi mostrado que ela inibe os processos dependentes de AMP cíclico nas células pigmentadas. A concentração necessária para o clareamento efetivo da pele pelo cosmecêutico ainda não foi estabelecida. Ela mostrou ter atividade antiinflamatória numa dosagem de 0,6 mg/cm².

Ácido glicólico

O ácido glicólico, um ácido alfa-glicólico derivado da cana-de-açúcar, é um cosmecêutico importante (discutido em detalhes no Capítulo 16), que tem efeito clareador da pele. Em concentrações baixas, o ácido glicólico tem um efeito epidérmico antioesão, que resulta em uma descamação mais rápida dos queratinócitos pigmentados. Como os retinóides, o ácido glicólico encurta o ciclo celular de forma que o pigmento é perdido mais rapidamente. Em concentrações mais altas, o ácido glicólico causa epidermólise. Vários estudos mostraram que a remoção das camadas superficiais da epiderme com *peelings* de ácido glicólico em concentrações de 30%–70%, pode aumentar a penetração de outros despigmentantes cutâneos tópicos, como a hidroquinona.

Foi sugerido que, quando o ácido glicólico é usado no tratamento da hiperpigmentação pós-inflamatória ou melasma, ele deve ser iniciado em baixas concentrações para evitar a irritação da pele ou a indução de hiperpigmentação pós-inflamatória, especialmente em indivíduos de fototipos mais altos. O uso da hidroquinona antes e depois do *peeling* pode atenuar o risco dessas alterações pigmentares. Além disso, a adição de ácido glicólico a formulações de hidroquinona parece aumentar a sua eficácia, devido ao aumento na penetração.

Aloesina

A aloesina é um derivado hidroxicromona natural isolado do *aloe vera*, que inibe a tirosinase em concentrações não-citotóxicas, provavelmente agindo como um inibidor competitivo na oxidação da DOPA e como um não-competitivo na tirosina. *In vivo*, a combinação de aloesina e arbutina inibe sinergisticamente a melanogênese induzida pelo ultravioleta.

Niacinamida

A niacinamida é a forma amida da vitamina B₃. Ela afeta a pigmentação por inibir a transferência de melanossomos dos melanócitos para os queratinócitos epidérmicos. Estudos mostraram a efetividade da niacinamida a 3,5% combinada com o retinil palmitato na melhora da hiperpigmentação.

Ácido azeláico

O ácido azeláico é um ácido dicarboxílico que ocorre naturalmente, derivado do *Pityrosporum ovale*. Seus efeitos clareadores parecem ser seletivos e mais aparentes em melanócitos altamente efetivos, com efeitos mínimos na pele normalmente pigmentada.

O ácido azeláico na concentração de 20% mostrou ser um tratamento mais efetivo do que a hidroquinona a 2%, e produz um clareamento importante das lesões pigmentadas e uma redução no tamanho das lesões. O ácido azeláico em concentrações de 15% a 20% aplicado duas vezes ao dia por 3–12 meses produziu resolução clínica e histológica no lentigo maligno facial. Ele também foi usado com sucesso no tratamento da rosácea, ceratose solar e hiperpigmentação associada a queimaduras e herpes labial.

O ácido azeláico é geralmente bem tolerado e pode ser usado por períodos prolongados. Seu efeito colateral mais freqüente inclui o eritema transitório e a irritação cutânea caracterizada por descamação, prurido e queimação, que geralmente resolvem após 2–4 semanas de aplicação.

Outros produtos clareadores da pele

Para outros compostos, os dados de pesquisas *in vitro* são promissores, no entanto, não estão disponíveis estudos *in vivo* suficientes para julgar sua eficácia clínica. A emblica, um composto isolado do fruto

Phyllanthus emblica, é nativa da Ásia sudeste tropical. Este composto, um quelante do ferro e do cobre, reduz a pigmentação cutânea induzida por ultravioleta em uma concentração de 1% e tem um efeito presumível na inibição e expressão da tirosinase. Ácidos graxos não-saturados, como os ácidos oléico e linoléico, suprimem a pigmentação *in vitro*. O ácido linoléico *in vivo* mostra um efeito clareador da pele na pigmentação induzida por UVB sem efeitos tóxicos para os melanócitos. Um extrato do caracol Chilean da espécie *Helix aspersa* Müller foi usado com sucesso no tratamento do melasma e hiperpigmentação. O tirosinato, um extrato de uma planta nativa da região do norte setentrional Prairie do Canadá, age inibindo a síntese de melanina. Esses são apenas alguns dos muitos botânicos e agentes derivados naturais na literatura, que são buscados pela sua habilidade de clarear a pele. Eles estão resumidamente apresentados para dar ao leitor uma idéia da enorme variedade de ativos cosmecêuticos disponíveis.

Retinóides e terapia de combinação com retinóides

Retinóides que ocorrem naturalmente e o retinol são derivados da vitamina A. O retinol e os retinóides têm sido usados para tratar desordens pigmentares, incluindo o melasma e a hiperpigmentação pós-inflamatória que é uma freqüente seqüela da acne.

Enquanto o mecanismo real de ação do retinóide como um agente despigmentante não está claro, foi mostrado em estudos em animais que ele inibe a indução da tirosinase. Em um artigo inicial de Kligman e Willis em 1975, foi sugerido que a tretinoína pode exercer sua ação despigmentante por meios de dispersão dos grânulos de pigmento nos queratinócitos com uma perda da cobertura supranuclear na camada basal. Os retinóides podem também interferir com a transferência de pigmento para os queratinócitos. Adicionalmente, os retinóides aceleram a renovação epidérmica fazendo com que os queratinócitos se desprendam mais rapidamente, levando também à perda do pigmento.

A tretinoína é incluída numa formulação de combinação tripla atualmente aprovada para o tratamento do melasma, assim como em várias prescrições para a acne e produtos antienvhecimento, em concentrações de 0,04–0,1%. O retinol é vendido em formulações vendidas sem prescrição e é menos efetivo para o tratamento da despigmentação e menos irritante do que a tretinoína. O retinol a 0,15% é um ingrediente com hidroquinona a 4% e filtro solar ultra-



Fig. 15.3 A população crescente de mulheres nos Estados Unidos com pele mais escura faz do tratamento da hiperpigmentação um questão importante. (A) Antes do tratamento cosmecético. (B) Oito semanas após tratamento cosmecético

violeta A (UVA) e UVB em um creme que é usado para tratar desordens da pigmentação. Outros produtos incluem filtros UVA e UVB nas suas formulações.

Resumo

Na medida em que a população envelhece, a pigmentação devida ao fotoenvelhecimento se torna mais comum. Hiperpigmentação por outras causas, como melasma e condições pós-inflamatórias, também são de grande preocupação, pois os pacientes percebem que a descoloração levemente acastanhada pode ser melhorada com o tratamento dermatológico (Fig. 15.3).

Enquanto existem numerosos agentes cosmecêuticos clareadores da pele, ensaios clínicos controlados mais extensos são necessários para avaliar sua segurança e eficácia.

Leituras Sugeridas

Adebajo SB 2002 An epidemiological survey of the use of cosmetic skin lightening cosmetics among traders in

Lagos, Nigeria. *West African Journal of Medicine* 21:51–55

Baumann L 2004 Depigmenting agents. In: Day DJ (ed) *Understanding hyperpigmentation. What you need to know. Continuing Medical Education monograph.* Intellyst Medical Communications. Aurora, CO

Briganti S, Camera E, Picardo M 2003 Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Research* 16:1–11

Cameli N, Marmo W, Gaeta A, Calderini G, Picardo M 2001 Evaluation of clinical efficacy of a mixture of depigmenting agents. *Pigment Cell Research* 14:406

Draelos ZD 2004 Several active naturals aid in the prevention of photoaging. *Highlights of a symposium: the role of natural ingredients in dermatology. Skin and Allergy News Supplement January: 4*

Guevara IL, Pandya AG 2003 Safety and efficacy of a 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *International Journal of Dermatology* 42:966–972

Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, et al 2002 The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *British Journal of Dermatology* 147:20–31

Holloway VL 2003 Ethnic cosmetic products. *Dermatologic Clinics* 21:743–749

Jones K, Hughes J, Hong M, Jia Q, Orndorff S 2002 Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive

- inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Research* 15:335-340
- Kollias N, Wallo W, Pote J, et al 2003 Documentation of changes in cutaneous pigmentation incorporating advances in imaging technology. Scientific Poster Presented at American Academy of Dermatology 61st Annual Meeting, San Francisco, California, March 21-26
- Lim JT 1999 Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatologic Surgery* 25:282-284
- Pérez-Bernal E, Muñoz-Pérez MA, Camacho F 2000 Management of facial hyperpigmentation. *American Journal of Clinical Dermatology* 1:261-268
- Piamphongsat T 1998 Treatment of melasma: a review with personal experience. *International Journal of Dermatology* 37:897-903
- Rendon MI 2003 Melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *Cosmetic Dermatology* 16:9-17
- Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ 2002 A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus sequential therapy in the treatment of melasma in dark skinned patients. *Dermatology* 205:249-254
- Seiberg M, Paine C, Sharlow E, et al 2000 Inhibition of melanosome transfer results in skin lightening. *Journal of Investigative Dermatology* 115:162-167

ESFOLIANTES: AHAs E BHAs

Cherie M. Ditre



Introdução

A esfoliação é definida do latim *exfoliatio*, significando cair em escamas ou camadas. Como muitas condições dermatológicas são devidas ou associadas a uma inabilidade de esfoliar por causa de uma coesão excessiva dos corneócitos, parece que a esfoliação química de alguns elementos epidérmicos traria algum benefício terapêutico. Além disso, descobriu-se que perda e troca celular acelerada, que é a base da quimioesfoliação, têm um impacto benéfico na aparência da pele. Esses benefícios cosméticos atribuídos à esfoliação da pele são conhecidos há muito tempo, desde a época do Egito antigo, da sua observação de que simplesmente banhar-se em leite coalhado, que agora sabemos que contém o ingrediente bioativo ácido láctico, torna a pele mais macia e suave, melhorando assim o brilho e a aparência da pele. Os dermatologistas se interessam em esfoliantes químicos desde 1882 quando Unna, um dermatologista alemão, descobriu pela primeira vez as propriedades do ácido salicílico, de resorcinol, do fenol e do ácido tricloroacético como agentes de *peeling* químico.

Nos dias atuais, temos muitos meios de induzir a esfoliação da pele. Esses agentes são químicos, mecânicos e térmicos, de lasers ou baseados em fontes de luz. Esta seção vai se concentrar naqueles agentes químicos conhecidos como AHAs (alfa-hidroxiácidos), BHAs (beta-hidroxiácidos) e PHAs (poli-hidroxiácidos), que tiveram um aumento na sua popularidade tanto para benefícios terapêuticos quanto para benefícios cosméticos que promovem na pele. Por muito tempo acreditou-se que seus benefícios deviam-se apenas à esfoliação. Atualmente, a FDA clas-

sifica os AHAs como um cosmeceútico para estas e outras reações superficiais da pele.

Dependendo da sua formulação, veículo, tipo de ácido, pH, concentração e área do corpo tratada, esses ácidos podem promover uma grande extensão de benefícios para a pele. Ainda existe controvérsia sobre esses agentes, assim como com outros, e este capítulo discutirá isso, juntamente com os riscos e benefícios do processo de esfoliação para a pele.

Alfa-hidroxiácidos (AHAs)

Definição

Os AHAs são um grupo de ácidos carboxílicos orgânicos que se tornaram populares desde que foram descobertos como substâncias naturais. O nome é derivado da sua química, um grupo hidroxil preso ao carbono alfa adjacente ao meio ácido. De fato, muitos AHAs são encontrados naturalmente no corpo, mas quando usados em produtos para pele ou procedimentos, esses agentes são derivados sinteticamente. Apesar disso, os AHAs sintéticos funcionam como aqueles derivados de fontes orgânicas.

A molécula mais simples dos AHAs, e também o protótipo deles, é o ácido glicólico (derivado da cana de açúcar), como o menor peso molecular e um pK_a de 3,83. Ele é hidrossolúvel e tem sido usado na sua forma neutralizada particular para produtos de cuidados tópicos para uso em casa e numa forma ácida livre em produtos para *peelings*. O ácido láctico (derivado do leite coalhado) com um peso molecular de 91

parece funcionar melhor na sua forma L. Ele foi encontrado em produtos de cuidados tópicos para uso em casa e na solução de *peeling* de Jessner. O ácido tartárico (derivado de uvas) é o antioxidante e é usado em alguns produtos de cuidados tópicos para uso em casa. O ácido cítrico (derivado das frutas cítricas) é um AHA de grande carga mas com benefícios cutâneos similares.

Efeitos histológicos

Sabemos há bastante tempo que concentrações mais baixas de AHAs, quando aplicadas topicamente, reduzem a espessura do estrato córneo hiperqueratótico reduzindo a coesão dos corneócitos nos níveis mais baixos do estrato córneo. Quando aplicado em concentrações mais altas e em baixos valores de pH, esses mesmos AHAs podem causar epidermólise, pois foi descoberto que eles agem nos locais de ligação dos desmossomas da camada basal. Esse efeito pode então produzir níveis variados de esfoliação da pele, e por isso os AHAs são úteis no tratamento de várias condições dermatológicas e cosméticas como pele seca, dermatite seborréica, calosidades, acne (Fig. 16.1), cicatrizes (Fig. 16.2), ceratoses actínicas e seborréicas e verrugas, assim como na pele fotolesionada.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos AHAs não foi completamente determinado. Postula-se que os AHAs ajam

como um agente quelante e por isso diminua as concentrações locais do íon cálcio de moléculas de adesão celular dependentes de cátions. A perda de cálcio das caderinas dos desmossomas, das ligações de aderência e das ligações fortes (*tigh junctions*) causa uma diminuição na aderência dos desmossomas. Isso faz com que as enzimas quimiotrípticas do estrato córneo endógeno protegidas nas caderinas se tornem vulneráveis à proteólise. Quando o cálcio diminui, as adesões celulares são rompidas e ocorre a esfoliação (Fig. 16.3).

Outro mecanismo proposto para a esfoliação induzida por AHAs é um aumento na apoptose. Em um estudo, mostrou-se que o ácido láctico causa um aumento dependente da concentração nas células apoptóticas. Neste mesmo estudo, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) aumentou em pelo menos 2,5 vezes com relação ao veículo-controle, com uma concentração de 1,5% ou 3% de ácido láctico (AL). A secreção de angiogenina foi diminuída pela AL de uma maneira dependente da concentração. Concluiu-se que os AHAs modulam a secreção de citocinas pelos queratinócitos e que essa regulação pode ser responsável em parte pelos seus efeitos nas desordens cutâneas, assim como no fotoenvelhecimento. Outro estudo realizado em 2003 confirma que o ácido glicólico (AG) acelera diretamente a síntese de colágeno pelos fibroblastos e modula a degradação da matriz e síntese de colágeno através das citocinas liberadas pelos queratinócitos (Fig. 16.4). O mediador primário para esta degradação da matriz é interleucina 1 α (IL-1 α).

No nosso estudo dos AHAs (AG, AL e AC) em concentrações de 25%, foi demonstrado um aumento



Fig. 16.1 O tratamento da acne pode ser melhorado pelo uso de *peelings* de ácido glicólico. (A) Antes. (B) Depois

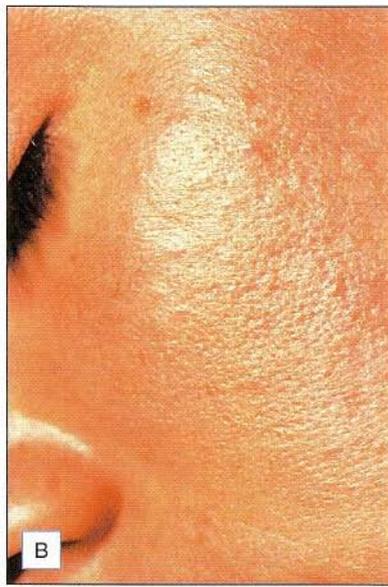
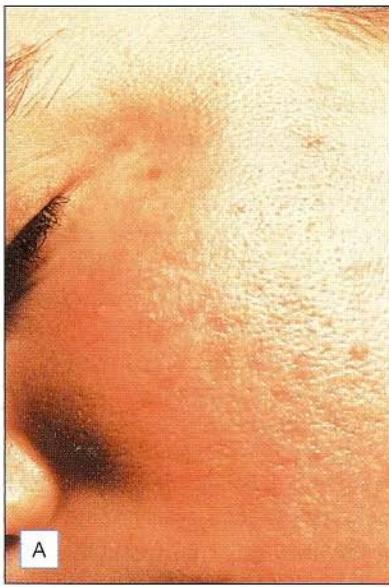


Fig. 16.2 A aparência da pele com cicatrizes de acne pode ser amenizada com *peelings* repetidos de alfa hidroxiácidos. (A) Antes. (B) Depois



Fig. 16.3 O clareamento da pele seguindo a aplicação de um *peeling* de alfa hidroxiácido indica rompimento da adesão celular e início da esfoliação. (A) Antes. (B) Depois

na ativação dos dendrócitos dérmicos e dos mastócitos. Foi sugerido que os AHAs podem fazer uma regulação positiva dos marcadores epidérmicos e dérmicos estimulando o fator de crescimento de transformação beta (TGF- β), que por sua vez leva à ativação dos dendrócitos dérmicos e liberação dos mastócitos.

Papel na hidratação

Diferente do ácido salicílico, os AHAs têm a habilidade de causar não apenas esfoliação mas também hi-

dratação. Essa natureza dupla dos AHAs foi notada mas não completamente compreendida. Sugeriu-se que os AHAs induziam um aumento no conteúdo de mucopolissacarídeos, em particular dos glicosaminoglicanos (GAGs) da derme, na pele, o que pode ser responsável pelo aumento na hidratação. Um estudo demonstrou que o tratamento com AG a 20% no antebraço, comparado com o veículo, levou a um aumento no conteúdo de ácido hialurônico na epiderme e na derme e a um aumento na expressão genética do RNAm do colágeno apenas nos locais tratados com AHA.



Fig. 16.4 *Peelings* de alfa hidroxiácido podem ser usados no tórax para melhorar a acne e a textura da pele. (A) Antes. (B) Depois

Existem relativamente poucos dados sobre os efeitos do AHA nos lipídios do estrato córneo. Em dados não publicados, Motta e Berardesca indicaram que ocorre um aumento na produção de ceramidas com o uso dos AHAs. Isto traria uma explicação para a hidratação e fortificação da barreira que esses produtos promovem (Fig. 16.5).

Papel na função da barreira cutânea

A principal questão com o uso a longo prazo dos AHAs é a possibilidade de rompimento da função de barreira cutânea. Alguns estudos indicaram isso. Em 1997, Berardesca et al aplicaram a seis locais de testes os seguintes: três AHAs diferentes (ácido glicólico



Fig. 16.5 Melhora na textura da pele decorrente de um *peeling* de alfa-hidroxiácido. (A) Antes. (B) Depois

[GA] pH 4,4, ácido láctico [AL] pH 4,4, ácido tartárico [TA] pH 3,4) um PHA (gluconolactona [GLU] pH 4,3) todos em uma concentração de 8%, um veículo (VE) e uma pele-controle não-tratada (NTT) durante quatro semanas. Cada um desses locais foi submetido a um desafio com o lauril sulfato de sódio (-LSS) a 5% sob oclusão por seis horas. A função de barreira e a irritação da pele foram avaliadas imediatamente após a remoção dos adesivos de LSS e 24 e 48 horas depois. Não existem diferenças significativas na perda de água transepidermica (TEWL) após o AHA e o PHA após a quarta semana. O local tratado com o veículo na verdade mostrou um aumento na perda de água comparado com o controle não-tratado. Acredita-se que isto é devido ao fato de o veículo ser levemente alcalino com pH de 8,2. Após o desafio de LSS, desafios com GLU e AT resultaram em uma perda de água significativamente menor comparada com o veículo-controle não-tratado e AG com 24 e 48 horas. Eles concluíram que todos os AHAs/PHAs podem melhorar a reatividade da barreira e aumentar a resistência da irritação cutânea induzida pelo surfactante. Esse efeito foi mais pronunciado, no entanto, nos locais tratados com a gluconolactona e o ácido tartárico. Foi sugerido que esse efeito único da GLU e do AT é devido a suas propriedades antioxidantes.

Nesse estudo, os autores tentaram explicar a observação de que os AHAs e os PHAs promovem um efeito iluminador ou de ruborização da aparência da pele. Foi postulado que este efeito se deve ao estrato córneo mais fino e compacto após o tratamento com AHA/PHA, refletindo melhor a luz. Surpreendentemente, descobriu-se que este efeito estava presente mesmo após o desafio com LSS, um indutor conhecido de pele fosca, seca e descamativa. Foi concluído a partir do estudo que os AHAs/PHAs promovem um efeito iluminador mensurável aproximadamente na quarta semana e, o mais importante, eles protegem a pele do desafio agressivo dos surfactantes.

Em 2001, Kim et al aplicaram AG a 5% e AL a 5% em camundongos sem pêlos diariamente por um período de duas semanas. Não foram encontradas diferenças significativas na TEWL e na capacitância da pele quando compararam a pele do camundongo tratada com AHAs com o veículo isolado. Foi visto na microscopia óptica que a pele tratada com AHA mostrou um aumento no número e na secreção dos corpos lamelares e uma diminuição nas camadas do estrato córneo comparada com a epiderme tratada com o veículo isolado. Eles concluíram que os AHAs em baixas concentrações podem melhorar a função de barreira da pele em camundongos induzindo um aumento na descamação e no número e secreção dos corpos lamelares, sem aumentar a TEWL. Isso pode

ser uma função única dos AHAs, novamente mostrando sua capacidade esfoliante e hidratante.

Em 2004, Song et al acharam que a função de barreira da pele é lesada após um *peeling* de GA e também após microdermoabrasão com óxido de alumínio, mas se recupera dentro de um ou quatro dias depois do tratamento. Desta forma, esses autores perceberam que a repetição do *peeling* com intervalo de duas semanas daria tempo suficiente para a pele se recuperar.

Efeitos nos tumores cutâneos induzidos por UVB

O AG pode exercer efeitos inibitórios no desenvolvimento de tumores cutâneos induzidos por UVB bloqueando a apoptose induzida por UVB, através da inibição da expressão do c-fos e ativação do AP-1. Esse efeito também pode ser devido à inibição das vias de resposta p53-p21. O AG foi aplicado duas vezes por dia após a irradiação UV aplicada cinco vezes por semana em camundongos sem pêlos. A ativação dos fatores de transcrição AP-1 e o fator nuclear kapa B (FN- κ B) foi significativamente menor na pele tratada com AG e UV, comparada com a ativação na pele irradiada com UV isoladamente. Também houve diminuição da expressão das proteínas reguladoras do ciclo celular induzidas por UV, do antígeno nuclear celular proliferativo, (Ag) (PCNA), da ciclina D1, da ciclina E e das subunidades associadas dependentes de ciclina quinases 2 (cdk2) e cdk4. A expressão dos mediadores sinalizadores p38 quinase, jun kinase N-terminal (jnk) e quinase protéica ativada por mitógenos (MEK) foi menor na pele tratada com AG, comparada com a expressão na pele tratada com UV isoladamente. Desta forma, o AG reduziu o desenvolvimento de tumores. Este efeito protetor de AG foi quantificado como uma redução de 20% na incidência de tumores cutâneos, redução de 55% na multiplicidade de tumores (número de tumores/rato) e uma diminuição de 47% no número de tumores grandes (> 2 mm). O AG foi testado para toxicidade materna e no desenvolvimento de ratas grávidas e nos seus filhotes, administrando GA em água do sétimo ao vigésimo primeiro dia de gestação. Não foram observados efeitos nos níveis (NOEN) nas doses de 150 mg/kg na toxicidade materna ou no desenvolvimento. No entanto, foram relatados níveis nas doses que foram quatro vezes maiores do que esta.

Fotossensibilidade

Em 2003, 29 caucasianos foram tratados nos dorsos diariamente com AG a 10% (pH 3,5) e comparados ao placebo em um estudo duplo-cego randomizado durante quatro semanas, e então submetidos ao tratamento com luz UV em 1,5 DEM. O AG causou uma sensibilidade aumentada à luz UV, como medido pela indução de queimadura solar e DEMs diminuídas. Este efeito ocorreu após uma semana sem o tratamento com AG. A conclusão dos autores foi que a aplicação em curto prazo (um mês) causava fotossensibilidade. Em outros dados não-publicados, os AHAs podem aumentar a necessidade de filtros solares para um nível equivalente ao uso de surfactantes, isto é, lavando a pele com sabonete e água, a saber com FPS 2, para adequadamente proteger da fotossensibilidade. Não existem dados publicados sobre o uso a longo prazo do Ag e fotossensibilidade. Contudo, desde 2000 a LFDA vem desenvolvendo um estudo de fotocarcinogenicidade e AHA e está trabalhando com o Programa de Toxicologia Nacional para continuar o estudo de segurança do AHA.

Efeitos na pigmentação

Curiosamente, no mesmo ano um estudo *in vitro* mostrou que o AG e o AL em doses de 300 a 500 µg/ml suprimiram a formação de melanina inibindo diretamente a atividade da tirosinase. Ajustando-se o pH para 5,6 a atividade da tirosinase não foi afetada e supôs-se então que este efeito era independente da natureza ácida desses ácidos. Os autores postularam que o AG e/ou o AL poderiam melhorar lesões pigmentadas acelerando a renovação epidérmica e inibindo diretamente a formação de melanina nos melanócitos. Houve estudos clínicos conflitantes mostrando não haver benefícios em pacientes com condições de hiperpigmentação da pele. Este autor credi-

ta que os AHAs podem na verdade atuar clinicamente aumentando a penetração de outros agentes clareadores, como a hidroquinona ou retinóides e/ou induzir diretamente a renovação da pele, o que melhora a aparência da hiperpigmentação devida à hiperqueratinização (Fig. 16.6).

Efeitos cosmeceúticos

Em 1996, o AG tópico a 8% e cremes de AL foram comparados em um ensaio clínico duplo-cego, controlado por veículo, randomizado, sobre os efeitos na pele fotolesionada de 74 mulheres com idades entre 40 e 70 anos, durante 22 semanas. O estudo mostrou que os cremes de AHA foram bem tolerados e foram modestamente benéficos em melhorar os sinais clínicos do fotoenvelhecimento. Após 10 semanas de tratamento, tanto o AG quanto o AL reduziram significativamente a hiperpigmentação com manchas dos antebraços, comparado com o veículo. Esse efeito foi maximizado em 14 semanas de tratamento. Ao final deste estudo, apenas o AL mostrou uma vantagem significativa continuada sobre o veículo. O AHA induziu reduções significativas no amarelamento da pele como observado em 10 semanas, maximizado em 14 semanas e mantido através de 22 semanas de estudo sobre o veículo. Houve uma diminuição maior do que 16% da aspereza tátil com os AHAs, quando comparado com o veículo isoladamente. Apenas os indivíduos usando AHAs notaram melhora do início no número de rugas finas, firmeza, manchas senis ou homogeneidade da cor.

No nosso estudo no mesmo ano, foi mostrado que todos os AHAs (AG, AL e AC) produziram uma melhora nos marcadores do fotoenvelhecimento. Histologicamente, foi mostrado que os AHAs, numa concentração de 25%, poderiam causar um espessamento da epiderme e da derme papilar, gerando um padrão de rugas mais ondulado, um aumento nos mucopolis-



Fig. 16.6 Os alfa-hidroxiácidos podem ser utilizados para melhorar a textura e cor da pele de pessoas profundamente pigmentadas. (A) Antes. (B) Depois

sacarídeos ácidos, uma melhora na qualidade das fibras elásticas e um aumento na densidade do colágeno.

Combinação com outros agentes antienvhecimento

Outro estudo descreveu o uso do AG a 15% contra estradiol a 0,1% contra a combinação de AG/estradiol nas mulheres pós-menopausa. Sessenta e cinco pacientes foram tratadas com um agente isolado ou em combinação com um lado da face, com o veículo no lado oposto, por seis meses. Este estudo mostrou que a espessura da epiderme aumentou em 23% com o estradiol, 27% com o ácido glicólico e 38% com a combinação.

Kligman et al pesquisaram a compatibilidade dos AHAs com os retinóides. Eles relataram que em 20 adolescentes com acne vulgar moderada o uso de AHAs com tretinoína a 0,025% ou a 0,05% foi tolerado e houve apenas reações adversas subjetivas leves, que ocorreram tanto nos locais tratados com o placebo quanto naqueles tratados com AHA. No grupo fotoenvelhecido, 20 mulheres com idades entre 39 e 60 anos foram tratadas com tretinoína a 0,05% pelos primeiros dois meses, que depois foi então aumentada para 0,1% pelos quatro meses restantes. O AG a 8% foi aplicado em toda a face. As manifestações de ardência, secura e coceira, e efeito leve de *peeling* e eritema foram percebidas nas primeiras seis semanas e então diminuíram. Não houve mais queixas do que as em geral encontradas com a tretinoína isoladamente. Ao final do estudo, 50% das pacientes tinham um apagamento moderado das rugas. Dois terços das pacientes sentiram que a sua pele tinha menos escamação seca e que a superfície da pele estava definitivamente mais macia. Percebeu-se que a combinação de AHA e retinóides não causou mais dificuldades do que o uso da tretinoína isoladamente. Postulou-se que existe um efeito sinérgico com esses dois agentes.

Ácido Salicílico

O ácido salicílico é um ácido aromático fenólico, ácido 2-hidróxi-benzóico ou ácido *o*-hidróxi-benzóico. Ele foi popularizado como um beta-hidroxiácido, mas sua descrição tem sido refutada quimicamente, pois os grupos hidroxil e carboxil estão diretamente ligados a um anel de benzeno aromático. Esses grupos podem apresentar uma propriedade ácida como seu

análogo, fenol. Em AHAs, ácido trópico semelhante a BHAs, PHAs, os grupos hidroxil e carboxil estão ligados a uma cadeia de carbonos alifáticos ou alicíclicos, é o grupo hidroxil é neutro nas suas propriedades químicas.

O ácido salicílico é usado em formulações de cosméticos como um desnaturante, agente condicionador dos cabelos e da pele, e está disponível em uma grande variedade de produtos cosméticos em concentrações que vão desde 0,0008% a 3%. O AS é lipossolúvel e esta propriedade o torna útil em pacientes com pele oleosa.

Mecanismo de ação

Também foi contestado que o mecanismo de ação do ácido salicílico em concentrações de 2% a 12% fosse simplesmente devido à queratólise do estrato córneo, sem efeito em componentes cutâneos mais profundos. Isso mostra o contraste entre os AHAs, que achava-se que modulavam a queratinização nos níveis mais baixos do estrato córneo, adjacente ao estrato granuloso (ver anteriormente). No entanto, existem alguns dados que sugerem que o AS funciona nos espaços intercelulares entre os corneócitos e o estrato córneo.

Um estudo recente indicou que o AS age na transcrição para fazer uma hiporegulação da produção de fibrinogênio, fibronectina e alfa hemolisina virulência, fatores necessários para a replicação bacteriana nos tecidos do hospedeiro. Como o AS afeta a produção bacteriana na acne não foi aqui relatado.

Toxicidade

Os salicilatos são absorvidos percutaneamente e cerca de 10% dos salicilatos aplicados podem permanecer na pele. Isso criou uma controvérsia sobre o risco de salicilismo devido a aplicações de AS sobre uma grande superfície ou pele comprometida por um longo período de tempo. Mostrou-se que o salicilismo ocorre com pomadas de metil salicilato e altas concentrações de AS em áreas extensas de pele ceratótica, mas não existem casos resultando de produtos para acne. Desta forma, é melhor ser cuidadoso quando usar AS na infância, gravidez, lactação e tratamentos com drogas concomitantes, pois ainda não existem estudos de drogas relevantes. Apesar disso, uma avaliação da exposição de um produto salicilato cosmético significativo em um esquema diário, estimou-se que a exposição seria apenas de 20% dos níveis vistos

com a ingestão de uma aspirina “infantil” (81 mg) em dose diária. Pouca toxicidade aguda (LD₅₀ em ratos > 2 g/kg) através de uma exposição dérmica é vista para o AS. Exposições dérmicas subcrônicas ao metil salicilato não diluído foram associadas a lesões renais. Metil salicilato é usado como um agente desnaturante e aromatizante (0,0001% a 0,6%).

Camundongos SKH/hr1 sem pêlos foram irradiados com luz ultravioleta B (UVB) por 14 semanas e submetidos com ou sem tratamento a cada duas semanas a ácido salicílico a 30% em PEG (polietileno glicol) por um total de 18 semanas. Neste estudo foi interessante notar que o número total de tumores cutâneos foi reduzido de forma significativa no grupo tratado contra o grupo-controle de ratos, e o desenvolvimento de tumores cutâneos foi também mais lento nos tratados com relação ao grupo-controle. Frações de linfócitos T e B e células *natural killer* dos baços de ambos os grupos de camundongos eram comparáveis, e a produção de interferon gama não diferiu. Foi sugerido pelos autores que o *peeling* químico com ácido salicílico em PEG pode ajudar a prevenir assim como reduzir o número de tumores cutâneos induzidos pelo UVB.

Segurança

Devido ao possível uso desses ingredientes, assim como dos AHAs, como agentes esfoliantes, existe uma preocupação sobre o uso repetido poder efetivamente aumentar a exposição da derme e epiderme à radiação UV. Foi concluído pelo Cosmetic Ingredient Review Expert Panel que devido ao risco de aumento do dano por radiação UV com o uso de qualquer esfoliante, incluindo o ácido salicílico e salicilatos, era necessário que a indústria de cosméticos tomasse providências no sentido de formular ingredientes que fossem não-irritantes com esses agentes esfoliantes, de modo a não aumentar a sensibilidade à luz solar, ou incluir diretrizes para o uso diário de proteção solar. Os dados disponíveis não eram suficientes para estabelecer a concentração limite desses ingredientes, ou para identificar o pH mínimo das formulações que os contêm para que não ocorresse nenhuma irritação na pele. Com a informação que está disponível atualmente, o Cosmetic Ingredient Review Expert Panel chegou à conclusão que, quando formulado desta maneira, esses ingredientes são seguros. É interessante notar que o etil-hexil salicilato (antigamente conhecido como octil salicilato) é usado como ingrediente de fragrância, agente protetor solar e absorvente de luz UV (0,001% a 8%).

Combinações com outros agentes

É relatado que o ácido salicílico melhora a penetração percutânea de alguns agentes (p. ex., vitamina A), mas não de outros (p. ex., hidrocortisona). Seu uso como agente antienvhecimento também tem sido discutido. Há relatos sobre a melhor tolerância em peles tipo rosácea quando comparados com o AG. Claramente, ele é útil devido ao seu efeito em tipos oleosos de pele com acne vulgar.

Conclusão

Grandes estudos de coorte precisam ser realizados para avaliar completamente a eficácia assim como os mecanismos de ação dos PHAs, da mesma maneira que os AHAs e os BHAs (AS). A segurança e toxicidade desses agentes são consideradas bem controladas quando formulados num veículo não-irritante, e quando combinados com filtros solares. O autor acredita que esses agentes realmente aumentam a eficácia de outros agentes combinados, e que com mais estudos isto será entendido mais claramente.

Leituras Sugeridas

- Akhavan A, Bershad S 2003 Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure and safety. *American Journal of Clinical Dermatology* 4:473–492
- Alpha-hydroxy acids: unapproved uses or indications 2004 *SKINmed* 3(3):141–144
- Berardesca E, Distanto F, Vignoli GP, Oresajo C, Green B 1997 Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *British Journal of Dermatology* 137:934–938
- Bernstein EF, Brown DBM, Schwartz MD, Kaidbey K, Ksenzenko SM 2004 The polyhydroxyl acid gluconolactone protects against UV radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. *Dermatologic Surgery* 30:189–195, discussion 196
- Bernstein EF, Lee J, Brown DP, Yu R, Van Scott EJ 2001 Glycolic acid increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatologic Surgery* 27:429–433
- Brody HJ 1997 *Chemical peeling and resurfacing*, 2nd edn. Mosby, St Louis, MO, p 1
- Corcuff P, Fiat F, Gracia AM, Leveque JL 1996 Hydroxy acid induced desquamation of the human stratum corneum: A comparative ultrastructural study. 19th Inter-

- national Federation Society of Cosmetic Chemists Congress, Sydney, Australia (3):85–94
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel 2003 Safety assessment of salicylic acid. *International Journal of Toxicology* 22(suppl 3):1–108
- Ditre CM, Griffin TD, Murphy GF, et al 1996 Effects of alpha hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 34:187–195
- Ditre CM, Nini KT, Vagley RT 1996 Introduction: practical use of glycolic acid as a chemical peeling agent. *Journal of Geriatric Dermatology* 4(suppl B):2B–7B
- Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th edn 2003 WB Saunders, Philadelphia
- Edison BL, Green BA, Wildnauer RH, Sigler ML 2002 A polyhydroxy acid skin care regimen provides antiaging effects comparable to an alpha-hydroxyacid regimen. *Cutis* 73:14–17
- Grimes PE 1999 The safety and efficacy of SA chemical peels in darker racial ethnic groups. *Dermatologic Surgery* 25:18–22
- Grimes PE, Green BA, Wildnauer, RH, Edison BL 2004 The use of polyhydroxy acids (PHAs) in photoaged skin. *Cutis* 73(suppl 2):3–13
- Kim TH, Choi EH, Kang YC, Lee SH, Ahn SK 2001 *British Journal of Dermatology* 144:267–273
- Kligman AM 1995 The compatibility of combinations of GA and tretinoin in acne and in photoaged facial skin. *Journal of Geriatric Dermatology* 3(suppl A):25A–28A
- Leyden JJ, Lavker RM, Grove G, Kaidbey K 1994 Alpha hydroxy acids are more than moisturizers. Issues and perspectives of AHAs. *Cosmetic Dermatology* October(suppl):33A–37A
- Okana Y, Abe Y, Masaki H, et al 2003 Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Experimental Dermatology* 12(suppl 2):57–63
- Rendl M, Mayer C, Weninger W, Tschachler E 2001 Topically applied lactic acid increases spontaneous secretion of vascular endothelial growth factor by human reconstructed epidermis. *British Journal of Dermatology* 145:3–9
- Song JY, Kang HA, Kim MY, Park YM, Kim HO 2004 Damage and recovery of skin barrier function after glycolic acid chemical peeling and crystal microdermabrasion. *Dermatologic Surgery* 30:390–394
- Usuki A, Ohashi A, Sato H, et al 2003 The inhibitory effect of GA and LA on melanin synthesis in melanoma cells. *Experimental Dermatology* 12(suppl 2):43–50
- Van Scott EJ, Ditre CM, Yu RJ 1996 Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clinics in Dermatology* 14:217–226
- Van Scott EJ, Yu RJ 1995 Actions of alpha hydroxy acids on skin compartments. *Journal of Geriatric Dermatology* 3(suppl A):19A–24A
- Van Scott EJ, Yu RJ 1989 Alpha hydroxy acids: therapeutic potentials. *Canadian Journal of Dermatology* 1(5):108–112
- Van Scott EJ, Yu RJ 1989 Alpha hydroxy acids: procedures for use in clinical practice. *Cutis* 43:222–228
- Veda S, Mitsugi K, Ichige K, et al 2002 New formulation of chemical peeling agent: 30% SA in polyethylene glycol. *Journal of Dermatologic Sciences* 28:211–218
- Wang X 1999 A theory for the mechanism of action of the AHAs applied to the skin. *Medical Hypotheses* 53:380–382
- Yu RJ, Van Scott EJ 1994 Alpha-hydroxy acids: science and therapeutic use. issues and perspectives of AHAs. *Cosmetic Dermatology* October(suppl):1–6
- Yu RJ, Van Scott EJ 1996 Bioavailability of alpha-hydroxy acids in topical formulations. *Cosmetic Dermatology* 9:54–62
- Yu RJ, Van Scott EJ 1997 Salicylic acid: not a beta-hydroxy acid. *Cosmetic Dermatology* 10:27 [letter to the editor]

PEPTÍDIOS E PROTEÍNAS

Mary. P. Lupo



Introdução

A principal proposta dos cosmecêuticos é a de melhorar a aparência da pele envelhecida. Na dermatologia, existem muitas maneiras de atingir qualquer objetivo particular. Um método para reverter os sinais cutâneos do envelhecimento é através da prescrição de retinóides, como a tretinoína ou o tazaroteno. Entretanto, essas substâncias são irritantes para a pele resultando na descamação e ardência características do dano da barreira. Nos últimos anos, a tendência dos cosmecêuticos tem sido a de encontrar produtos que melhorem a aparência da pele envelhecida sem a irritação dos retinóides tópicos. Isto resultou na popularidade dos peptídeos, que demonstraram efeitos cosmecêuticos tanto *in vitro* quanto *in vivo*, que poderiam resultar em melhora clínica da pele. Este capítulo discute o uso atual dos peptídeos cosmecêuticos para auxiliar os dermatologistas a entender a ciência atrás desses novos componentes e a como utilizá-los no tratamento antienvhecimento da pele.

Terminologia e Definições

Peptídeos são cadeias curtas de seqüências de aminoácidos que formam proteínas maiores. Existem três categorias de peptídeos atualmente utilizados em produtos cosmecêuticos (Quadro 17.1). Esta melhora na tecnologia dos peptídeos surgiu devido à tecnologia de sintetizar fragmentos que imitam seqüências de peptídeos no colágeno e na elastina com a capacidade de estimular a produção de novo colágeno e

elastina. Outros peptídeos estão atualmente disponíveis e funcionam principalmente como transportadores de co-fatores em etapas enzimáticas importantes na produção de colágeno. Existem também fragmentos de peptídeos capazes de bloquear a liberação de neurotransmissores. Como algumas rugas da pele são causadas pela quebra do colágeno, e outras são causadas pelo movimento muscular facial hiperkinético, os peptídeos que têm ação de inibir ou reverter essas ações podem ter benefícios cosmecêuticos clínicos antienvhecimento.

Indicações e Atividade Biológica

Clinicamente, a pele fotoenvelhecida possui rugas que são grosseiras, enquanto as rugas correspondentes ao envelhecimento natural da pele são muito mais delicadas. Ambas as rugas ocorrem, em parte, devido à perda de colágeno na pele. A pele cronologicamente envelhecida mostra uma produção diminuída de novo colágeno, assim como um aumento da atividade proteolítica que resulta no aumento da degradação de colágeno. Fibroblastos envelhecidos mostram síntese diminuída de RNAm para o colágeno tipo I, que

QUADRO 17.1

Peptídeos cosmecêuticos

- Peptídeos sinalizadores
- Peptídeos transportadores
- Peptídeos bloqueadores de neurotransmissores

é o principal colágeno da pele. Também em culturas de células cutâneas, fibroblastos envelhecidos proliferam em uma velocidade menor que fibroblastos fetais. Portanto, o envelhecimento natural é, ao menos parcialmente, o resultado da capacidade replicativa limitada dos fibroblastos dérmicos, assim como a expressão aumentada da atividade proteolítica da matriz metaloproteinase 1 (MMP-1, colagenase intersticial).

Além disso, tanto a pele humana fotoenvelhecida quanto a naturalmente envelhecida têm menos procolágeno tipo I e proteínas, quando comparadas com a pele mais jovem. O equilíbrio entre a síntese de colágeno e a quebra do colágeno parece ser diferente na pele fotoenvelhecida e na pele naturalmente envelhecida, no mesmo indivíduo. Enquanto ambas mostram uma atividade maior de MMP, esta é até maior na pele envelhecida pela exposição à radiação UV. A elastose precoce vista na pele danificada pelo sol é, pelo menos parcialmente, responsável pela diferença na aparência das rugas induzidas pelo sol e as induzidas pela idade. A degeneração elastótica da pele danificada pelo sol pode se dever ao dano crônico aos fibroblastos que resulta em fibras elastóticas mais espessas com massas densas de microfibras. Na pele fotoenvelhecida, o RNAm e a produção de proteínas são reduzidos quando comparados com a pele fotoprotetida em um mesmo indivíduo. A radiação UV é bem conhecida por seus efeitos de estimular MMP-1, que por sua vez danifica e degrada o colágeno. Parece que o colágeno degradado e danificado tem, ainda, um efeito deletério na função do fibroblasto dérmico após injúrias repetidas. Portanto, há a necessidade de cosmecêuticos capazes de aumentar a regeneração do colágeno ou prevenir sua degradação. Peptídios e proteínas com propostas antienvhecimento foram elaborados visando esse objetivo.

Peptídios sinalizadores

É bem reconhecido que a capacidade de estimular proteínas da matriz extracelular, incluindo colágeno e elastina, ou diminuir a atividade da colagenase, ou ambas, podem resultar em melhora clínica das rugas e linhas que são vistas no envelhecimento natural e no fotoenvelhecimento. Portanto, a estimulação direta dos fibroblastos dérmicos humanos produtores de colágeno ou a hipoativação da produção de colagenase pelos fibroblastos são os mecanismos através dos quais um cosmecêutico pode melhorar clinicamente linhas e rugas. Peptídios bioativos foram originariamente desenvolvidos como parte de uma pesquisa

sobre o reparo de feridas através do crescimento e estimulação dos fibroblastos dérmicos humanos. Estes mesmos peptídios estão sendo estudados agora pela sua capacidade de atuar como fatores de crescimento através da ativação da proteína quinase C, uma enzima-chave para o crescimento e migração celular. Estudos de feridas com culturas de queratinócitos mostram um efeito estimulador com a aplicação tópica de neuropeptídios, como o peptídio liberador de gastrina. Descobriu-se que certas cadeias de aminoácidos com tamanhos e seqüências específicas estimulam o crescimento de fibroblastos dérmicos da pele humana *in vitro*. Um estudo de peptídios derivados de elastina mostrou que a valina-glicina-valina-alanina-prolina-glicina (VGVAPG) estimula significativamente a produção de fibroblastos na pele humana, provavelmente mediada pela ligação do peptídio a um receptor citoplasmático do fibroblasto da pele humana. Foi descoberto que esta mesma seqüência de hexapeptídio estimula fibroblastos dérmicos da pele humana, regula negativamente a expressão de elastina e é quimiotóxica para fibroblastos. Outros estudos demonstraram que a seqüência de peptídios tirosina-tirosina-arginina-alanina-aspartame-aspartame-alanina inibe o procolágeno C protenase, que cliva o propeptídio C do procolágeno tipo I. Isto pode resultar numa diminuição da destruição do colágeno. Foi descoberto que uma seqüência específica, lisina-teronina-teronina-lisina-serina, encontrada no procolágeno tipo I, estimula a regulação *feedback* da nova síntese de colágeno, resultando num aumento da produção de proteínas da matriz extracelular. Este pentapeptídio em particular provocou a transição da pesquisa para a aplicação prática. A cadeia de cinco aminoácidos foi ligada a ácidos graxos lipofílicos e ácido palmítico, com o objetivo de aumentar a estabilidade da pele e melhorar a forma da pele. Ativadores da penetração são muito importantes na tecnologia cosmecêutica dos peptídios, já que a penetração dessas moléculas de maior peso molecular é difícil e a eficácia não pode ser alcançada sem a penetração da pele.

Peptídios transportadores

Outra função dos peptídios nos cosmecêuticos é de estabilizar e transferir metais, como o cobre, um importante fator elementar necessário para cicatrização de feridas e processos enzimáticos. Existem diversas maneiras através das quais o cobre, se levado para a pele, pode ter benefícios antienvhecimento na pele. Radicais livres são freqüentemente implicados no envelhecimento cronológico e induzido pelo sol, por

causarem danos ao colágeno. A superóxido dismutase age como um importante antioxidante e requer o cobre como co-fator. Além disso, a lisil oxidase, uma enzima importante na produção de colágeno e elastina, é também dependente do cobre. Foi postulado que o tripeptídeo glicil-L-histidil-L-lisina (GHK) facilita a assimilação do cobre pelas células. O cobre se agrega espontaneamente a este tripeptídeo, que é encontrado na cadeia alfa II do colágeno humano. Sua liberação da hélice do colágeno durante a formação da ferida ou inflamação pode resultar numa estimulação *feedback* de colágeno novo. Foi descoberto que a seqüência GHK estimula a síntese de colágeno pelos fibroblastos, assim como aumenta os níveis de RNAm de MMP-2 e MMP-2. Ela também aumenta os níveis de inibidores de metaloproteases tissulares TIMP-1 e TIMP-2. Do mesmo modo, se acredita que elas auxiliam na remodelação do tecido dérmico. Portanto, o tripeptídeo sozinho pode ser benéfico como um peptídeo sinalizador. O principal efeito deste peptídeo, entretanto, deve ser como um ativo de transferência do cobre para dentro da pele, em vez do peptídeo GHK como um ativo. Estudos em laboratório em ratos experimentais e em fibroblastos humanos cultivados demonstraram estimulação da síntese tanto de colágeno tipo I como de glicosaminoglicanos pelo complexo cobre-peptídeo. Além disso, também houve aumento do sulfato de condroitina e do sulfato de dermatina. Esses dados resultaram na incorporação do complexo cobre-tripeptídeo em cremes faciais cosmeceúticos.

Peptídeos inibidores de neurotransmissores

Recentemente um novo hexapeptídeo chamado argireline foi sintetizado e tinha a pretensão de ter atividade anti-rugas. Este peptídeo, acetil-glutamil-glutamil-metioxil-glutaminil-arginil-arginilamida, inibe a liberação de neurotransmissores pela interferência com a formação ou estabilização do complexo proteico necessário para direcionar a exocitose dependente de cálcio, quando estudado em modelos *in vitro*. Estes estudos *in vitro* resultaram na incorporação desse peptídeo em certos produtos cosmeceúticos. Os resultados clínicos desse efeito inibitório do peptídeo na liberação de neurotransmissores podem elevar o limiar para a atividade muscular mínima requerendo mais estímulo para haver movimento e, assim, reduzindo o movimento muscular inconsciente, com o tempo. Se aplicado em músculos faciais específicos, pode haver uma diminuição das linhas de expressão e das rugas.

Mecanismo de ação dos peptídeos

O assunto recorrente nos estudos dos peptídeos é se pequenos fragmentos protéicos de colágeno e elastina, liberados durante processos celulares, podem agir como estimuladores de *feedback* de sua própria nova síntese. Eles podem, em essência, sinalizar ou ao menos mimetizar os sinais que resultam na síntese de novas proteínas na matriz extracelular. Proteínas transportadoras, ao contrário, têm a função primária, nos cosmeceúticos, de transferir elementos ionizados, como o cobre, para a pele, onde o cobre pode ter benefícios de aumento da produção de colágeno. Por último, o mecanismo de ação dos peptídeos inibidores de neurotransmissores é de agir como um agente bloqueador, nas vesículas sinápticas, para a liberação de neurotransmissores. Entretanto, para que qualquer tipo de peptídeo seja biologicamente ativo *in vivo*, ele deve ser primeiro estabilizado no produto e adequadamente transferido para a derme ou musculatura, onde ocorrem estes processos.

Uso dos Peptídeos Cosmeceúticos

Peptídeos de cadeia pequena em seqüências específicas podem ser capazes de mimetizar alguns processos biológicos para estimular o reparo, enquanto outros oligopeptídeos podem inibir processos que aceleram os sinais de envelhecimento da pele (Fig. 17.1). O principal benefício dos peptídeos sinalizadores e dos peptídeos transportadores é de aumentar a produção de colágeno sem a irritação que é vista com os retinóides prescritos (Figs. 17.2 e 17.3). Peptídeos cosmeceúticos têm a vantagem de não aumentar a perda de água transepidermica preservando, assim, a função de barreira que é freqüentemente comprometida com o uso de retinóides. Uma ótima maneira de incorporar peptídeos ao protocolo de cuidados com a pele é utilizá-los após a aplicação de retinóides tópicos para reduzir a desidratação e irritação (Fig. 17.4). Os peptídeos, como os produtos de peptídeos sinalizadores e transportadores, podem ser utilizados com retinóides diariamente, para aumentar a tolerância ao retinóide e resultar em uma maior adesão do paciente.

Efeitos Adversos dos Peptídeos

Como na maioria das preparações cosmeceúticas, a maior preocupação é a de dermatite de contato alérgica. O uso diário casual desses produtos determinará

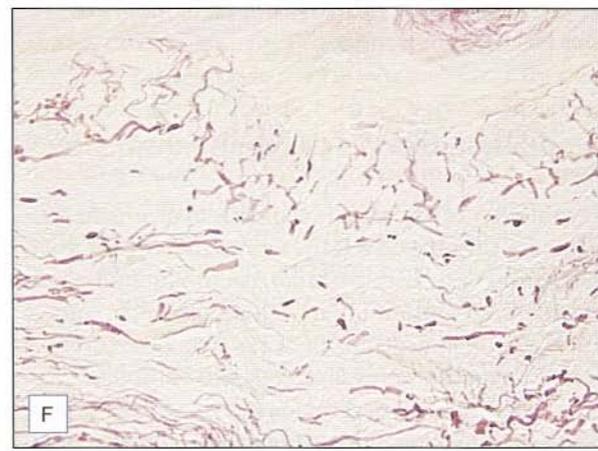
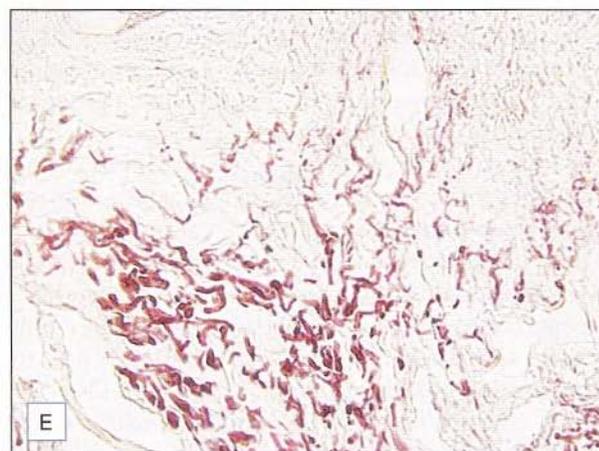
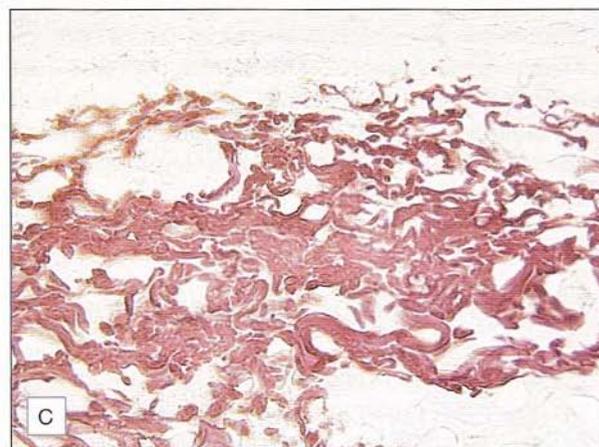
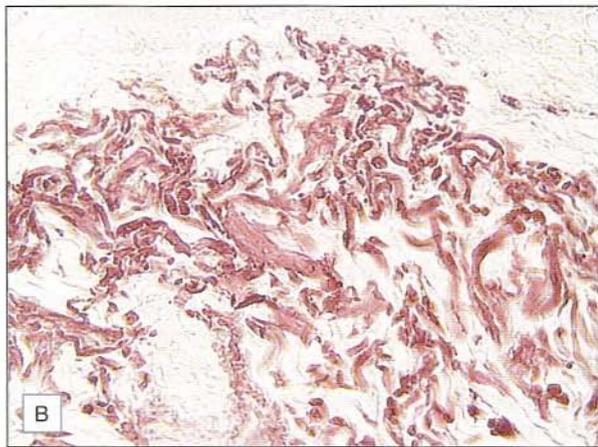
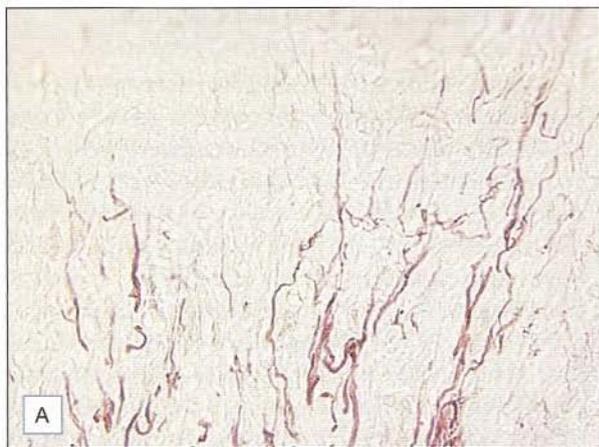


Fig. 17.1 (A-F) Elastina dérmica pode aumentar com o uso de pentapeptídios. (Cortesia de Karl Lintner)



Fig. 17.2 A aparência de rugas e linhas de expressão periorbitárias após quatro meses de uso do pentapeptídio: exemplo 1. (A) Antes. (B) Depois. (Cortesia de Karl Lintner)

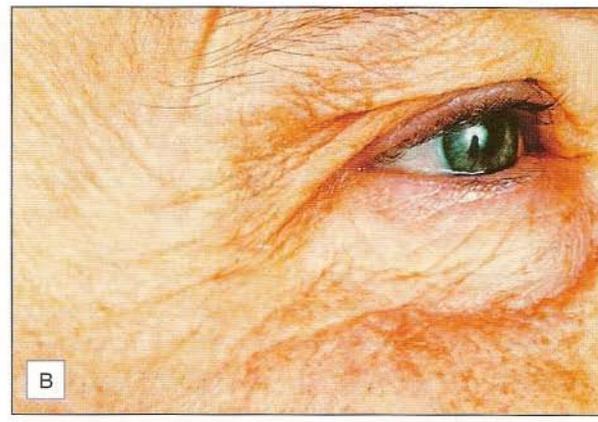
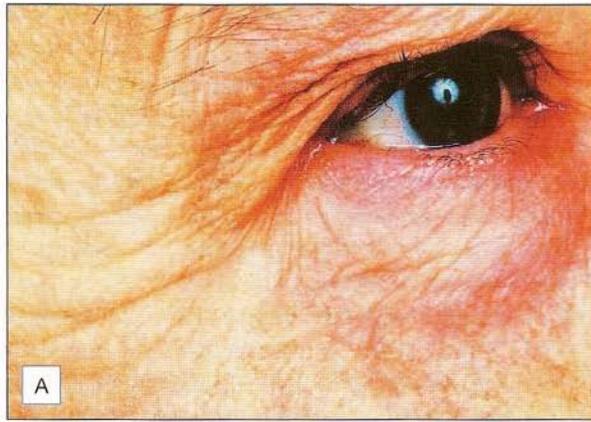


Fig. 17.3 A aparência de rugas e linhas de expressão periorbitárias após quatro meses de uso do pentapeptídio: exemplo 2. (A) Antes. (B) Depois. (Cortesia de Karl Lintner)



Fig. 17.4 Hidratantes contendo pentapeptídios podem suavizar linhas de expressão faciais. (A) Antes. (B) Quatro meses depois. (Cortesia de Karl Lintner)

se há ou não alergia. Manifestações de dermatite de contato alérgica seriam o surgimento de uma erupção eritemato-papulosa com prurido. Assim, proteínas e peptídios são alguns dos alérgenos mais comuns. Com a transferência de cobre para a pele, existem algumas preocupações teóricas sobre a possibilidade de íons livres desencadear reações, como a reação de Fenton, que resulta na geração de radicais livres.

Em geral, entretanto, esses peptídios cosmecêuticos são seguros nas formulações atualmente comercializadas.

Resumo

Peptídios cosmecêuticos estão atualmente no mercado e seu sucesso é refletido por sua venda. Estudos limitados tanto *in vitro* como *in vivo* são utilizados para determinar os benefícios dos componentes nos produtos cosmecêuticos. Existe um sólido conhecimento a respeito da utilidade dos peptídios como reguladores celulares, porém mais pesquisas são necessárias para determinar seus efeitos a longo prazo como cosmecêuticos no antienvhecimento.

Leituras Sugeridas

Blanes-Mira C, Clemente J, Jodas G, et al 2002 A synthetic hexapeptide (argireline) with anti-wrinkle activity.

International Journal of Cosmeceutical Science 24:303–310

Chung JH, Seo JY, Choi HR, et al 2001 Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. Journal of Investigative Dermatology 117:1218–1224

Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghov R, et al 1993 A pentapeptide from type I collagen promotes extracellular matrix production. Journal of Biological Chemistry 268:9941–9944

Khorramizadeh MR, Tredget EE, Telasky C, et al 1999 Aging differentially modulates the expression of collagen and collagenase in dermal fibroblasts. Molecular and Cellular Biochemistry 194:99–108

Lintner K 2002 Promoting production in the extracellular matrix without compromising barrier. Cutis 70(6S):13–16

Simeon A, Emonard H, Hornebeck W, Maquart FX 2000 The tripeptide–copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺ stimulates matrix metalloproteinase-II expression by fibroblast cultures. Life Sciences 67:2257–2265

Simeon A, Wegrowski Y, Bontemps J, Maquart FX 2000 Expression of glycosaminoglycan and small proteoglycans in wounds: modulation by the tripeptide–copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. Journal of Investigative Dermatology 115:962–968

Varoni J, Spearman D, Perone P, et al 2001 Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. Journal of American Pathology 158:931–942

ANTIOXIDANTES NUTRICIONAIS

Karen E. Burke



Os dermatologistas hoje em dia têm a capacidade de prevenir os danos a pele normal e, até mesmo, retardar o envelhecimento natural da pele com o uso de cosmecêuticos. Especialmente durante a década passada, pesquisas demonstraram a eficácia de muitos nutrientes tópicos, particularmente antioxidantes — alguns não sintetizados pelo homem e portanto essenciais (vitaminas C e E), alguns auto-sintetizados (ácido α -lipóico, ubiquinona) e alguns exógenos (genisteína). O desafio é fazer formulações tópicas que consigam atingir absorção percutânea das formas ativas e manter a atividade antioxidante. Esses cosméticos poderiam proteger assim como reduzir e reverter as manifestações do envelhecimento cutâneo.

Ácido α -Lipóico

O ácido R-Alfa lipóico (α LA) é sintetizado na mitocôndria de plantas e animais, incluindo seres humanos. O α LA natural faz ligação co-valente com prótons via lisina; assim, somente uma mínima quantidade de α LA livre entra na circulação após a biossíntese ou ingestão de alimento rico em α LA. A lipoa-mida é um co-fator necessário para duas enzimas no ciclo do ácido cítrico. Ela também é essencial para a formação de um co-fator necessário na síntese de ácido nucléico e para o metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada.

Com suplementos orais de α LA livre, o α LA não-ligado é transportado para os tecidos. O α LA livre é rapidamente metabolizado no fígado, assim, sua meia-vida no sangue após sua absorção é de somente 30 minutos, limitando a quantidade fornecida. Níveis

elevados no tecido têm vida curta, já que a maior parte do α LA livre é rapidamente reduzido a ácido dihidrolipóico (DHLLA), como mostrado na Figura 18.1.

Apesar dessa disponibilidade transitória, o α LA livre demonstrou ser terapêutico para doença hepática auto-imune por se ligar a anticorpos, para intoxicação por metais pesados, capturando metais circulantes, para polineuropatia diabética, prevenindo danos oxidativos e para envenenamento por cogumelos. Embora normalmente não encontrados em quantidades significativas na pele, o α LA é um bom candidato à aplicação tópica:

- Como é uma molécula pequena e estável, poderia ser absorvida percutaneamente com sucesso.

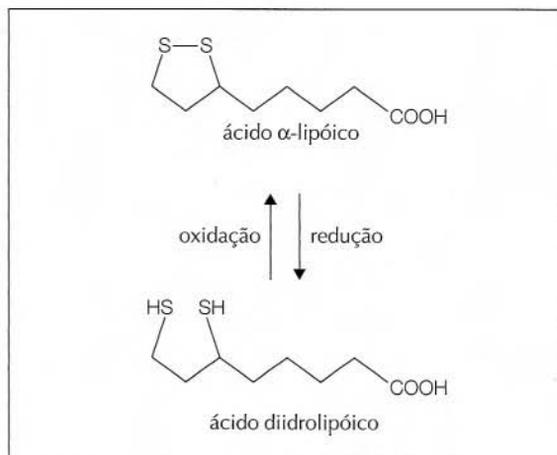


Fig. 18.1 A estrutura molecular do ácido α -lipóico e ácido dihidrolipóico

- Como é um potente antioxidante, poderia proteger contra UV e outras mudanças ambientais de radicais livres.
- Por ser solúvel tanto em ambientes aquosos como lipídicos, pode interagir com oxidantes e antioxidantes em muitos compartimentos celulares.

Na realidade, foi descoberto que o α LA penetra rapidamente na pele de murinos e seres humanos até as camadas dérmicas e subcutâneas. Duas horas após a aplicação de α LA a 5% em propilenoglicol, atingiu-se níveis máximos de α LA na epiderme, derme e tecido subcutâneo. A concentração de α LA no estrato córneo pressupõe a penetração e os níveis na pele ao subjacente. Um porcentual de 5% do α LA foi convertido em DHLA tanto na epiderme quanto na derme, levando os pesquisadores a concluir que tanto os queratinócitos quanto os fibroblastos metabolizam o α LA.

O α LA tóxico e seu metabólito DHLA podem proteger a pele do estresse oxidativo de várias formas. Tanto o α LA quanto o DHLA são antioxidantes altamente eficazes como sintetizado na Tabela 18.1. O DHLA é, atualmente, a forma mais potente. Ambos removem com sucesso espécies reativas de oxigênio (ROS) *in vitro* e *in vivo*. Entretanto, atividade pró-oxidante foi observada. Esta ocorre quando um antioxidante reage com um removedor de ROS, formando um produto que é mais prejudicial que o ROS removido. Felizmente, o α LA pode atuar como antioxidante contra a atividade pró-oxidante do DHLA (Biewenga GP et al). Tanto o α LA quanto o DHLA promovem, então, atividade antioxidante através da quelação do Fe^{2+} , do Cu^{2+} (α LA) e do Cd^{2+} (DHLA).

DLHA, ao contrário do α LA, tem a capacidade de regenerar os antioxidantes endógenos vitamina E, vitamina C, glutatona e ubiquinol, como ilustrado na Figura 18.2. Isto é de extrema importância para a pe-

le, já que a exposição direta ao UV depleta especialmente a ubiquinona e a vitamina E, assim como a vitamina C, sobrecarregando com isso os outros antioxidantes associados. A regeneração desses principais antioxidantes de membrana e citoplasma fornece proteção em cascata. Aumento em outros importantes antioxidantes (glutatona intracelular e cisteína extracelular) é notado quando o α LA é adicionado a culturas de células. Animais com deficiência de vitamina E não demonstram sintomas (perda de peso, anormalidades neuromusculares) quando suplementados com α LA.

Embora o α LA seja um antioxidante potente, ele não promove efeitos protetores contra o eritema e o dano celular induzidos pelo UV, mensurado como células de queimadura solar. Entretanto, o α LA (mas não o DLHA) atua como um agente antiinflamatório por reduzir a produção e inibir a ligação de fatores de transcrição como o fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), afetando indiretamente a expressão do gene de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e de interleucinas. DLHA (mas não o α LA) pode reparar proteínas danificadas por oxidação, que são responsáveis pela atividade dos inibidores de protease como o α_1 -AP, um modulador inflamatório. Como são antioxidantes, tanto o α LA quanto o DLHA são diretamente antiinflamatórios em virtude de seus antioxidantes secretados por leucócitos e macrófagos nos locais de inflamação.

O α LA pode retardar e corrigir o envelhecimento tanto intrínseco quanto extrínseco da pele e de outros órgãos. Através de dano no DNA, o ROS continuamente formado no metabolismo normal pode ser responsável pela deterioração funcional dos órgãos com o envelhecimento. Uma diminuição na proteína celular e no DNA, assim como nos níveis de α LA, foi mensurada em fígado, rins e baço de camundongos idosos. Suplementação com α LA aumenta os níveis

TABELA 18.1

Atividade antioxidante do ácido α -lipóico e DHLA

	Ácido α -lipóico	DHLA
Antioxidante	+	++
<i>Remove espécies reativas de oxigênio (ROS)</i>	+	+
Quelam metais:		
Fe^{2+} , Cu^{2+}	+	-
Cd^{2+}	-	+
<i>Regeneram antioxidantes endógenos (vitamina E, vitamina C, glutatona, ubiquinol)</i>	-	+
<i>Reparam proteínas danificadas oxidativamente</i>	-	+
Pró-oxidante	+	+

+ atividade; ++ alta atividade; - sem atividade

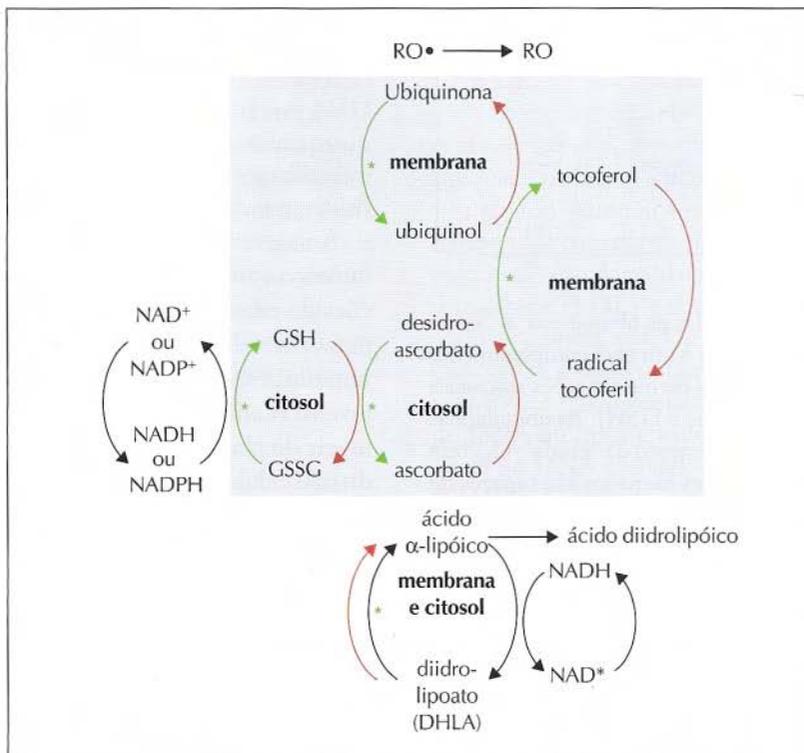


Fig. 18.2 Interações dos antioxidantes de baixo peso molecular. As reações que extinguem diretamente os radicais livres de oxigênio ($RO\bullet$) são indicadas pelas setas vermelhas ($RO\bullet \rightarrow RO$); as reações regeneradoras desses antioxidantes são indicadas pelas setas verdes. Reações ligadas por setas são diretamente ligadas. $RO\bullet$ gerados na membrana celular são reduzidos pelo tocoferol, formando um radical livre tocoferioxil que pode por sua vez ser extinguido dentro da membrana pelo ubiquinol ou na junção membrana-citoplasma pelo ascorbato (vitamina C). $RO\bullet$ gerados no citoplasma são diretamente reduzidos pelo ascorbato. O desidroascorbato oxidado é reconvertido em ascorbato pela glutatona (GSH). O ácido α -lipóico e o DHLA reduzem diretamente os radicais livres de oxigênio. O DHLA por si só é um agente redutor potente que regenera as formas oxidadas de vitamina C, vitamina E e glutatona oxidada (GSSH); esta ligação é indicada por um asterisco. (Adaptado do diagrama em Podda & Grundmann-Kollmann 2001, associando dados de Biewenga et al 1997)

de ácido nucléico e de proteínas nos órgãos envelhecidos. Do mesmo modo, esta diminuição da função mitocondrial relacionada com a idade em células cardíacas e cerebrais, pode ser melhorada com a suplementação de α LA. Com certeza, a pele envelhecida também se beneficiaria.

Para avaliar possíveis melhoras no fotoenvelhecimento, um estudo foi realizado na metade da face de 33 mulheres. A aplicação tópica duas vezes por dia de creme de ácido lipóico a 5% por 12 semanas diminuiu a aspereza da pele em 50,8% (mensurado por profilometria com laser) quando comparado com o placebo. A avaliação clínica e fotográfica mostrou redução nos lentigos e linhas de expressão. Com certeza, o α LA tópico deve ser mais estudado por técnicas quantitativas para confirmação desses resultados e para elucidação dos mecanismos de ação.

Ubiquinona (Co-enzima Q_{10})

A ubiquinona (co-enzima Q_{10} , Fig. 18.3) é tão famosa porque ela está presente em quase todas as células vivas, excluindo algumas bactérias e fungos, embora o nível seja bastante variável. Como a maioria dos tecidos humanos sintetiza ubiquinona, ela não é considerada uma vitamina.

A ubiquinona é primariamente localizada na membrana interna da mitocôndria, onde é essencial para a produção do ATP necessário para todas as funções celulares vitais. Até recentemente, pensava-se que a ubiquinona atuava apenas na transdução de energia; entretanto, com a descoberta de que a ubiquinona também é um antioxidante em membranas subcelulares, novas funções estão sendo agora conhecidas. A ubiquinona pode regenerar tocoferol reduzido, como

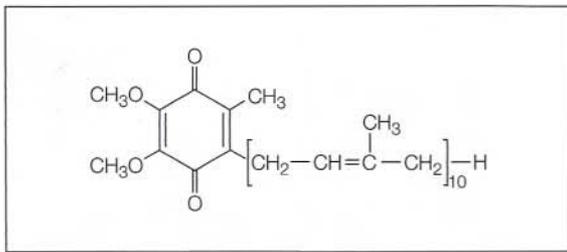


Fig. 18.3 A estrutura molecular da ubiquinona. A “cabeça” da molécula de ubiquinona é um anel completamente substituído de quinona que não permite reações adicionais com grupos tiol na célula (como o GSH). As ubiquinonas variam de acordo com o comprimento da “cauda”: Q₁₀ tem 10 unidades isoprenos. Os seres humanos são capazes de sintetizar Q₁₀ das outras co-enzimas Q₁ a Q₉, apesar de esta capacidade se reduzir com a idade

retratado na Figura 18.2. Na realidade, a quantidade de ubiquinona dentro das membranas corresponde a três ou trinta vezes à de tocoferol. Na ausência de ubiquinona, a regeneração de tocoferol seria muito lenta.

A concentração de ubiquinona é muito alta nos órgãos com níveis de metabolismo elevados, como o coração, rins e fígado, onde ela funciona como uma molécula de transferência de energia. Na pele, o nível de ubiquinona é relativamente baixo, com níveis 10 vezes mais altos na epiderme que na derme. Assim, a epiderme poderia se beneficiar da ubiquinona tópica. Na realidade, foi demonstrado que a ubiquinona pode ser absorvida topicamente. A aplicação de ubiquinona em etanol na pele de suínos alcançou 20% de penetração na epiderme e 27% na derme.

O fato de a ubiquinona poder agir não somente como geradora de energia, mas também como um antioxidante na pele foi investigado. Em cultura de queratinócitos humanos expostos a peróxido de hidrogênio, o aumento prejudicial da atividade da fofo-

tirosinase foi suprimido e a perda de glutadiona foi prevenida. A ubiquinona (0,3%) também inibiu o potencial de membrana mitocondrial induzido por UVA em fibroblastos, tanto de doadores jovens quanto idosos. Finalmente, o dano oxidativo do DNA induzido por UV nos queratinócitos *in vitro* foi significativamente reduzido com a ubiquinona.

A ubiquinona pode retardar a perda de ácido hialurônico e frear a divisão celular — ambas manifestações do envelhecimento intrínseco. Fibroblastos humanos envelhecidos *in vitro* produzem menos glicosaminoglicanos e proliferam mais devagar que células jovens. A adição de ubiquinona produz aumento dos níveis de glicosaminoglicanos assim como a taxa de divisão celular.

A ubiquinona ainda protege a degradação do colágeno induzida pelo UVA. Tanto a ubiquinona quanto a vitamina E mostraram suprimir a produção de colagenase pelo fibroblasto induzida pelo UVA, *in vitro*, retardando a decomposição do colágeno. A ubiquinona suprimiu a expressão da colagenase por um período de tempo maior que o da vitamina E.

A ação antioxidante da ubiquinona na pele foi confirmada *in vitro* por sofisticada emissão de fótons ultravioleta (UPE). O aumento de antioxidante resultou em diminuição da UPE. A pele envelhecida demonstrou uma redução de 33% na atividade antioxidante quando comparada com a pele jovem. Este fato foi corrigido após uma semana de uso tópico duas vezes ao dia de ubiquinona a 0,3%. Após irradiação por UVA, uma atividade antioxidante diminuída foi notada; essa perda foi corrigida significativamente pela ubiquinona tópica a 0,3%.

A eficácia do ubiquinol para reverter o fotoenvelhecimento foi muito estudada clinicamente. Creme de ubiquinol (0,3%) foi aplicado na metade da face e placebo na outra, uma vez ao dia por seis meses. Amostras foram feitas das rugas periorbitárias. A melhora pode ser notada nas fotografias mostradas na Figura 18.4.

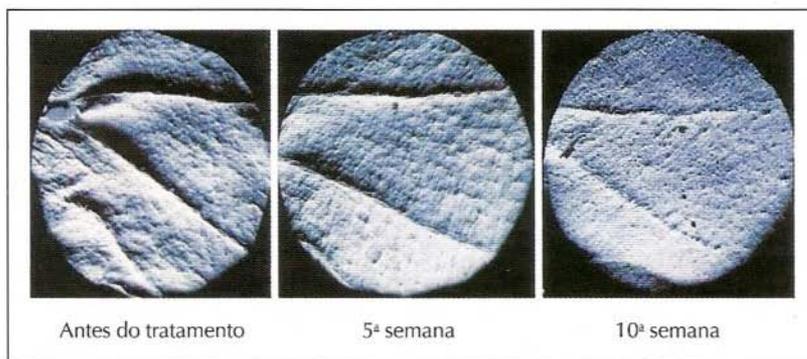


Fig. 18.4 Redução de rugas com a ubiquinona. Réplicas de silicone da pele, analisadas por profilometria com laser, mostram uma redução significativa na profundidade de linhas de expressão e rugas periorbitárias em uma mulher de 46 anos após 10 semanas de aplicação de creme de ubiquinona duas vezes por dia (Eucerin Q10 Anti-Wrinkle Sensitive Skin Crème). (Extraído de Wrinkle Reduction Study 2003 In: Eucerin Q10 Product Compenium 2003, Beiersdorf Inc., Wilton, CT, p 11)

Microfotografias quantitativas demonstraram uma redução de 27% na profundidade média das rugas.

Outra medida clínica do fotoenvelhecimento é o tamanho do estrato córneo. Com a diminuição do tempo de renovação celular na pele envelhecida, os corneócitos se tornam maiores. O tratamento uma vez por dia por seis meses com creme de ubiquinona diminuiu o tamanho dos corneócitos, equivalente a um rejuvenescimento de 20 anos. Portanto, a ubiquinona é um antioxidante eficaz, protegendo a matriz dérmica do envelhecimento tanto intrínseco quanto extrínseco, o que faz dela um cosmeceútico potencialmente importante.

Genisteína

A genisteína é uma isoflavona cosmeceútica isolada da soja. Interesse recente na genisteína foi estimulado por estudos epidemiológicos que correlacionaram dietas ricas em soja com uma incidência diminuída de doença cardiovascular, osteoporose e alguns cânceres em seres humanos.

A ação anticarcinogênica direta da genisteína é documentada. Estudos em animais demonstraram proteção contra câncer de bexiga, mama, cólon, fígado, pulmão, próstata e de pele com genisteína oral, e soja dietética inibiu o câncer de pele quimicamente induzido em camundongos. O crescimento de muitas linhagens de células cancerígenas *in vitro* é inibido pela genisteína. A genisteína também impede o crescimento e induz a diferenciação de células do melanoma maligno *in vitro* e inibe metástases pulmonares de células do melanoma *in vivo*.

O mecanismo através do qual a genisteína inibe a carcinogênese pode ser a inibição da quinases proteicas de tirosina (TPKs), as enzimas que fosforilam proteínas necessárias à regulação da divisão e transformação celulares. De particular importância é a fosforilação dos receptores para fator de crescimento epidérmico (EGF-R) dependentes de TPK, que são relacionados com a promoção tumoral, incluindo iniciação de fatores de transcrição, liberação de mediadores inflamatórios (como prostaglandinas) e estimulação da proliferação celular. Foi descoberto que a genisteína hipoativa, *in vitro*, a fosforilação do EGF-R induzida tanto por UVA quanto por UVB, em células de carcinoma epidermóide humano. Em pele de camundongos, a genisteína também bloqueia a expressão, induzida por UVB, dos foto-oncogenes *c-fos* e *c-jun*, que promovem a proliferação celular na oncogênese. Do mesmo modo, a genisteína retarda variações apoptóticas induzidas por UV — incluindo a ativação

da caspase-3 e da p21-quinase ativada 2 das células de carcinoma epidermóide humano e a fosfoquinase C δ em queratinócitos humanos.

A genisteína é também um antioxidante potente. A genisteína captura radicais livres de peróxido, protegendo assim contra a peroxidação dos lipídios *in vitro* e *in vivo*. A diminuição da incidência de doença cardiovascular com dietas ricas em soja pode ocorrer devido à inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) pela genisteína, em ambientes aquosos e lipofílicos. De importância direta na proteção contra o dano cutâneo induzido por UV, foi demonstrado que a genisteína inibe *in vitro* a oxidação do DNA química e induzida por UV assim como o dano no DNA causado pelo psoraleno mais UVA (PUVA). O fato de a genisteína também reduzir o eritema e a inflamação histológica causadas pela PUVA pode ter implicações na PUVA terapia por reduzir reações adversas possíveis a curto e longo prazo.

A genisteína tópica (10 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$) protege contra o dano agudo e crônico do UV na pele. Após a exposição de camundongos sem pêlos Skh:1 a UVB, a genisteína tópica impediu queimaduras agudas na pele e inibiu a formação de rugas cutâneas induzida por UVB, como demonstrado clinicamente nas Figuras 18.5 e 18.6. Análises histológicas confirmaram que a genisteína tópica bloqueia os sinais do fotoenvelhecimento crônico — hiperplasia epidérmica e acantose reativa com atipia nuclear (Fig. 18.7). Em nível molecular, o dano ao DNA induzido por UV (como medido pelo biomarcador 8-hidróxi-2'-deoxiguanosina) foi reduzido. A inibição do eritema agudo induzido por UV com a genisteína tópica (5 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$) também foi demonstrada em seres humanos: a genisteína tópica (aplicada 30 minutos antes do UVB) inibiu em uma dose eritematosa mínima (DEM) o eritema induzido por UVB, como mostrado na Figura 18.8. Portanto, a genisteína tópica pode proteger a pele humana contra o dano solar.

Igualmente impressionante é o fato de que a genisteína tópica também inibe câncer de pele, uma consequência do dano crônico pelo UVB. Tanto a incidência quanto a multiplicidade de tumores cutâneos induzidos por UVB nos camundongos sem pêlos Skh:2 foram reduzidas em aproximadamente 90% após 25 semanas de exposição ao UVB. A Figura 18.9 mostra a proteção contra carcinogênese de camundongos representativos tratados com genisteína antes da exposição à UVB. A genisteína tópica também inibiu o número de células tumorais em 60%–75% após promoção e indução química de tumores cutâneos.

Outro benefício dermatológico possível da genisteína é como um fitoestrogênio. A pele tem receptores nucleares α e β para estrogênio, através dos quais,



Fig. 18.5 Efeito da genisteína em queimaduras de pele agudas induzidas por UVB em camundongos. Camundongos sem pêlos Skh-1 foram tratados topicamente com genisteína 5 μmol , 60 minutos antes do UVB na dose de 1,8 kJ/cm^2 por 10 dias. Fotografias foram feitas 24 horas após a última irradiação de UVB. (A) Controle negativo (falsa irradiação). (B) Cobaia antes do UVB. (C) Genisteína 5 μmol antes do UVB. (Wei et al 2003)

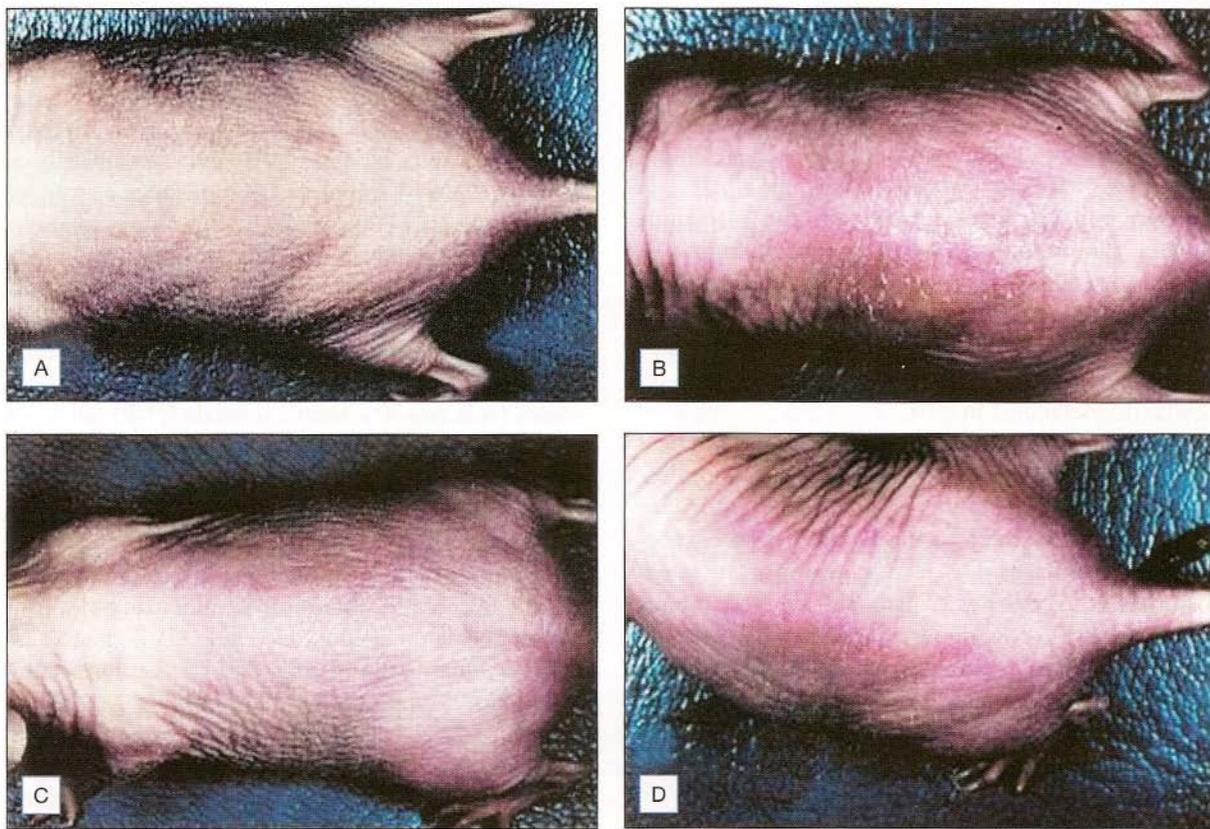


Fig. 18.6 Efeito da genisteína em camundongos com fotoenvelhecimento crônico induzido por UVB. Camundongos sem pêlos Skh-1 foram tratados topicamente com genisteína 5 μmol 60 minutos antes ou cinco minutos após, duas vezes por semana, de uma dose de UVB de 0,3 kJ/cm^2 , por quatro semanas. Fotografias foram feitas 24 horas após a última irradiação de UVB. (A) Controle negativo (falsa irradiação). (B) Cobaia após UVB. (C) 5 μmol de genisteína antes do UVB. (D) 5 μmol de genisteína após UVB. (Wei et al 2003)

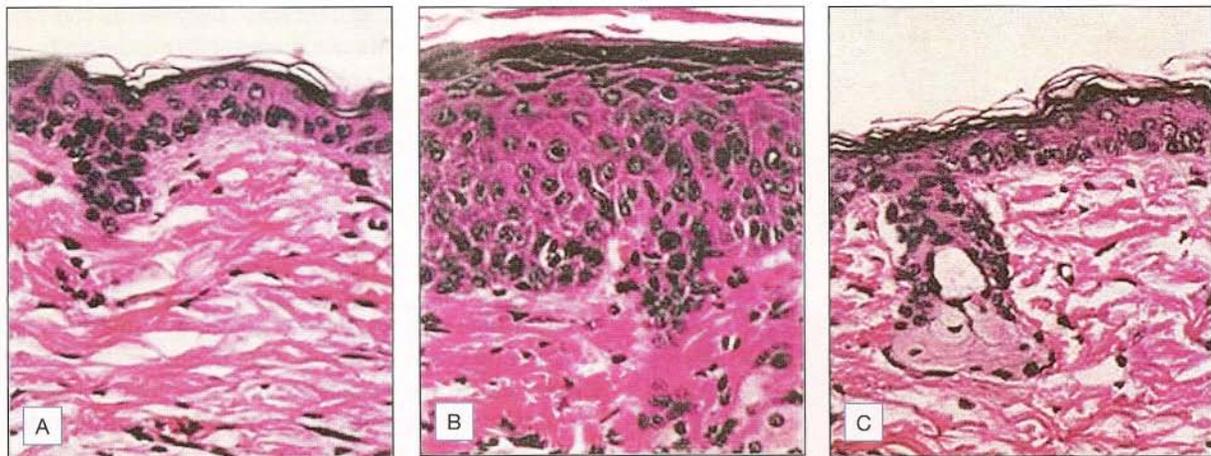


Fig. 18.7 Efeito da genisteína em alterações histológicas de camundongos expostos ao UVB. Camundongos sem pêlos Skh-1 foram tratados topicamente com genisteína 5 μmol 60 minutos antes do UVB na dose de 0,3 kJ/cm^2 duas vezes por semana por quatro semanas. Os camundongos foram mortos 24 horas após a última irradiação de UVB e as amostras de pele foram levadas para histologia. (A) Controle negativo (falsa irradiação). (B) Cobaia com UVB. (C) 5 μmol de genisteína antes do UVB. (Wei et al 2003)

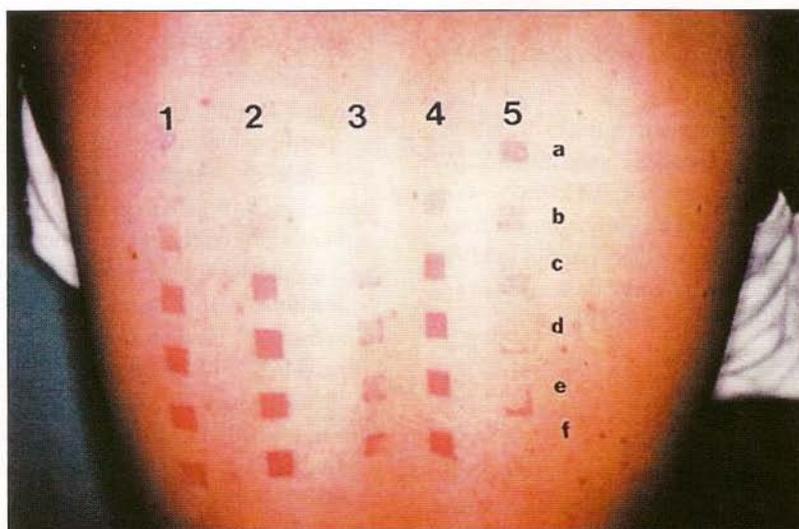


Fig. 18.8 Efeito da genisteína no eritema induzido por UVB na pele humana. O estudo foi realizado na unidade de fototerapia do Departamento de Dermatologia, Hospital Mount Sinai. A fluência de UVB utilizada variou de 0 a 100 mJ/cm^2 . A genisteína foi aplicada na pele do dorso 60 minutos antes ou cinco minutos após a exposição ao UVB. Fotografias foram tiradas 24 horas após a irradiação por UVB. Uma dose eritematosa mínima (DEM) para este indivíduo foi de 40 mJ/cm^2 . Coluna 1: Veículo antes do UVB; coluna 2: sem tratamento antes ou após o UVB; coluna 3: 1 μmol de genisteína/ cm^2 na pele antes do UVB; coluna 4: 1 μmol de genisteína/ cm^2 na pele após o UVB; e coluna 5: dose-resposta de genisteína tópica aplicada antes do UVB (1 DEM) numa dose variando de 0,05 a 5 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$. (Wei et al 2003)

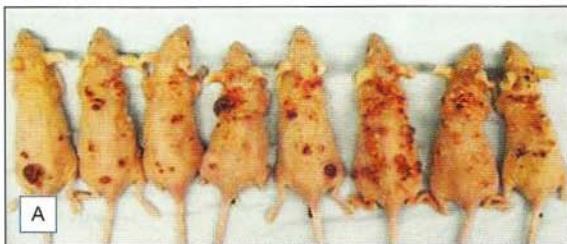


Fig. 18.9 Fotografia representativa da inibição da fotocarcinogênese em camundongos tratados com genisteína. (A) Camundongos sem pêlos irradiados com $0,3 \text{ kJ/m}^2$ três vezes por semana por 25 semanas. (B) Camundongos tratados com $1 \mu\text{mol}$ de genisteína antes da exposição ao UVB. (C) Camundongos tratados com $5 \mu\text{mol}$ de genisteína antes na irradiação com UVB. (Wei et al 2003)

a ligação de estrogênio pode regular os genes de proliferação e diferenciação ligados. A genisteína tem uma afinidade 30 vezes maior pelo $\text{ER}\beta$ que pelo $\text{ER}\alpha$, mas uma maior atividade agonista do $\text{ER}\alpha$ que do $\text{ER}\beta$. Enquanto o estradiol tem uma atividade $\text{ER}\alpha$ 700 vezes maior e uma atividade $\text{ER}\beta$ 45 vezes maior que a genisteína, o possível efeito biológico da genisteína através de isoflavonas de soja dietéticas pode ser importante. Estrogênio tópico e oral aumenta o conteúdo de colágeno da pele que diminui com o envelhecimento. Este efeito é especialmente importante em mulheres durante e após a menopausa. A genisteína pode reduzir a aparência atrófica da pele envelhecida, tanto prevenindo o dano solar através da inibição de metaloproteinases na pele humana (independente do efeito do filtro solar) como estimulando

a síntese de colágeno. Portanto, a genisteína tópica é promissora não somente protegendo a pele contra o dano solar agudo e crônico, mas também aumentando a síntese diminuída de colágeno no envelhecimento normal da pele.

Resumo

Antioxidantes nutricionais representam uma nova categoria de cosmecêuticos. Não há dúvida de que níveis maiores são alcançados na pele com a aplicação tópica que com suplementos orais, promovendo, portanto, um reservatório protetor antioxidante na pele. Pesquisas recentes indicam que a ubiquinona e a genisteína tópicas podem fornecer fotoproteção UV. Além disso, elas, assim como o ácido α -lipoico tópico, podem retardar o envelhecimento e o fotoenvelhecimento intrínsecos. Antioxidantes tópicos continuam a ser uma área importante da pesquisa cosmecêutica.

Leituras Sugeridas

- Aklyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al 1987 Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *Journal of Biological Chemistry* 262:5592–5595
- Beitner H 2003 Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha-lipoic acid related to photoaging of facial skin. *British Journal of Dermatology* 149:841–849
- Biewenga GP, Haenen GRMM, Bast A 1997 The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *General Pharmacology* 29:315–331
- Crane, FL 2001 Biochemical functions of coenzyme Q_{10} . *Journal of the American College of Nutrition* 20:591–598
- Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al 1999 Coenzyme Q_{10} , a cutaneous antioxidant and energizer. *Bio-Factors* 9:371–378
- Pinnell SR, Lin J-Y, Lin F-H, et al 2004 Alpha lipoic acid is ineffective as a topical photoprotectant of skin. Poster presentation, 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, Washington, DC
- Podda M, Grundmann-Kollmann M 2001 Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clinical and Experimental Dermatology* 26:578–582
- Podda M, Traber MG, Packer L 1997 Chapter 10: Alpha-lipoate: antioxidant properties and effects on skin. In: Fuchs J, Packer L, Zimmer G (eds) *Lipoic acid in health and disease*. Dekker, New York, pp 163–180

Podda M, Zollner TM, Grundmann-Kollmann M, et al 2001 Activity of alpha-lipoic acid in the protection against oxidative stress in skin. *Current Problems in Dermatology* 29:43–51

Shyong EQ, Lu YH, Lazinsky A, et al 2002 Effects of the isoflavone (genistein) on psoralen plus ultraviolet A radiation (PUVA)-induced photodamage. *Carcinogenesis* 23:317–321

Stocker R 2003 Coenzyme Q₁₀. The Linus Pauling Institute Micronutrient Information Center Online. Avail-

able: <http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/othernuts/coq10/>

Varila E, Rantala I, Oikarinen A, et al 1995 The effect of topical oestradiol on skin collagen of post-menopausal women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 102:985–989

Wei H, Saladi R, Lu Y, et al 2003 Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *Journal of Nutrition* 133:3811S–3819S

FATORES DE CRESCIMENTO ENDÓGENO COMO COSMECÊUTICOS

Richard E. Fitzpatrick



Introdução

A exposição à radiação ultravioleta provoca danos cumulativos que aceleram o envelhecimento cronológico normal e exacerba as lesões ao tecido cutâneo, resultando em fotoenvelhecimento. O interesse dos consumidores em corrigir os sinais do fotoenvelhecimento, como rugas, despigmentação, frouxidão e aspereza da superfície, está aumentando na medida em que há um envelhecimento da população, particularmente, pelo fato de a geração do *baby boomer* atingir a meia-idade. Os tratamentos incluem retinóides tópicos e antioxidantes, *peelings* químicos, dermoabração, laser e várias cirurgias de *lifting*, dependendo da gravidade do dano cutâneo.

Durante a última década, os pesquisadores se concentraram na fisiopatologia do fotoenvelhecimento e encontraram correlações com certos aspectos da cicatrização aguda e crônica de feridas. De interesse específico para os fabricantes de cosmecêuticos, são os efeitos dos fatores de crescimento no processo de cicatrização de feridas. Fatores de crescimento são proteínas reguladoras, mediadoras de vias de sinalização no interior das células e entre elas. Após o surgimento de uma ferida, uma variedade de fatores de crescimento inunda o local da ferida e interage sinergicamente para iniciar e coordenar cada fase do processo de cicatrização da ferida. Este processo é complexo e não é completamente compreendido. A maioria dos estudos avaliou o papel de apenas um único fator de crescimento em ambientes controlados de cicatrização de ferida. Estes estudos demonstraram a importância dos fatores de crescimento no reparo do tecido danificado, mas pesquisas sobre as fases de cicatriza-

ção da ferida mostraram que é a interação dos múltiplos fatores de crescimento que é vital para a regeneração do tecido. Fabricantes de cosmecêuticos tomaram conhecimento dos resultados positivos dos estudos clínicos mostrando aceleração da cicatrização da ferida e começaram a incluir fatores de crescimento em produtos destinados a abrandar os danos do envelhecimento cronológico e da exposição solar.

Efeitos de Fotoenvelhecimento no Tecido Cutâneo

O fotoenvelhecimento ocorre predominantemente dentro da epiderme e na derme papilar superior. Estudos histológicos demonstraram que a exposição aos raios ultravioleta rompe a arquitetura normal do tecido conjuntivo dentro da derme. A matriz extracelular da derme é composta principalmente de colágeno tipo I, embora colágeno tipo III, elastina, proteoglicanos e fibronectina sejam também incluídos em menores quantidades. A exposição ultravioleta diminui o colágeno e a elastina e altera a estrutura de ligações cruzadas do colágeno e das fibras de elastina dentro da matriz dérmica extracelular. Material elástico anormal contendo elastina e fibrilina se acumulam e parecem ocupar áreas de colágeno perdido. A deposição de material elástico anormal é chamada de elastose solar. Glicosaminoglicanos (GAGs), um tipo de proteoglicano que é componente da matriz extracelular, são moléculas de polissacarídeos que se ligam à água, formando um polímero hidratado preenchedor do espaço entre as fibras de colágeno e

elastina, que auxilia na sustentação do tecido cutâneo. Na pele fotoenvelhecida, os GAGs são depositados anormalmente no tecido elastótico em vez de serem depositados entre as fibras de colágeno e elastina. O resultado clínico da diminuição de colágeno e elastina e do rompimento da arquitetura de sustentação normal é o surgimento de rugas, frouxidão na pele, pigmentação irregular, hiperpigmentação e espessamento ou aspecto em couraça da pele. Embora no envelhecimento cronológico da pele também ocorra o aparecimento de rugas, a pele fotoenvelhecida se diferencia histologicamente pela presença de elastose solar.

Fatores de Crescimento na Cicatrização de Feridas

Centenas de fatores de crescimento foram identificados. Os que são importantes na cicatrização de feridas incluem citocinas envolvidas na resposta imune e na fagocitose, e fatores de crescimento que induzem a síntese de novo colágeno, elastina e GAGs, os componentes da matriz extracelular dérmica que são anormalmente afetados pela radiação ultravioleta. A Tabela 19.1 mostra as funções dos fatores de crescimento mais importantes na cicatrização de feridas.

A cicatrização de feridas é dependente da *interação sinérgica* de muitos fatores de crescimento. Após o dano, citocinas e outros fatores de crescimento inundam o local da ferida para mediar a resposta in-

flamatória, promover o crescimento de novas células e diminuir a contração e cicatriz da ferida. O processo de cicatrização de feridas é dividido em quatro fases sobrepostas que descrevem respostas fisiológicas ao dano tecidual. Essas fases incluem hemostasia, inflamação, proliferação e remodelamento. A Tabela 19.2 resume cada fase da cicatrização de feridas. Durante a hemostasia, as plaquetas liberam várias citocinas e outros fatores de crescimento no local da ferida para promover quimiotaxia e mitogênese. No estágio inflamatório, os neutrófilos e monócitos migram para o local da ferida em resposta a citocinas e fatores de crescimento específicos para dar início à fagocitose e para liberar fatores de crescimento complementares, que irão atrair fibroblastos. A fase de proliferação é marcada pela epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Durante a proliferação, os queratinócitos recuperam a função de barreira da pele e secretam fatores de crescimento adicionais que estimulam a expressão de novas proteínas da queratina. Os fibroblastos produzem colágeno que é depositado no leito da ferida. Este ciclo de produção de colágeno e secreção de fatores de crescimento continua em um tipo de ciclo de *feedback* autócrino de reparo contínuo da ferida.

A fase de remodelamento é o passo final no processo de cicatrização da ferida e dura vários meses. É durante o remodelamento que a matriz extracelular é reorganizada, o tecido de cicatrização é formado, e a ferida é reforçada. O colágeno tipo III depositado durante a fase de proliferação é gradualmente substituído por colágeno tipo I, que tem ligações cruzadas

TABELA 19.1

Fatores de crescimento no reparo de feridas

Fatores de crescimento e citocinas	Propriedades/ações
Fator de crescimento vascular endotelial (VEGF)	Media a angiogênese. Quimiotaxia para células endoteliais. Mitogênico para células endoteliais e queratinócitos
Fator de crescimento do hepatócito (HGF)	Media a organização e regeneração do tecido
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	Quimiotaxia para fibroblastos e macrófagos. Mitogênico para fibroblastos, células musculares lisas e células endoteliais
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Media a angiogênese. Quimiotático para células endoteliais. Mitogênico para fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos
Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)	Media angiogênese. Mitogênese para células hematopoéticas
Fator transformador de crescimento beta (TGF-β)	Media a angiogênese. Quimiotaxia para fibroblastos, queratinócitos e macrófagos. Mitogênico para fibroblastos e células musculares lisas. Inibe as células endoteliais, queratinócitos e linfócitos. Regula as proteínas da matriz, incluindo colágeno, proteoglicanos, fibronectina e proteínas degradantes da matriz
Fator de crescimento do queratinócito	Media a organização e regeneração do tecido
Interleucinas (IL-6 e IL-8)	Quimiotaxia para células inflamatórias e queratinócitos. Mitogênico para linfócitos e queratinócitos

TABELA 19.2**Fases do reparo de feridas cutâneas**

Fase	Atividades
Hemostasia	Neutrófilos, plaquetas e proteínas plasmáticas infiltram-se na ferida e induzem a vasoconstrição. Plaquetas liberam fatores de coagulação para dar início à coagulação. Plaquetas liberam citocinas e outros fatores de crescimento que atraem neutrófilos, macrófagos, monócitos e outras células necessárias ao reparo cutâneo
Inflamação	Neutrófilos iniciam a fagocitose e atraem macrófagos. Macrófagos continuam a fagocitose e liberam fatores de crescimento e citocinas adicionais, que atraem fibroblastos para a ferida, promovem angiogênese e estimulam o crescimento de queratinócitos
Proliferação (também conhecida como granulação)	Fibroblastos sintetizam colágeno Novas fibras de colágeno começam a formar a matriz, ou a base de sustentação, para a ligação adicional de fibroblastos
Remodelamento (também conhecida como maturação)	As fibras de colágeno são remodeladas, ou formam ligações cruzadas, numa matriz organizada Fibras de colágeno adicionais se ligam à matriz e são organizadas em um novo tecido Ocorre contração da ferida e reforço do tecido

mais fortes e promove maior força tensora para a matriz do que o colágeno tipo III. As células no local da ferida secretam vários fatores de crescimento com função específica relacionada ao remodelamento e à formação da matriz. Por exemplo, a síntese de colágeno e fibronectina é iniciada pelo TGF- β enquanto o PDGF e o TGF- β estimulam os fibroblastos a produzirem GAGs e modulam a proliferação das células musculares lisas. Outros fatores de crescimento modificam a vascularização. Com o tempo, a densidade celular diminui, e o tecido cutâneo é fortalecido.

Fatores de crescimento específicos direcionados iniciam diretamente a atividade que promove a cicatrização da ferida, assim como modificam as atividades da matriz celular e de outros fatores de crescimento. Fatores de crescimento são capazes tanto de estimular quanto de inibir ações específicas. A atividade dos fatores de crescimento é modulada por outros fatores de crescimento e também por vários fatores intrínsecos que interagem para alcançar a hemostasia e o equilíbrio durante a cicatrização da ferida. Pesquisas continuam a desvendar mais informações sobre as funções dos fatores de crescimento individuais, durante a cicatrização de feridas e principalmente a interação sinérgica dos fatores de crescimento entre si e com outros componentes da cicatrização de feridas. Ainda não se sabe se a presença ou ausência de um único fator de crescimento é significativa na cicatrização da ferida. O conhecimento atual sugere que a interação de muitos fatores de crescimento é que é significativa, sendo que nenhum fator de crescimento individual é determinante único no resultado da cicatrização da ferida.

Tratamento da Pele Fotoenvelhecida

A abordagem mais agressiva no tratamento do fotoenvelhecimento tem sido remover a pele danificada e promover o crescimento da nova epiderme e derme papilar saudáveis. *Peelings* com ácidos e dermoabrasão são eficazes em destruir a pele danificada, mas é difícil controlar precisamente a quantidade de tecido removido da superfície. Efeitos adversos desses procedimentos podem incluir eritema, cicatrizes, hiperpigmentação ou hipopigmentação. *Resurfacing* ablativo da pele com laser de CO₂ também foi utilizado para remover a pele fotoenvelhecida por vaporização das camadas mais externas da pele. Lasers podem ser precisamente controlados fazendo com que a quantidade de tecido removido seja previsível. Entretanto, a remoção da epiderme resulta em uma ferida aberta parcialmente extensa que pode levar semanas para cicatrizar e têm os mesmos riscos de ocorrência de eritema, cicatrizes e despigmentação assim como os *peelings* de ácido e a dermoabrasão. O *resurfacing* não-ablativo com laser parece estimular o fortalecimento da derme e a formação de novo colágeno, sem a remoção da epiderme. Estudos de tratamentos com laser não-ablativo da pele fotoenvelhecida têm demonstrado aumento estatisticamente significativo no nível clínico da pele danificada com apenas eritema transitório e efeitos colaterais mínimos, e biópsias quantificaram a formação de novo colágeno dérmico pós-tratamento. A avaliação histológica das feridas provocadas por lasers ablativos tradicionais revela a expressão de EGF, TGF- β , PDGF e fatores de crescimento de fibroblastos, assim como uma ati-

vidade de cicatrização de ferida idêntica àquelas das fases de cicatrização de ferida desencadeadas por feridas cirúrgicas. Analogamente, técnicas de laser não-ablativas parecem resultar em feridas térmicas subclínicas que desencadeiam o processo de cicatrização de feridas e presumivelmente a liberação de fatores de crescimento.

Aplicação Tópica de Fatores de Crescimento

Foi demonstrado que os fatores de crescimento individuais (p. ex., TGF- β , EGF, PDGF, etc.) aceleram a cicatrização de feridas tanto em feridas agudas como crônicas. A pele fotoenvelhecida é semelhante a uma ferida crônica que pode não progredir até a completa remodelação do tecido. A cicatrização total da pele fotoenvelhecida é diferente porque a área da superfície da lesão é muito grande para ser completamente reparada, e o dano cumulativo continua a ocorrer diariamente. Estima-se que apenas 15 minutos de exposição ao sol possa induzir suficiente dano ao colágeno e às fibras elásticas para ser necessária a atividade de remodelamento. Uma mistura de múltiplos fatores de crescimento derivados de uma cultura de fibroblastos humanos de tecido tridimensional foi utilizada num estudo-piloto destinado a avaliar os efeitos dos fatores de crescimento aplicados topicamente para tratar a pele fotoenvelhecida. O objetivo de utilizar múltiplos fatores de crescimento foi de estimular a fase de remodelamento da cicatrização de feridas, na qual muitos fatores de crescimento trabalham sinergicamente. A seleção dos fatores de crescimento utilizados no estudo-piloto foi baseada em dados preliminares que demonstraram a eficácia dessa combinação em estimular a proliferação de fibroblastos e queratinócitos e o aumento da síntese de colágeno. O estudo incluiu 14 pacientes com pele fotoenvelhecida (Fitzpatrick tipo II). Cada paciente aplicou a mistura dos fatores de crescimento duas vezes ao dia por 60 dias. Os dados iniciais e os resultados após 60 dias foram avaliados utilizando biópsias com *punch* de 3 mm e profilometria ótica. Um total de 11 dos 14 pacientes (78,6%) mostrou melhora clínica após 60 dias. Formação de novo colágeno na zona de Grenz aumentou em 37% e a espessura da epiderme aumentou 27%. A avaliação adicional dessa combinação de fatores de crescimento em um estudo mais amplo com 250 pacientes com pele fotoenvelhecida que foram tratados por três meses demonstrou melhora na hidratação da pele, textura, despigmentação, manchas e rugas.

Abordagens Combinadas: Laser Associado a Fatores de Crescimento Tópicos

O *resurfacing* com laser e a aplicação tópica de fatores de crescimento demonstraram melhorar os sinais clínicos do fotoenvelhecimento e estimular a formação de colágeno dérmico. Dependendo do uso de CO₂ ou de *resurfacing* não-ablativo, algum grau de eritema ocorrerá, e o processo de reparo de ferida levará tempo. Um substituto de pele temporário derivado de fibroblasto humano foi aprovado em 1997 para o uso temporário com curativo de feridas na derme média até profundidades indeterminadas. Esse substituto de pele foi utilizado em pacientes com queimaduras parcialmente extensas. Além de promover uma barreira de proteção, esse substituto de pele temporário contém fatores de crescimento secretados pela cultura de tecido e permite que os fibroblastos proliferem e secretem colágeno dérmico, proteínas da matriz e fatores de crescimento. Um estudo com o uso de pele temporária derivada de fibroblastos após *resurfacing* com laser de CO₂ mostrou uma cicatrização mais rápida e menos dor e inflamação que as medidas pós-operatórias comuns.

O grau de melhora clínica e histológica visto com *resurfacing* não-ablativo é muito semelhante àquele visto com o uso de fatores de crescimento tópicos. Isto é lógico, já que ambos parecem envolver os mesmos mecanismos de melhora. O uso simultâneo de ambos é esperado resultar em uma resposta aumentada e essa abordagem está sendo feita por muitos clínicos.

Para o *resurfacing* não-invasivo, não-ablativo com laser, a aplicação pós-tratamento de fatores de crescimento numa formulação tópica pode fornecer benefícios na aceleração ou melhora do reparo da ferida.

Riscos Associados aos Fatores de Crescimento

Não existem riscos comprovados associados à aplicação tópica de fatores de crescimento, a não ser reações alérgicas em pacientes com hipersensibilidade a essas substâncias. As moléculas protéicas são muito grandes para serem absorvidas, e existe ainda alguma controvérsia quanto à possibilidade de esses fatores penetrarem na epiderme. Entretanto, considerações teóricas têm surgido sobre a possibilidade de fatores de crescimento estimularem o desenvolvimento de melanomas. Essa teoria é baseada na presença de re-

ceptores para alguns fatores de crescimento, como o VEGF, em vários tipos de melanoma. Além disso, alguns fatores de crescimento são expressos por células cancerígenas, enquanto outros parecem alterar o ambiente ao redor de células cancerígenas para promover crescimento tumoral. Por exemplo, o VEGF, que é um fator-chave na neoangiogênese tumoral, é expresso por alguns tumores de pele. Entretanto, é incerto se a expressão aumentada de VEGF contribui para o crescimento tumoral. VEGF exógeno adicionado às células do melanoma mostrou, em um estudo, aumentar a proliferação celular, mas a expressão aumentada de VEGF em outro estudo não resultou em proliferação das células do melanoma. Em contraste, a expressão do VEGF nos carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço mostrou produzir um efeito inibitório significativo na proliferação celular e na migração de células tumorais. Não se sabe se o VEGF contribui para a proliferação celular tumoral ou se é produzido em resposta ao crescimento tumoral. Até agora, os estudos sobre fatores de crescimento e sua associação com tumores se concentraram na expressão desses fatores pelo tumor. É improvável que a aplicação tópica do VEGF afete a proliferação tumoral. Similarmente, foi relatado que o TGF- β , alternativamente, diminua ou promova a progressão do câncer. Em geral, esse fator de crescimento esteve associado a efeitos inibitórios no crescimento tumoral, mas a atividade do TGF- β no tecido com câncer é complexa e não foi completamente explicada. Assim

como com o VEGF, estudos têm se focalizado no TGF- β expresso pelo tumor e por outros tipos de células. É improvável que a aplicação tópica possa inibir ou promover o crescimento tumoral.

Outra consideração envolvendo a aplicação de fatores de crescimento é quanto à possibilidade de eles contribuírem para a formação de cicatrizes hipertróficas. Especificamente, foi considerada a possibilidade de que o TGF- β possa aumentar o potencial de formação de cicatrizes durante o reparo da ferida devido às suas funções de ativação de fibroblastos, que sintetizam colágeno, e porque níveis elevados de TGF- β foram encontrados no local de dano na derme. Porém, esses achados não podem ser extrapolados para sugerir um efeito causal do TGF- β no desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas. Foi sugerido que uma resposta anormal dos fibroblastos proliferativos na cicatriz ao estímulo do TGF- β possa contribuir para o desenvolvimento de quelóides e cicatrizes de queimaduras, mas a avaliação de pacientes com predisposição genética ao desenvolvimento de quelóides não demonstrou a relação entre os níveis plasmáticos de TGF- β e a formação de quelóides. Níveis elevados de TGF- β foram encontrados no local de feridas na derme, mas não se sabe se esse fator de crescimento contribui para a formação de cicatriz ou se é produzido em resposta ao desenvolvimento da cicatriz. Com relação à aplicação tópica de fatores de crescimento, não há evidências clínicas de que eles induzam cicatrização anormal, e



Fig. 19.1 Um exemplo dos efeitos clínicos observados durante o uso de hidratante contendo fator de crescimento. (A) Inicial. (B) Mês 3. (C) Mês 6

observações isoladas não revelaram nenhuma atividade dos fatores de crescimento que possa produzir uma resposta anormal ao reparo de feridas. Na realidade, o conhecimento atual sobre a atividade dos fatores de crescimento no ambiente de reparo de feridas revela um equilíbrio entre ações estimuladoras e inibitórias que são cuidadosamente moduladas para atingir a homeostase.

Conclusões

O estudo do papel dos fatores de crescimento no reparo de feridas cutâneas levou a pesquisas que demonstraram resultados cosméticos positivos na pele fotoenvelhecida (Fig. 19.1). Embora o uso tópico dos fatores de crescimento seja uma técnica de tratamento emergente, estudos iniciais sugerem que a produção de colágeno dérmico e a melhora clínica da pele fotoenvelhecida são consideráveis. Além disso, o aumento do colágeno dérmico provocado pelos fatores de crescimento pode ser quantificado por biópsia. Embora as funções dos fatores de crescimento no processo natural de reparo de feridas não sejam completamente conhecidas, parece que o reparo de feridas depende de interações sinérgicas de muitos fatores de crescimento. Atualmente, a maioria de estudos de fatores de crescimento individuais fornece conhecimento restrito. As pesquisas mais promissoras sugerem que múltiplos fatores de crescimento utilizados em combinação podem estimular o aumento de colágeno, elastina e GAGs. O uso de formulações tópicas com múltiplos fatores de crescimento parece ser um tratamento de primeira linha promissor para peles com fotoenvelhecimento leve a moderado. A associação com tratamento a laser para peles mais gravemente danificadas não foi estudada, mas pode fornecer benefício adicional.

Leituras Sugeridas

Alam M, Hsu TS, Dover JS, et al 2003 Nonablative laser and light treatments: histology and tissue effects—a review. *Lasers in Surgery and Medicine* 33:30–39

Bayat A, Bock O, Mrowietz U, et al 2003 Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: transforming growth factor beta₁ common polymorphisms and plasma levels. *Plastic and Reconstructive Surgery* 111:535–543

Bernstein EF, Andersen D, Zelickson BD 2000 Laser resurfacing for dermal photoaging. *Clinics in Plastic Surgery* 27:221–240

Bernstein EF, Brown DB, Urbach F, et al 1995 Ultraviolet radiation activates the human elastin promoter in transgenic mice: a novel in vivo and in vitro model of cutaneous photoaging. *Journal of Investigative Dermatology* 105:269–273

Bernstein EF, Ferreira M, Anderson D 2001 A pilot investigation to subjectively measure treatment effect and side-effect profile of non-ablative skin remodeling using a 532 nm, 2 ms pulse-duration laser. *Journal of Cosmetic Laser Therapy* 3:137–141

Bernstein EF, Fisher LW, Li K, et al 1995 Differential expression of the versican and decorin genes in photoaged and sun-protected skin. Comparison by immunohistochemical and northern analyses. *Laboratory Investigations* 72:662–669

Bernstein EF, Underhill CB, Hahn PJ, et al 1996 Chronic sun exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans. *British Journal of Dermatology* 135:255–262

Brown GL, Nanney LB, Griffen J, et al 1989 Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *New England Journal of Medicine* 321:76–79

El-Domyati M, Attia S, Saleh F, et al 2002 Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Experimental Dermatology* 11:398–405

Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, et al 1997 Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *New England Journal of Medicine* 337:1419–1428

Fitzpatrick RE 2000 TNS Recovery Complex aids in the healing of sun-damaged skin improving hydration, roughness, dyspigmentation and wrinkles. Soc Invest Dermatol 2000. May 11–14th, Chicago, IL Poster

Fitzpatrick RE, Rostan EF 2003 Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *Journal of Cosmetic Laser Therapy* 5:25–34

Fournier N, Dahan S, Barneon G, Rouvrais C, Diridullou S, Lagarde JM, et al 2002 Nonablative remodeling: a 14 month clinical ultrasound imaging and profilometric evaluation of a 1540 nm Er : Glass laser. *Dermatologic Surgery* 28:926–931

Goldberg DJ 2000 New collagen formation after dermal remodeling with an intense pulsed light source. *Journal of Cutaneous Laser Therapy* 2:59–61

Goldman R 2004 Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Advances in Skin and Wound Care* 17:24–35

Graeven U, Fiedler W, Karpinski S, et al 1999 Melanoma-associated expression of vascular endothelial growth factor and its receptors FLT-1 and KDR.

- Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 125:621-629
- Hardaway CA, Ross EV, Paithankar DY 2002 Nonablative cutaneous remodeling with a 1.45 micron mid infrared diode laser; phase II. *Journal of Cosmetic Laser Therapy* 4:9-14
- Herold-Mende C, Steiner HH, Andl T, et al 1999 Expression and functional significance of vascular endothelial growth factor receptors in human tumor cells. *Labortaory Investigations* 79:1573-1582
- Kao B, Kelly KM, Majaron B, Nelsun JS, et al 2003 Novel model for evaluation of epidermal preservation and dermal collagen remodeling following photorejuvenation of human skin. *Lasers in Surgery and Medicine* 32:115-119
- Lazar-Molnar E, Hegyesi H, Toth S, Falus A 2000 Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. *Cytokine* 12:547-554
- Lewis MP, Lygoe KA, Nystrom ML, et al 2004 Tumour-derived TGF-beta₁ modulates myofibroblast differentiation and promotes HGF/SF-dependent invasion of squamous carcinoma cells. *British Journal of Cancer* 90:822-832
- Liu B, Earl HM, Baban D, et al 1995 Melanoma cell lines express VEGF receptor KDR and respond to exogenously added VEGF. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 217:721-727
- Miyachi Y, Ishikawa O 1998 Dermal connective tissue metabolism in photoageing. *Australasian Journal of Dermatology* 39:19-23
- Moulin V 1995 Growth factors in skin wound healing. *European Journal of Cell Biology* 68:1-7
- Mustoe TA, Pierce GF, Morishima C, Deuel TF 1991 Growth factor-induced acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. *Journal of Clinical Investigation* 87:694-703
- Mustoe TA, Pierce GF, Thomason A, et al 1987 Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor-beta. *Science* 237:1333-1336
- Naughton GK, Pinney E, Mansbridge J, Fitzpatrick RE 2001 Tissue-engineered derived growth factors as a topical treatment for rejuvenation of photodamaged skin. *Soc Invest Dermatol* 2001. Poster
- Omi T, Kawana S, Sato S, Honda M, et al 2003 Ultrastructural changes elicited by a non-ablative wrinkle reduction laser. *Lasers in Surgery and Medicine* 32:46-49
- Polo M, Smith PD, Kim YJ, Wang X, Ko F, Robson MC 1999 Effect of TGF-beta₂ on proliferative scar fibroblast cell kinetics. *Annals of Plastic Surgery* 43:185-190
- Ramont L, Pasco S, Hornebeck W, Maquart FX, Monboisse JC 2003 Transforming growth factor-beta₁ inhibits tumor growth in a mouse melanoma model by down-regulating the plasminogen activation system. *Experimental Cell Research* 291:1-10
- Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, et al 1986 Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 83:4167-4171
- Rosenberg L, de la Torre J. Wound healing, growth factors. Online. Available: <http://www.emedicine.com/plastic/topic457.htm>. 18 Feb 2004
- Ross EV, Sajben FP, Hsia J, et al 2000 Nonablative skin remodeling: selective dermal heating with a mid-infrared laser and contact cooling combination. *Lasers in Surgery and Medicine* 26:186-195
- Rostan E, Bowes LE, Iyer S, Fitzpatrick RE 2001 A double-blind, side-by-side comparison study of low fluence long pulse dye laser to coolant treatment for wrinkling of the cheeks. *Journal of Cosmetic Laser Therapy* 3:129-136
- Tanzi EL, Williams CM, Alster TS 2003 Treatment of facial rhytides with a nonablative 1450-nm diode laser: a controlled clinical and histologic study. *Dermatologic Surgery* 29:124-128
- Uitto J 1993 Collagen. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*, vol 1, 4th edn. McGraw-Hill, New York, pp 299-314
- Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ 1994 Expression of growth factors in early wound healing in rat skin. *Lasers in Surgery and Medicine* 15:281-289

FILTROS SOLARES

Dee Anna Glaser, Heidi Ann Waldorf



Introdução

O aumento do tempo de lazer em ambientes abertos, a diminuição da proteção das roupas, uma camada estratosférica de ozônio diminuída e o aumento da popularidade do bronzamento artificial aumentaram significativamente a exposição à radiação ultravioleta (UV) no último século. O câncer de pele representa mais de 50% de todos os tipos de câncer nos Estados Unidos anualmente; a incidência de melanoma exclusivamente, mais do que triplicou nas últimas duas décadas. Embora o papel da radiação UV como um carcinogênico cutâneo tenha sido relatado na literatura em 1930, e na imprensa em 1940 e 1950, o reconhecimento público generalizado do perigo é um fenômeno muito mais recente. Além disso, um aumento da consciência da relação causal entre a exposição ao UV e os sinais de envelhecimento, incluindo rugas e despigmentação, desencadeou um interesse disseminado em produtos fotoprotetores como cosmecêuticos.

Em 1978, o Food and Drugs Administration (FDA) reclassificou os filtros solares de “cosméticos”, destinados a minimizar a queimadura solar e promover bronzamento, a “drogas” sem necessidade de prescrição, destinadas a reduzir os efeitos nocivos da radiação UV na estrutura e função da pele. Entretanto, não foi antes de Maio de 1999, que o FDA publicou sua monografia final comunicando o teste e a rotulação de produtos fotoprotetores para prevenção dos danos do UVB, isto é, queimadura solar. Embora a implementação tenha sido agendada para Dezembro de 2002, o real conteúdo da monografia dos filtros solares foi adiado à espera do desenvolvimento

de exigências propostas para definir requisitos para cobertura de amplo espectro de UV, incluindo UVA. O FDA antecipou que este novo conteúdo efetivo não ocorrerá antes de Janeiro de 2005.

Filtros Solares Químicos

O primeiro filtro solar químico comercializado foi introduzido em 1928; ele continha benzil salicilato e benzil cinamato. Em 1942, a pomada de ácido *p*-aminobenzóico (PABA) demonstrou ser efetiva como protetor de queimaduras solares. Esse avanço levou ao desenvolvimento de muitos agentes fotoprotetores novos. A monografia mais recente do FDA inclui 14 filtros solares químicos considerados seguros e eficazes para o uso em produtos sem a necessidade de prescrição.

Os filtros solares químicos aprovados pelo FDA e a concentração máxima permitida para cada um estão listados na Tabela 20.1. Estes “componentes fotoprotetores ativos” são definidos como absorventes, refletores ou dispersores de radiação no espectro de UV, em comprimentos de onda entre 290–400 nm. Os componentes ativos dos filtros solares químicos (também chamados de solúveis ou orgânicos) previnem queimadura solar pela absorção da radiação UV como fótons de energia luminosa que são transformados em radiação inofensiva de comprimento longo e então reemitida como calor. O FDA definiu a concentração máxima (ao invés da mínima) de cada componente para evitar submeter os consumidores a níveis altos desnecessários de qualquer componente ativo em produtos combinados com filtros solares.

TABELA 20.1

Ingredientes ativos dos filtros solares: químicos

Ingrediente ativo	Concentração máxima (%)
Ácido aminobenzóico (PABA)	15
Avobenzona	3
Cinoxato	3
Dioxibenzona	3
Homossalato	15
Metil antralina	5
Octocrileno	10
Octil metoxicinamato	10
Octil salicilato	5
Oxibenzona	6
Padimato O	8
Ácido fenilbenzimidazol sulfônico	4
Sulisobenzona	10
Salicilato de trolamina	12

Esta medida também reconhece que o teste do produto final, e não a concentração de cada componente ativo, é o que determina sua eficácia.

Filtros Solares Físicos

Agentes opacos tópicos aplicados em uma camada espessa na superfície da pele têm sido usados por décadas para proteger contra queimaduras solares. Durante a Segunda Guerra Mundial, petrolatum vermelho para uso veterinário foi utilizado por militares como bloqueador solar físico. Em 1950, se tornou comum ver salva-vidas e crianças de pele clara na praia com listras brancas sólidas de pasta de óxido de zinco em seus narizes, lábios e bochechas. Esses produtos faziam muita sujeira e não permitiam sua aplicação disseminada. Na última década, a tecnologia da indústria cosmética foi aplicada no desenvolvimento de versões micronizadas de dióxido de titânio e óxido de zinco. Com tamanhos de partículas menores que 0,2 μm , essas formulações são quase imperceptíveis em todos os tons de pele, com exceção das peles mais escuras, tornando-as muito mais interessantes.

Tradicionalmente, os agentes físicos utilizados para prevenir as queimaduras solares são conhecidos como “bloqueadores solares”, enquanto os agentes químicos são “filtros solares”. Essa terminologia é falha porque sugere que os primeiros meramente dissipem ou reflitam a radiação UV. Na realidade, os agentes físicos (também chamados de inorgânicos ou

insolúveis), dióxido de titânio e óxido de zinco, também agem como semicondutores que absorvem a radiação UV e a liberam como calor. O uso do termo “sem química” para fotoprotetores contendo somente agentes físicos e não-químicos, é também confuso para os consumidores, já que todos os componentes ativos e inativos são obtidos e/ou combinados através de algum processo químico. A concentração máxima desses agentes aprovada pelo FDA está listada na Tabela 20.2.

Avaliando a Eficácia

Com a proteção ultravioleta adequada, indivíduos expostos não sofrem danos significativos no DNA cutâneo, formação de células de queimadura solar ou imunossupressão. Clinicamente, o uso de filtros solares reduz significativamente a ocorrência de ceratoses actínicas, câncer de pele não-melanoma e envelhecimento da pele. A aplicação diária de filtro solar diminui o número de nevos adquiridos em crianças. Embora periodicamente levantado o tema, os filtros solares não causam deficiência secundária de vitamina D.

O espectro relevante de ultravioleta para dano cutâneo envolve o UVB (290–320 nm) e UVA (320–400 nm). A radiação ultravioleta A é, além disso, classificada como UVA II (320–340 nm) e UVA I (340–400 nm). Clinicamente, uma exposição aguda excessiva ao UVB resulta na queimadura solar clássica. Múltiplas agressões agudas pelo UVB precocemente na vida foram associadas a carcinoma basocelular e a melanoma. O desenvolvimento de ceratoses actínicas e carcinoma espinocelular está mais relacionado com a exposição crônica ao UVB. A absorção do UVB pelo DNA provoca mutações no gene de supressão tumoral p53 e inicia a formação de dímeros de pirimidina, em um nível elevado que é mutagênico e associado à carcinogênese cutânea.

O UVA pode ser uma ameaça mais silenciosa que o eritemogênico UVB. Uma quantidade significativa de UVB é filtrada pela camada estratosférica de ozônio; assim, os raios solares que atingem a superfície

TABELA 20.2

Ingredientes ativos dos filtros solares: físicos

Ingrediente ativo	Concentração máxima (%)
Dióxido de titânio	25
Óxido de zinco	25

terrestre contêm 20 vezes mais UVA que UVB. Diferente do UVB, o UVA pode penetrar janelas de vidro e é relativamente inalterado ao longo de todo o dia, estações do ano e com altitude. O UVA pode produzir bronzeamento e despigmentação sem eritema prévio. As ondas de comprimento mais longo penetram profundamente na derme causando muitas das alterações histológicas e clínicas associadas ao fotoenvelhecimento. O UVA I causa imunossupressão através da depleção das células de Langerhans e da redução da atividade das células apresentadoras de antígenos. O UVA também causa indiretamente danos ao DNA através da formação de radicais livres de oxigênio, mecanismo que pode contribuir com a carcinogênese. Na verdade, estudos em modelos animais sugerem que o UVA pode ter um papel significativo no desenvolvimento de melanoma maligno.

Os componentes dos filtros solares diferem em seus espectros de absorção, como demonstrado na Tabela 20.3. Idealmente, um filtro solar deve fornecer proteção contra a radiação ultravioleta em todo seu espectro.

O fator de proteção solar (FPS) é a única medida padronizada internacionalmente da capacidade de um fotoprotetor de filtração da radiação UV. Ele é a proporção entre a energia UV necessária para fornecer a dose eritematosa mínima (DEM) na pele protegida por filtro solar, e a energia UV necessária para fornecer a DEM numa pele não-protegida (Quadro 20.1). A DEM é a quantidade de energia necessária para produzir a primeira reação de eritema na pele com bordas bem definidas. A energia é fornecida utilizando uma fonte de luz filtrada simulando o es-

QUADRO 20.1

Determinação dos valores do fator de proteção solar (FPS)

$$\text{FPS} = \frac{\text{Dose eritematosa mínima na pele fotoprottegida (J/cm}^2\text{)}}{\text{Dose eritematosa mínima na pele desprotegida (J/cm}^2\text{)}}$$

pectro de emissão solar com 94% de sua energia útil entre 290 e 400 nm. (Isto imita a luz solar no nível do mar num ângulo zênite de 10°.) Para qualquer produto, a medida deve ser realizada entre 20 e 25 voluntários para teste com fototipos cutâneos Fitzpatrick tipos I, II e III. O material testado é aplicado a uma área de pelo menos 50 cm² e com uma espessura de 2 mg/cm².

O FPS de um dado filtro solar tópico é determinado pelo teste do produto conforme descrito acima. De acordo com as regras do FDA, múltiplos componentes ativos fotoprotetores podem ser combinados, desde que cada um contribua com um FPS mínimo de 2 ao produto final. Essa exigência é feita para evitar a adição de componentes desnecessários. É importante notar que alguns são incompatíveis e, se combinados, reduzirão o FPS final do produto. Por exemplo, a avobenzona se torna instável quando combinada com cinamatos, como o cinoxato, mas é tão estável quanto eficaz quando combinada com o octocrileno. Ao contrário, a combinação de outro componente ativo pode aumentar o nível de proteção solar pela melhora da fotoestabilidade. Tanto a avobenzona quanto a oxibenzona tiveram relatos de sofrerem degradação após irradiação com UV. Os componentes de filtros solares físicos, dióxido de titânio e óxido de zinco, demonstraram promover o aumento da sobrevida dos filtro solares químicos *in vitro*.

Para auxiliar os consumidores a escolher o produto que mais se adapta no nível de proteção desejada, a monografia do FDA divide os filtros solares em três categorias de definição do produto, como mostrado na Tabela 20.4. Agentes com FPS 30 ou mais serão agrupados como “produtos de alta proteção solar”, e rotulados como “30 mais” ou “30+”, devido ao fato de que FPSs acima de 30 só oferecem benefícios adicionais.

Existem limitações significativas ao uso do FPS como uma pauta para proteção UV. A espessura do produto aplicado, utilizada para medir o FPS, pode ser irreal sob condições comuns, sem teste, dando ao consumidor uma confiança falsa enquanto diminui

TABELA 20.3

Limites de absorção de ingredientes ativos de filtros solares selecionados

Filtro solar	Limites de absorção (nm)
Ácido aminobenzóico (PABA)	260-313
Homossalato	300-310
Cinoxato	270-328
Octil metoxicinamato	270-328
Octil salicilato	300-310
Padimato O	290-315
Ácido fenilbenzimidazol sulfônico	290-320
Salicilato de trolamina	260-320
Metil antralina	290-320
Oxibenzona	270-350
Sulisobenzona	270-360
Dioxibenzona	260-380
Avobenzona	310-400
Dióxido de titânio	250-400
Óxido de zinco	250-380

TABELA 20.4

Designação das categorias de filtros solares

Categoria do produto	FPS
Produto com proteção solar mínima	$2 \leq \text{FPS} < 12$
Produto com proteção solar moderada	$12 \leq \text{FPS} < 30$
Produto com proteção solar alta	$\text{FPS} \geq 30$

significativamente o FPS funcional. Além disso, como é baseado na DEM, o FPS é um modo efetivo de medir a proteção contra a radiação UVB, mas não contra a UVA. Como ressaltado, o UVA é muito menos eritemogênico que o UVB, assim, uma quantidade significativa de UVA pode ser absorvida pela pele protegida contra UVB, antes que se note algum eritema. Na realidade, uma preocupação é que as pessoas que utilizam filtros solares com FPS alto (que podem de alguma maneira ter limitado sua exposição a radiação ultravioleta, devido ao medo de queimadura solar) possam permanecer em ambientes expostos por um período maior e, assim, acumular maiores danos pelo UVA. Essas são duas possíveis explicações para os recentes relatos epidemiológicos que parecem relacionar o uso de filtros solares com o aumento da incidência de câncer de pele.

Não há, atualmente, um modo padronizado para medir a proteção contra UVA. A Tabela 20.5 esquetiza as opções disponíveis *in vivo* e *in vitro*. O escurecimento imediato do pigmento (IPD) mede a coloração marrom transitória que aparece e desaparece dentro de minutos de exposição ao UVA *in vivo* em peles mais escuras. A técnica de escurecimento persistente do pigmento (PPD) é mais fácil de atingir o objetivo: o pigmento devido à oxidação da melanina que pode ser medido 24 horas após a exposição *in vivo*. O fator de proteção solar no método UVA (FPA) também é lido *in vivo* após 24 horas e avalia tanto o eritema quanto o bronzeamento. O comprimento de

onda crítico (λ_c) é aquele abaixo do qual 90% da absorção de UV pelo filtro solar ocorre *in vitro* entre 290 e 400 nm. Isto significa que um produto com um λ_c de 340 nm poderá filtrar UVB e UVA II, mas não o UVA I.

Em um esforço para ajudar o FDA a desenvolver diretrizes mais rigorosas, uma conferência para consenso da American Academy of Dermatology (AAD) foi requisitada em Fevereiro de 2000. Foi recomendado que somente filtros solares que tenham proteção tanto contra UVB, representada por um FPS de pelo menos 15, quanto contra a radiação UVA, representada por um λ_c de pelo menos 370 nm e um incremento mínimo de quatro vezes nos valores do PPD ou FPA, sejam rotulados como "amplo espectro". A AAD também avisa que qualquer aumento no FPS deve ser acompanhado de um aumento proporcional na proteção contra UVA.

A eficácia de um filtro solar é influenciada por fatores ambientais, incluindo umidade e atividade. Como a natação e os esportes que provocam sudorese são atividades mais comuns no calor, durante o dia e em ambientes abertos, a capacidade do filtro solar de manter suas propriedades sob condições úmidas é crítica. "Resistência à água" é definida como a manutenção do FPS do rótulo do produto após 40 minutos de imersão na água em uma piscina de água fresca, piscina com águas agitadas ou banheira, consistindo em períodos de 20 minutos de atividade moderada separados por períodos de 20 minutos de descanso e concluído com secagem ao ar livre sem uso de toalha. Para ser considerado "muito resistente à água", o filtro solar deve manter seu FPS durante um teste ergométrico incluindo 80 minutos de atividade moderada na água.

Dosagem e Uso

Atualmente a ênfase no uso de filtro solar foi substituída da monoterapia para ser um dos passos de uma

TABELA 20.5

Métodos de teste da proteção contra UVA

Teste	Fototipos de pele utilizados	Tempo de leitura
In vivo		
Escurecimento imediato do pigmento (IPD)	III-V	Imediato
Escurecimento persistente do pigmento (PPD)	II-IV	24 horas
Fator de proteção contra UVA (FPA ou AFP)	I-IV	24 horas
In vitro		
Comprimento de onda (λ_c) crítico		

exposição solar limitada. O medo de que as pessoas aumentem seu tempo de exposição total ao UV quando estiverem utilizando filtros solares levou a comunidade médica a incorporar uma estratégia mais global para limites de UV, juntamente com o uso de roupas, chapéus e óculos escuros protetores. Filtros solares, entretanto, têm um importante papel na luta contra o dano cutâneo induzido pelo sol, mas a chave é o uso adequado.

O padrão atual do FDA para aplicação de filtro solar é de 2 mg/cm² e estudos ainda sugerem que o uso atual é de apenas 25%–50% da quantidade utilizada para graduar o FPS dos filtros solares. O principal problema com a eficácia dos filtros solares é a relação não-linear entre a graduação do FPS e a quantidade aplicada na pele (Fig. 20.1). A aplicação de filtro solar tem se mostrado ser de apenas 0,5 mg/cm², o que pode ser traduzido a um FPS de 8 ou 15 quando se aplica um produto com FPS de 30. Para cobrir o corpo médio de um adulto de 1,73 m², um total de 35 ml de filtro solar é necessário.

A questão então se centraliza no motivo da existência de uma grande discrepância entre a quantidade

de de filtro solar necessária e a quantidade realmente utilizada. Existem inúmeras possibilidades, iniciando com o consumidor. Alguns usuários de filtros solares se sentem desconfortáveis com as doses recomendadas. Os produtos podem parecer espessos e oclusivos, e a dose apropriada pode parecer opaca. Existe uma falta de orientação e de instrução específica. Orientações nos rótulos dos filtros solares podem ser vagas, com uma linguagem como “aplicar a quantidade desejada em todas as áreas expostas antes da exposição solar”. O público pode não entender a quantidade realmente necessária, ou pode não ter uma boa percepção de quanto 35 ml se traduz clinicamente. Isto pode ser medido relatando a quantidade de produto necessária com uma medida comum que os indivíduos possam compreender. Schneider (Fig. 20.2) sugere a “regra da colher de chá”, baseada na regra dos nove, utilizada para o cálculo de áreas queimadas. Com a regra da colher de chá, um adulto deve aplicar aproximadamente uma metade de colher de chá para cada braço e para a face e o pescoço. Seis mililitros (somente um pouco mais que uma colher de chá) devem ser aplicados em cada perna, no

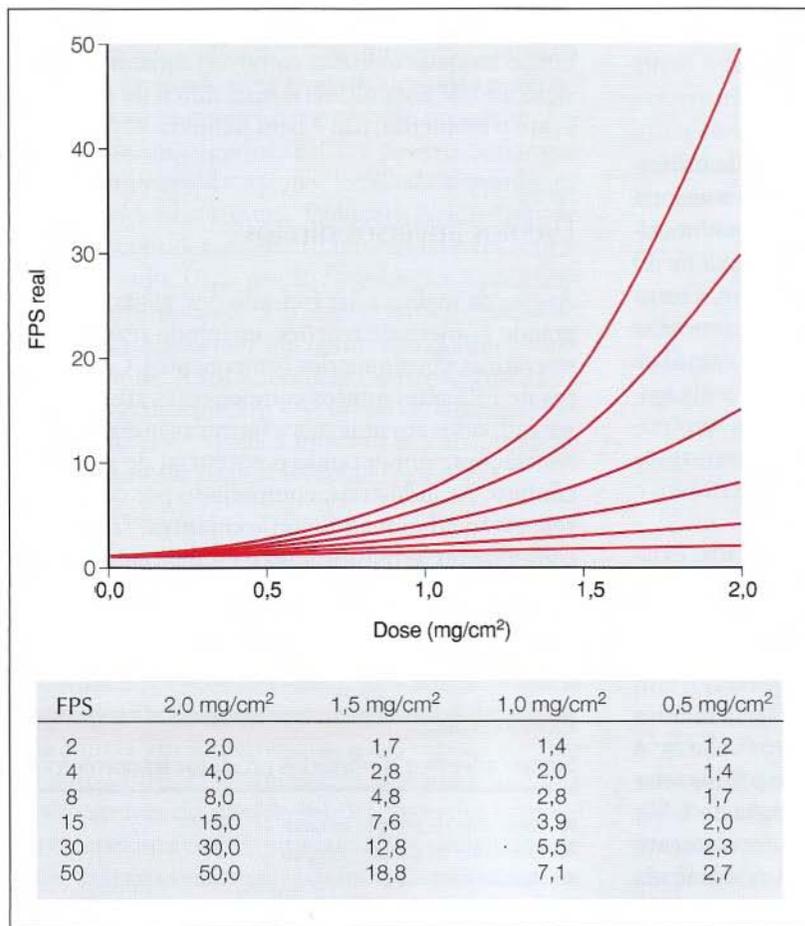


Fig. 20.1 Fotoproteção dos filtros solares. Existe uma reação não-linear entre o FPS e a dose aplicada. Para alcançar o benefício total do FPS, 2mg/cm² de filtro solar deve ser aplicado em cada área do corpo

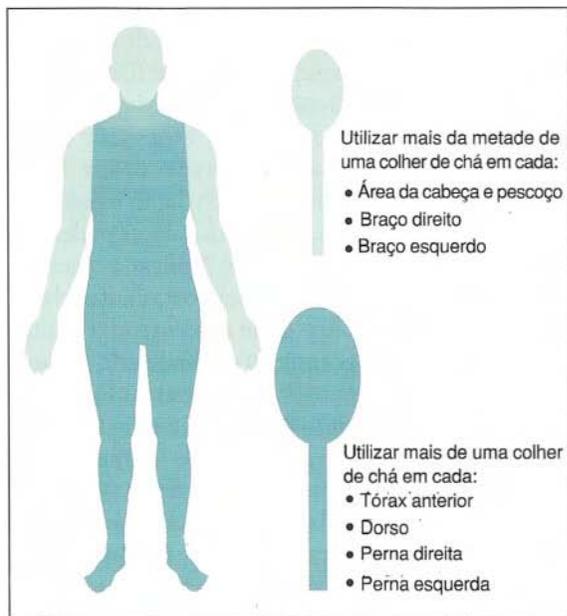


Fig. 20.2 A “regra da colher de chá” pode ser utilizada para orientar os pacientes na quantidade apropriada de filtro solar necessária

tórax e no dorso. Isto totalizará a quantidade utilizada aproximada de 33 ml. Outra medida que a maioria dos adultos é capaz de entender é o copo dosador utilizado para misturar bebidas. Um copo dosador de 30 ml se aproximará da quantidade necessária. Outro método empregado por alguns clínicos é recomendar que o paciente aplique duas vezes ou duas camadas. Isto deve aumentar a quantidade aplicada e pode ajudar a reduzir o número de áreas “esquecidas” ou “puladas”. Um dos grandes obstáculos à dosagem apropriada, entretanto, é o desejo de muitos americanos e europeus de ter uma pele bronzeada.

Além da quantidade de filtro solar aplicada, existem vários fatores que influenciam o equilíbrio da proteção e o melhor modo de dosagem. Isto inclui a resistência à imersão em água e abrasão pela areia, reaplicação e os modos de aplicação do produto. Um estudo matemático examinou a importância relativa de três fatores relacionados com filtros solares: a quantidade de filtro solar aplicada, como o filtro solar foi espalhado e a propriedade de absorção do UVA do filtro solar. Diffey calculou que aproximadamente 75% da variação da fotoproteção ao UVA alcançada clinicamente depende da quantidade do produto aplicada. A maneira de aplicação do produto e como

ele absorve UVA contribuem quase igualmente com os 25% restantes da variação.

Importante em qualquer discussão da dosagem de filtro solar é o tempo apropriado para reaplicação. A substatividade de um filtro solar é uma indicação de como ele mantém seu grau de proteção. Fatores que influenciam a necessidade de reaplicação incluem as atividades na água, transpiração, ação de roupas ou toalhas e a abrasão pela areia. Geralmente, é recomendado que o público reaplique os filtros solares a cada 2–3 horas e após a natação. Isto pode não ser suficiente, e a aplicação do filtro solar após 20 minutos resulta em 60%–85% da exposição solar que pode ser obtido se o filtro solar for reaplicado após duas horas. Diffey alerta que o filtro solar deve ser aplicado 15–30 minutos antes da exposição solar e deve ser reaplicado após 15–30 minutos de exposição solar. Aplicações posteriores serão necessárias após atividades que possam remover o filtro solar.

Eventos Adversos

Eventos adversos podem ser divididos em reações diretas (Quadro 20.2), como reações alérgicas de contato, e seqüelas indiretas como um aumento da exposição ao UV. Esta última é mais difícil de quantificar e, até o momento, não é bem definida.

Eventos adversos diretos

Apesar da melhora das formulações, ainda ocorre um grande número de reações, incluindo reações idiossincráticas a qualquer dos componentes. Com produtos de FPS alto, muitos componentes ativos podem ser utilizados em uma única formulação em altas concentrações, aumentando o potencial de reações de contato. As indústrias, competindo por consumidores, estão adicionando antioxidantes, fragrâncias, conservantes, emulsificantes e estabilizantes, que podem também ser a causa de reações adversas.

QUADRO 20.2

Efeitos adversos diretos dos produtos fotoprotetores

- Dermatite de contato irritante
- Dermatite de contato alérgica
- Reação fototóxica
- Reação fotoalérgica
- Comedogenicidade

Reações de contato irritantes são de longe o evento adverso mais comum. Mais de 90% dos efeitos adversos de cosméticos são reações irritantes e metade destas é somente subjetiva. Alguns produtos podem, também, agravar condições preexistentes, como acne rosácea, dermatite atópica e dermatite seborréica. Uma reação de contato alérgica verdadeira é vista 48 horas após a exposição e, como outras reações de hipersensibilidade tardia, se apresenta como dermatite espongiosa. Os agentes agressores atuam como haptenos e se ligam a proteínas endógenas e ativam linfócitos T. Uma urticária de contato imediata pode ser causada por filtros solares, com o desenvolvimento de uma reação pustulosa e inflamatória dentro de 30–60 minutos após a exposição. Em um estudo utilizando filtro solar ou seu veículo, 19% (114 de 603 pacientes) da população estudada teve reações adversas. Sensibilização alérgica verdadeira foi vista em seis, enquanto 45 pacientes desenvolveram agravamento de sua dermatite atópica, 39 tiveram irritação de contato e 22 tiveram intolerância inespecífica ao cosmético.

Reações fototóxicas e fotoalérgicas são possíveis com os produtos fotoprotetores atuais. Uma reação fototóxica pode ocorrer quando a radiação UV é absorvida e pode, então, ser transferida às células da epiderme, causando uma queimadura solar exagerada, ou podem promover fotoexcitação do agente. Esses singletos ou tripletos reativos podem causar danos a várias partes das células, incluindo a membrana celular, DNA e lisossomos. Padimato A, um éster de PABA, foi considerado muito fototóxico e foi retirado do mercado. Uma reação fotoalérgica é uma reação de contato alérgica que necessita de radiação UVR para transformar um composto químico num sensibilizante. A fotoalergia geralmente envolve a porção UVA do espectro UV. O uso de bloqueadores eficazes de UVA ajuda a minimizar a absorção de UVA e a prevenir respostas fotoalérgicas.

Efeitos adversos indiretos

O debate entre vitamina D e filtros solares continua. Algo entre 9% e 40% dos americanos têm deficiência de vitamina D. Embora a vitamina D possa ser adicionada à dieta em suplementos, leite, cereais e outro alimentos, 90% da vitamina D necessária é formada na pele através da ação do sol. Vários estudos apontam o papel protetor da vitamina D na patogênese de vários tumores malignos, incluindo cólon, próstata e câncer de mama. Assim, dois eventos adversos separados, porém relacionados, são, ao menos teorica-

mente, possíveis com o uso regular de filtros solares: deficiência de vitamina D e um maior risco de alguns cânceres internos, especialmente naqueles indivíduos que já têm algum fator de risco para deficiência de vitamina D. Isto pode ser equilibrado com uma ingestão dietética adequada de vitamina D, uso de suplementos de vitamina D ou exposição a pequenas quantidades de luz solar. Um estudo realizado em Boston, Massachusetts, demonstrou que a exposição do corpo em trajes de banho a uma dose eritematosa mínima de luz solar é equivalente a uma injeção de aproximadamente 10.000 UI de vitamina D. Entretanto, uma exposição mais limitada, como somente nas mãos, braços e face, necessitará de uma exposição duas a três vezes por semana a uma dose de um terço a metade da dose eritematosa mínima.

Existe uma preocupação adicional de que o uso de filtros solares pode, na realidade, aumentar o risco de desenvolvimento de melanoma, mas uma análise de 14 estudos publicados até hoje não confirma um risco aumentado de desenvolvimento de melanoma após o uso de filtros solares. Existe uma preocupação de que indivíduos de pele clara irão aumentar sua exposição solar devido a um falso senso de segurança com o uso de filtros solares. Isto é um problema se o filtro solar utilizado tem um alto FPS, mas lhe falta cobertura adequada contra UVA. Estatisticamente, adolescentes norte-americanos ainda têm uma ou mais queimaduras solares no verão e muitos adolescentes relatam ter utilizado filtros solares com FPS 15 ou maior antes de terem tido sua queimadura solar mais grave no verão. Esses tipos de estudos não demonstram se os adolescentes teriam queimaduras solares sem o uso de filtros solares, e se eles realmente diminuiriam o comportamento de risco se não tivessem o auxílio de um agente fotoprotetor.

Assim, o debate sobre os efeitos adversos indiretos continuará por algum tempo.

Efeitos adversos específicos a componentes

Ácido para-aminobenzóico

O PABA é um dos agentes fotoprotetores mais antigos empregados nos Estados Unidos. Efeitos colaterais incluem irritação de contato com ardência e queimação, normalmente relacionados com a base alcoólica. Nos anos de 1980, ele era a causa mais comum de alergia a filtros solares, mas as reações ao PABA têm diminuído devido ao declínio na sua utilização.

Amil dimetil PABA e octil dimetil PABA

Padimato A e Padimato O foram introduzidos como substitutos do PABA para reduzir o número de reações vistas com o PABA. Uma grande proporção de pacientes utilizando o Padimato A ainda apresentou queimação, prurido e eritema após exposição solar, e ele foi retirado do mercado. O Padimato O é um líquido viscoso que tende a permanecer no estrato córneo, com baixa penetração. Tem poder muito baixo de sensibilização.

Benzofenonas

Benzofenonas têm um grupo carbonil fotorreativo. Elas respondem à radiação UVA por ressonância deslocadora de elétrons e podem se tornar um potente alérgeno e sensibilizante fotoalérgico reativo ao UV. A incidência de reações alérgicas a oxibenzona, confirmadas por teste de contato, é de 12%. Benzofenonas são utilizadas em cosméticos, e até mesmo em produtos têxteis, plásticos, tintas, polidores e outros produtos. Assim, pacientes sensíveis à benzofenona podem encontrar diversas exposições ambientais e desafios.

Cinamatos

Cinamatos são filtros solares populares para UVB e raramente provocam sensibilização fotoalérgica. Eles foram implicados em reações alérgicas; entretanto, podem reagir cruzadamente com muitos compostos relacionados, incluindo bálsamo-do-peru, folhas de coca, óleo de canela, ácido cinâmico e aldeído cinâmico. Os derivados de canela são encontrados em cosméticos, fragrâncias, condimentos e produtos, como o tabaco, pasta de dentes, vermute e colas.

Dibenzolimetanos

Avoenzona (Parsol 1789) é um composto butil dibenzolimetano que, como outros dibenzolimetanos, demonstra fotolabilidade. Ele não é sensibilizante em concentrações abaixo de 3%, mas formulações mais potentes provocaram reações irritantes e alérgicas. Eusolex 8020 (disponível na Europa) é o alérgeno mais potente e muitas reações a avobenzona foram rastreadas através de uma sensibilização inicial ao Eusolex 8020. Um derivado da cânfora, Eusolex 6300,

também disponível na Europa, causou diversas reações alérgicas e pode reagir cruzadamente com o Eusolex 8020.

Salicilatos e antranilatos

Salicilatos e antranilatos são absorventes fracos de UVB e ambos são utilizados em altas concentrações. Apesar disto, eles foram implicados em pouquíssimas reações alérgicas.

Fotoprotetores físicos

Os agentes físicos, como o óxido de zinco e o dióxido de titânio, têm uma segurança incomparável. São compostos inertes e não foram implicados em sensibilização alérgica.

Novas Pesquisas

Com certeza existe uma necessidade de filtros solares eficazes com baixas densidades de aplicação para mimetizar o que é freqüentemente aplicado pelo público no “uso normal”, talvez entre 0,025–0,5 mg/cm². Outra área de melhora é na base ou no veículo para que uma melhor propriedade de fluidificação minimizasse aplicações irregulares e permitisse maior duração mantendo o aspecto cosmético. Filtros solares que são capazes de conferir uma aparência “bronzeadas” podem ter seu papel, especialmente para adolescentes, o que poderia incentivar seu uso.

Quanto mais se sabe acerca da contribuição do UVA para o fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese, mais fica claro que existe uma necessidade de uma quantificação precisa e padronização da rotulação do fator de proteção para UVA (Tabela 20.5).

A pesquisa mais promissora, entretanto, está no uso de compostos que tenham propriedades sinérgicas com o filtro solar. Mais notadamente, a adição de antioxidantes poderia potencialmente limitar o dano dos fótons de UV e ajudar na reparação de alguns danos genéticos induzidos pelos fótons de UV que conseguiram penetrar na pele. Foi demonstrado que a vitamina C protege modestamente contra os danos produzidos por UVB e a resposta fototóxica induzida por UVA. Quando combinada com vitamina E, pode haver uma proteção maior contra a agressão celular. Foi relatado que o betacaroteno pode ser de grande valor no tratamento da protoporfiria eritropoiética e

pode ser capaz de inibir a carcinogênese promovida pelo UV. Compostos de selênio, quando aplicado topicamente em concentrações menores de 0,05%, reduzem o dano causado na pele pelo UV, fato avaliado pela menor inflamação, menor pigmentação e retardamento de surgimento de câncer de pele. Quelatos, como a orto-fenantrolina, ácido edético e dipiridilamina, ligam-se a metais, como o ferro, limitando suas interações com outros materiais e protegendo contra dano celular de radicais livres de oxigênio. Aplicação tópica de quelato previamente à exposição UV é relatada como causadora de redução ou retardo das rugas cutâneas visíveis, juntamente com formação de tumor, causados pela exposição UV.

É importante lembrar que, até a presente data, inovações em filtros solares tiveram pouco efeito direto nas taxas de incidência de tumores induzidos pelo sol, como o carcinoma basocelular e melanoma. Isto pode ocorrer devido ao uso adicional de cabines de bronzeamento e outros comportamentos de busca do sol, e outras atitudes corriqueiras visando a exposição solar e a aparência constante de uma pele "bronzeadas". Existem estudos em modelos animais e seres humanos que mostram que o uso de filtros solares com alto FPS reduz o número de novas ceratoses actínicas e leva à redução de carcinomas de células escamosas recorrentes.

Quando utilizado adequadamente, e associados a outras medidas que ajudem a diminuir a exposição UV, como mudanças de comportamento e o uso de roupas, filtros solares podem ser um instrumento muito importante.

Leituras Sugeridas

Albert MR, Ostheimer KG 2003 The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: Part 3. *Journal of the American Academy of Dermatology* 49: 1096-1106

Al Mahroos MA, Yaar M, Phillips TJ, et al 2002 Effect of sunscreen application on UV-induced thymine dimers. *Archives of Dermatology* 138:1480-1485

Bastuji-Garin S, Diepgen T 2002 Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *British Journal of Dermatology* 146(Suppl 1):24-30

Bissonnette R, Allas S, Moyal D, et al 2000 Comparison of UVA protection afforded by high sun protection factor sunscreens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 43:1036-1038

Darlington S, Williams G, Neale R, et al 2003 A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Archives of Dermatology* 139:451-455

Diffey BL 1996 Sunscreens, suntans, and skin cancer: people do not apply enough sunscreen for protection. *British Journal of Dermatology* 313:942

Diffey BL 2001 Sunscreen isn't enough. *Journal of Photochemistry and Photobiology B* 64(2-3):105-108

Diffey BL 2001 Sunscreens and UVA protection: a major issue of minor importance. *Photochemistry and Photobiology* 74:61-63

Diffey BL 2001 When should sunscreen be reapplied? *Journal of the American Academy of Dermatology* 45:882-885

Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen K, Thompson S 1993 The frequency of reactions to sunscreens: results of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreens in Australia. *British Journal of Dermatology* 128:512-518

Green A, Williams G, Neale R, et al 1999 Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 354:723-729

Hawk JL 2003 Cutaneous photoprotection. *Archives of Dermatology* 139:527-530

Lim HW, Naylor M, Honigsmann H, et al 2000 American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens: summary and recommendations. *Journal of the American Academy of Dermatology* 44:505-508

Meves A, Repacholi MH, Kehfuess EA 2003 Promoting safe and effective sun protection strategies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 49:1203-1204

Mitchnick MA, Fairhurst D, Pinnell SR 1999 Microfine zinc oxide (Z-cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent. *Journal of the American Academy of Dermatology* 40: 85-90

Moloney F, Collins S, Murphy G 2002 Sunscreens safety, efficacy and appropriate use. *American Journal of Clinical Dermatology* 3:185-191

Naylor M, Boyd A, Smith D, Cameron GS, Hubbard D, Neldner K 1995 High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Archives of Dermatology* 131:170-175

Osborne J, Hutchinson P 2002 Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *British Journal of Dermatology* 147:197-213

Schneider J 2002 The teaspoon rule of applying sunscreen. *Archives of Dermatology* 138:838-839

Szczurko C, Domp Martin A, Michel M, Moreau A, Leroy D 1994 Photocontact allergy to oxybenzone: ten years of experience. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* 10:144-147

US Food and Drug Administration 2003 Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Cosmetics and Colors Fact Sheet. Sunscreens, tanning products, and sun safety

US Food and Drug Administration, HHS 1999 Sunscreen drug products for over-the-counter human use; final monograph. *Federal Register* 64(98)

COSMECÊUTICOS E DERMATITE DE CONTATO

Christen M. Mowad



Introdução

Cosméticos estão por toda a parte há séculos. Cosméticos são definidos pelo *Food, Drug and Cosmetic Act* como “artigos projetados para serem esfregados, passados, borrifados ou introduzidos, ou também aplicados no corpo humano ou qualquer parte deste para limpar, embelezar, promover atrativos, ou alterar a aparência” e não devem alterar a estrutura ou função da pele. Drogas são definidas como “artigos projetados para uso no diagnóstico, cura, abrandamento, tratamento ou prevenção de doença no homem”. Cosmecêuticos são produtos cosméticos que contêm componentes bioativos com a intenção de ter um efeito benéfico fisiológico. Não há definição legal para os cosmecêuticos. Cosmecêuticos se encontram em algum lugar entre os cosméticos e as drogas. Entretanto, até mesmo a água pode ser classificada como um cosmecêutico, devido aos seus efeitos de hidratação do estrato córneo.

Infelizmente, algumas vezes os produtos cosmecêuticos destinados a melhorar a beleza podem levar a dermatites, que podem ser feias, desconfortáveis, irritantes e perplexas tanto para o paciente quanto para o médico. Dermatite de contato é uma dessas reações adversas e pode ser tanto de natureza irritante quanto alérgica, com a primeira sendo a mais comum. Dermatite de contato alérgica a cosméticos, produtos de cuidado pessoal, maquiagem, sabonetes para o corpo, hidratantes, cremes, produtos para o cuidado de unhas, lábios e cabelos e os dispositivos (*i. e.*, esponjas, aplicadores) usados para aplicá-los pode resultar em dermatite clínica. Esses relatos são bem documentados na literatura e podem aparecer clini-

camente como uma reação bem delimitada no local de aplicação do produto. Entretanto, a dermatite pode ser em outro local de onde o produto é aplicado, pela transferência para áreas mais sensíveis como a face ou pálpebras. Relatos de dermatite de contato alérgica a cosmecêuticos não são freqüentemente relatadas na literatura com seria esperado pelo seu uso disseminado. Isto pode se dever em parte à dificuldade da realização de testes com estes produtos e a falta de padronização de alérgenos.

Vitaminas

Dermatites de contato a vitaminas cosmecêuticas, como a vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico) e vitamina E (tocoferol) foram relatadas na literatura. A vitamina A e seus derivados, como o retinol, retinaldeído e retinil palmitato, produzem uma dermatite de contato com secura e irritação da pele. Esta irritação é um efeito adverso indesejado da retinização da face, mas não pode ser evitado se os efeitos regeneradores de colágeno forem desejados. Dermatite de contato por irritante pode às vezes se apresentar de modo idêntico à dermatite de contato alérgica, mas vesiculação e edema da face nunca são uma parte esperada precocemente na retinização da face. Dermatite de contato alérgica a vitamina A é rara, mas pode ser confirmada por testes de contato positivos. O creme que contém vitamina A pode ser considerado “positivo” num teste de contato oclusivo, mas muitas vezes é impossível determinar qual dos muitos componentes da preparação é o culpado. A maioria dos grandes produtores de cosmecêuticos pode

providenciar uma amostra de vitamina A natural, que eles utilizam nas suas formulações para teste de contato com componentes individuais. A pessoa a ser contactada na empresa e o endereço podem ser obtidos no encarte da *Cosmetic Industry On Call* publicado em esforço comum entre a American Contact Dermatitis Society (ACDS) e a Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA). Mais informações, podem ser obtidas no *site* da CTFA em .

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é outra vitamina utilizada topicamente para reverter sinais de envelhecimento. Ela é difícil de ser formulada porque é facilmente oxidada em produtos inativos com a exposição a radiação UV ou oxigênio. Dermatite de contato alérgica a vitamina C tópica é rara, mas pode ocorrer irritação devido aos efeitos do pH baixo do ácido ascórbico na pele. A mesma discussão considerada nos testes de contato oclusivos e componentes para vitamina A também se aplicam à vitamina C.

A vitamina E, parte de uma família de compostos chamados tocoferóis, é uma causa comum tanto de dermatite de contato irritante quanto alérgica. Seu papel como alérgeno de contato é bem documentado, assim a vitamina E representa a vitamina cosmecêutica mais comum que causa dermatite de contato alérgica. Alguns dos relatos foram de reações alérgicas a vitamina E encontrada em uma linha de cosméticos coloridos produzidos na Europa. Parece que o fabricante utilizava vitamina E para fins alimentícios em vez da categoria cosmética de vitamina E, fato que pode ter sido responsável pela dermatite de contato alérgica. Muitos dos relatos ocasionais de alergia a vitamina E parecem se dever a consumidores que abrem as cápsulas para uso oral de vitamina E e esfregam o óleo em cicatrizes ou ferimentos para promover a cura. Apesar de a vitamina E formulada desta maneira ser segura para o consumo humano oral, ela não é destinada à aplicação tópica. A vitamina E de categoria cosmética apropriadamente formulada em um creme hidratante raramente provoca alergia.

Hidroxiácidos

Hidroxiácidos formam um grupo de substâncias químicas, freqüentemente encontrados em produtos cosmecêuticos. Dermatite de contato por irritante alfa hidroxiácidos (AHAs), beta hidroxiácidos (BHAs) e poli-hidroxiácidos (PHAs) é a forma típica da dermatite de contato por irritante primário. O maior tamanho do PHAs reduz sua penetração na pele, o que também diminui a chance de ocorrência de

dermatite de contato por irritante primário. Reações mais irritantes são vistas com os AHAs, na forma de ardência e queimação devido ao baixo pH desses cosmecêuticos, que penetram rapidamente no estrato córneo e atingem terminações nervosas na derme. AHAs que foram parcialmente neutralizados provocam menos dermatite de contato, mas também não produzem grandes efeitos de antienvelhecimento. BHAs, como o ácido salicílico, são solúveis em óleo e não penetram bem no estrato córneo. Por esta razão, a dermatite de contato por irritante é minimizada, mas pode ocorrer ainda em pacientes com comprometimento na função da barreira.

Botânicos

Os botânicos formam uma das maiores categorias de componentes cosmecêuticos hoje no mercado. Dada a pressão para o uso de produtos naturais em nossa sociedade cada vez mais consciente da saúde, os botânicos são freqüentemente vistos pelos consumidores como alternativas seguras com relação a suas contrapartes sintéticas. Como resultado de uma força direcionadora potente da indústria cosmética para produtos naturais, os botânicos são componentes ativos cosmecêuticos comuns. Aditivos botânicos são derivados de várias partes de plantas, incluindo folhas, raiz, frutas, sementes ou flores. A concentração, composição, eficácia e antigenicidade de um determinado extrato de planta podem diferir dependendo de qual parte da planta ele foi obtido. Diferentes antígenos podem estar presentes dependendo da época do ano em que o botânico foi colhido e de como o material da planta foi processado previamente à sua incorporação em um cosmecêutico. Existem poucas revisões sistemáticas sobre o tema dermatite de contato e botânicos. Embora existam muitos casos de dermatite de contato a botânicos e óleos essenciais na literatura, a maioria dos casos de reações alérgicas que foram documentadas é de relatos de casos individuais. Com o crescente uso de botânicos no âmbito de cosméticos e cosmecêuticos, mais reações a esses extratos são esperadas. Esta seção não fará uma revisão de todos os casos de reações alérgicas a botânicos, mas servirá para ressaltar alguns dos mais comuns botânicos implicados.

Aloe é um extrato botânico comumente utilizado por suas propriedades calmantes em feridas, queimaduras e pele irritada (Fig. 21.1). Ela é uma mucilagem que contém milhares de entidades químicas individuais. Isto torna impossível a determinação exata do alérgeno. Todavia, relatos de casos de dermatite

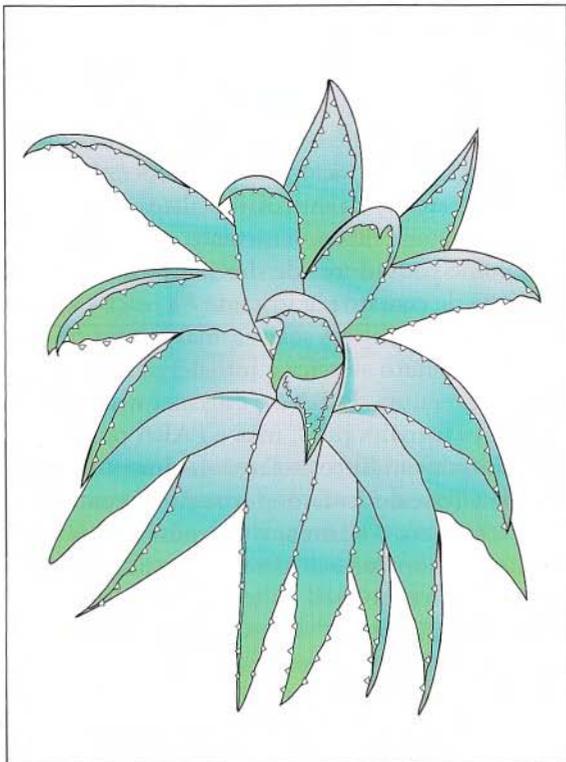


Fig. 21.1 A mucilagem *aloe vera* é uma possível causadora de dermatite de contato alérgica

de contato alérgica são encontrados na literatura. Pacientes que tiveram suspeita de dermatite de contato alérgica a *aloe* devem aprender a ler os rótulos com os componentes e evitar produtos contendo este extrato botânico. Não é difícil de evitar cosmecêuticos contendo *aloe*.

Ginkgo biloba é outro extrato botânico comum utilizado principalmente por seus efeitos antiinflamatórios. Não existem relatos documentados na literatura de dermatite de contato alérgica a este botânico.

Óleo de *melaleuca* ou óleo de melaleuca é derivado do arbusto Cheel na Austrália (Fig. 21.2). Ele ganhou grande popularidade em uma variedade de xampus e produtos de tratamento de salão destinados a minimizar a caspa ou dermatite seborréica. Óleo de melaleuca pode causar dermatite de contato alérgica e em um estudo foi apontado como o extrato botânico mais alergênico. O componente do óleo que deve ser o causador da maioria das reações alérgicas é o *d*-limoneno; entretanto nem todos os pacientes que têm reação ao óleo de *melaleuca*, têm reação ao *d*-limoneno.

Curcumina é um antioxidante derivado da raiz de gengibre-dourado. Curcumina é um aditivo comum

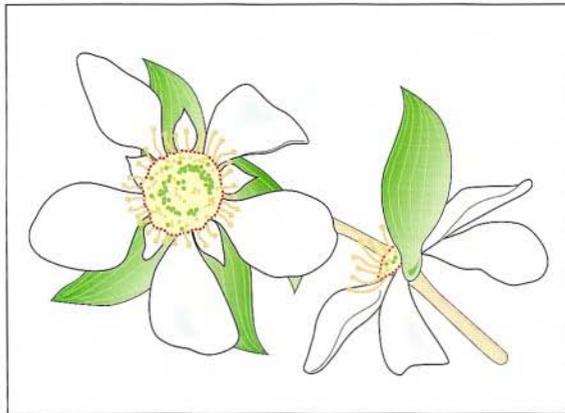


Fig. 21.2 Xampus homeopáticos para caspa podem ser uma fonte de exposição ao óleo de melaleuca

na comida do Oriente Médio e Índia como um tempero forte. Ela é utilizada nessas culturas antes da existência de refrigeração, quando era utilizada como conservante de alimentos. Ela é utilizada em alguns cosmecêuticos para prevenir que o produto perca a cor ou oxide nas prateleiras das lojas. Muitos dos hidratantes cosmecêuticos de marcas de prestígio contêm curcumina para prevenir a degradação de cerâmidas adicionadas para a melhora da barreira cutânea. Curcumina é um irritante cutâneo e pode causar ardência, queimação e prurido em pacientes com dermatite atópica ou outros defeitos na barreira. Existem também raros relatos de dermatites de contato alérgica resultantes de contato tóxico com a curcumina.

Hamamélis vem sendo utilizada como um adstringente cosmecêutico, agente para acne e vasoconstritor. É causa de dermatite de contato alérgica. Correntemente, é um aditivo comum a cremes cosmecêuticos para olhos destinados a minimizar inchaço e bolsas sob os olhos. Alergia a hamamélis deve ser suspeitada em pacientes com edema periorbital que iniciaram o uso de novo cosmecêutico para a área dos olhos.

A família Compositae inclui um grupo de plantas que tem capacidade de sensibilização. *Arnica montana* é uma importante planta medicinal, que já foi relatada como causadora de dermatite de contato alérgica (Fig. 21.3). Selecionando pacientes com *mix* de sesquiterpeno lactona, encontrado nos adesivos de testes de contato cutâneos tradicionais, pode-se perder algumas dessas reações e, portanto, o teste com a planta ou com outros constituintes químicos da planta é recomendado. Camomila, outro membro da família Compositae, é também causa de dermatite de contato alérgica (Fig. 21.4). Isto é interessante devi-



Fig. 21.3 *Arnica montana* é uma planta medicinal capaz de causar dermatite de contato alérgica

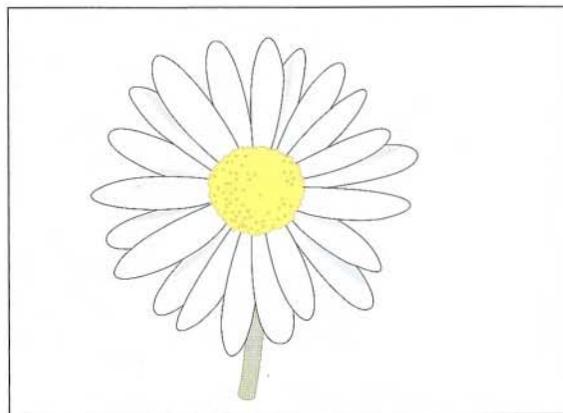


Fig. 21.4 Bisabolol é um extrato de camomila encontrado em produtos para pele sensível e podem ser uma causa rara de dermatite de contato alérgica

do ao fato de que o extrato de camomila, conhecido como bisabolol, é utilizado como antiinflamatório em hidratantes cosmecêuticos. Entretanto, equinácea e cravo-de-defunto são dois membros dessa família que não foram relatados como causadores de dermatite de contato alérgica. Isto indica que devem existir diferenças sutis em cada um desses extratos de plantas, responsáveis pela presença ou ausência do alérgeno causador da dermatite.

Filtros Solares

Nossa atenção agora se volta para outra categoria comum de cosmecêuticos que pode causar dermatite

de contato, conhecida como filtros solares. Filtros solares são adicionados a produtos cosméticos e cosmecêuticos e são a causa de dermatite de contato por irritante, dermatite de contato alérgica e dermatite de contato fotoalérgica. Existem diversas classes de filtros solares incluindo ácido para-aminobenzoico (PABA) e seus ésteres, cinamatos, salicilatos, benzofenonas, antranilatos e dibenzoilmetanos, que foram relacionados como causadores de dermatite de contato. Dermatite de contato por irritante é a reação adversa mais comum aos filtros solares, mas relatos de dermatite de contato alérgica e fotoalérgica estão presentes na literatura. PABA é o causador mais comum de reações fotoalérgicas, mas o PABA puro não é mais utilizado em filtros solares atualmente comercializados. Teste de contato e fototeste de contato são necessários para confirmar o diagnóstico em casos suspeitos de dermatite de contato alérgica a componentes de filtros solares. Filtros solares podem ser considerados “positivos” no teste de contato. Porém, a maioria dos filtros solares contém um “coquetel” de componentes ativos para promover um amplo espectro de proteção solar. O melhor é entrar em contato com o fabricante do filtro solar através do encarte da *Cosmetic Industry On Call*, como discutido, para obter as matérias-primas individualizadas dos ativos do filtro solar para o teste de contato.

Fragrâncias

Muitos produtos cosmecêuticos contêm fragrâncias e uma reação alérgica ou irritante pode ocorrer devido ao componente da fragrância. Fragrâncias são a causa mais comum de dermatite de contato alérgica a cosméticos. Teste de contato para fragrâncias é realizado por um *mix* de fragrâncias que contém os componentes de fragrâncias individuais listados no Quadro 21.1.

Vários autores têm sugerido a adição de outros óleos essenciais ao *mix* de fragrâncias atualmente utilizados, como sândalo, narciso, jasmim e ylang ylang para melhorar a detecção de alergia a fragrâncias. Se o teste para o *mix* de fragrâncias e para essas outras substâncias químicas é negativo e ainda se suspeita de uma alergia a fragrância, um teste de contato a outras fragrâncias em uma série mais ampla deve ser considerado.

Infelizmente, a rotulagem dos produtos pode ser enganosa já que nenhuma informação específica sobre os componentes da fragrância é normalmente incluída nos produtos cosmecêuticos produzidos para venda nos Estados Unidos. Os rótulos dos produtos

QUADRO 21.1

Componentes do *mix* de fragrâncias

- Álcool cinâmico
- Aldeído cinâmico
- Hidroxicitronela
- Isoeugenol
- Eugenol
- *Oakmoss* absoluto
- Álcool amilcinâmico
- Geraniol

Nota: Cada um desses componentes de fragrância é apresentado em uma concentração de 1% em petrolatum.

simplesmente incluem “fragrância” na exposição dos componentes. Mesmo que o teste de contato permita a identificação do alérgeno da fragrância específico, o rótulo normalmente não lista os componentes individuais da fragrância. Isto torna difícil o tratamento dos pacientes com alergia a fragrâncias.

Para complicar ainda mais os fatos, existem várias fragrâncias químicas, como o álcool benzil, bezaldeído e brasilato de etileno, que podem ter outras funções além de serem componentes de fragrâncias. Esses compostos químicos podem ainda ser utilizados em produtos rotulados como “sem fragrância” se estiverem promovendo outras funções nos cosmecêuticos que não a de fragrâncias. Este é geralmente o caso de extratos botânicos, que não são freqüentemente incluídos nos componentes de fragrâncias porque são utilizados por suas propriedades medicinais e não por sua capacidade de conferir fragrância. Pacientes que são alérgicos a fragrâncias devem também ser instruídos a evitar preparações botânicas. É recomendado evitar inicialmente todas as fragrâncias por pelo menos 4–6 semanas, e então, se for necessário ou desejado, a introdução de um produto com fragrância, de cada vez, pode ser iniciada. Cada produto deve ser utilizado por aproximadamente duas semanas antes da introdução de outra fragrância ou produto com fragrância. Os médicos devem orientar os pacientes quanto ao fato de que sem perfume não significa que não há fragrância, somente que ela não pode ser sentida. Muitas vezes, produtos sem perfume contêm fragrâncias mascaradas destinadas a mascarar o odor químico da formulação.

Conservantes

Conservantes utilizados para prevenir o crescimento bacteriano e a oxidação em produtos cosmecêuticos são a segunda causa mais comum de dermatite de contato alérgica. São encontrados em todos os produ-

tos cosmecêuticos. Formaldeído, liberadores de formaldeído, como o quatérnio-15, DMDM hidantoína, diazolidinil uréia e imidazolidinil uréia, são os alérgenos mais comuns. Quatérnio-15 é o conservante causador de dermatite de contato alérgica mais encontrado em cosmecêuticos.

Os parabenos são conservantes cosmecêuticos amplamente utilizados e são considerados muito seguros. Os parabenos mais comuns são etil, butil, metil, propil e isobutil parabeno. Embora esta seja uma classe geralmente bem tolerada de conservantes, existem relatos isolados de dermatite de contato alérgica a parabenos. Entretanto, devido ao uso disseminado desses conservantes, a taxa de sensibilidade é baixa. Assim, pacientes com suspeita de alergia a conservantes devem ser orientados a selecionar cosmecêuticos que utilizem parabenos como conservante.

Metilcloroisotiazolinona (MCI/MI, Kathon CG, Euxil K 100) é outro conservante utilizado em preparações cosméticas, que pode causar dermatite de contato alérgica. A taxa de sensibilidade é determinada pela North American Contact Dermatitis Group é de 2,9%. Dermatite de contato alérgica a esta substância química foi inicialmente relatada na Europa, onde foi primeiramente introduzida. Porém, com o aumento do uso nos Estados Unidos, foram feitos relatos de alergia a essa substância química. Atualmente, metilcloroisotiazolinona é utilizada sobretudo em produtos com enxágüe, como xampus para cabelos e condicionadores, nos quais o tempo reduzido de contato minimiza a chance de reação alérgica. Entretanto, existe uma variedade de hidratantes para pele sensível que contêm este ingrediente, o que pode ser problemático.

Teste de Contato

O padrão-ouro para o diagnóstico de dermatite de contato alérgica a qualquer produto, incluindo cosmecêuticos, é o teste de contato. Este é um procedimento ambulatorial simples que pode ser muito útil em determinar a causa da dermatite do paciente (Fig. 21.5). Obviamente, outras causas para a reação do paciente devem ser consideradas, incluindo dermatite de contato por irritante, urticária de contato, erupções acneiformes, rosácea, dermatite seborréica, dermatite atópica, dermatite perioral e outras doenças cutâneas. Entretanto, no paciente que não responde aos métodos tradicionais de tratamento, ou que tem uma dermatite persistente ou localizada, ou uma dermatite que surge após a descontinuação de um regime de tratamento, o diagnóstico de dermatite de contato alérgica deve ser considerado e o teste de contato deve ser realizado. É importante notar

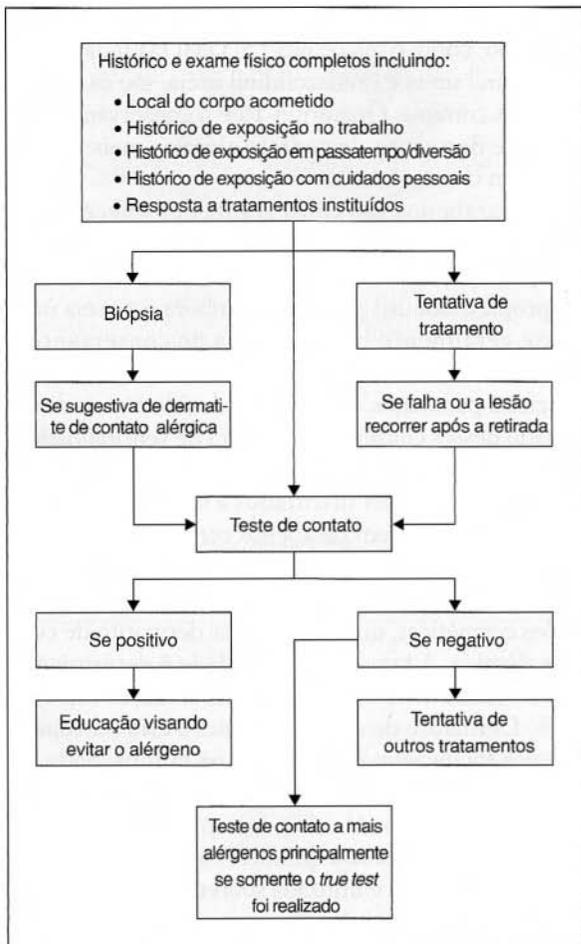


Fig. 21.5 Diagrama da técnica do teste de contato

que a maioria dos pacientes, e até mesmo especialistas experientes no campo da dermatite de contato alérgica, é incapaz de identificar de maneira confiável e consistente o alérgeno responsável antes do teste de contato, baseando-se apenas no histórico e no exame físico.

O procedimento do teste de contato requer interesse e alguma suspeita do médico, assim como uma bateria de alérgenos no consultório. Primeiramente, o médico deve colher um histórico completo, detalhando os produtos utilizados pelo paciente, incluindo maquiagem, hidratantes, produtos naturais que o paciente possa estar utilizando, assim como os métodos de aplicação e de remoção desses produtos. Produtos naturais utilizados pelos pacientes são frequentemente omitidos no histórico. Os pacientes frequentemente supõem falsamente que algo natural não pode ser a causa do seu problema. Eles devem ser

lembrados que a trepadeira venenosa é natural e causa importantes problemas na pele de muitas pessoas.

Uma vez que os alérgenos a serem testados foram escolhidos, uma enfermeira no consultório, que deve ter sido treinada para a aplicação do teste de contato, aplica os adesivos do teste. Isto inclui a aplicação dos alérgenos no tronco superior e a sua fixação no local. Os alérgenos aplicados podem ser obtidos de diversos fabricantes incluindo Allerderm (produtores do TRUE Test, Petaluma, CA, Estados Unidos), Chemotechnique Diagnostics (Malmo, Suécia) e Trolab/Pharmascience (Canadá). O TRUE Test é um teste razoável para iniciar os testes de contato, porém estudos mostraram que baterias expandidas de alérgenos são mais úteis para identificação da alérgeno causador no paciente que sofre de dermatite de contato alérgica. Além disso, considerando o diagnóstico de dermatite de contato alérgica, o teste expandido é freqüentemente útil, sobretudo se o TRUE Test não é esclarecedor. Se a bateria de testes expandida não estiver disponível, indicar o paciente para um centro especializado em teste de contato pode ser necessário se a suspeita de dermatite de contato alérgica permanecer. Geralmente, é possível obter os alérgenos específicos, requerendo-os através do contato com os fabricantes, listados no encarte da *Cosmetic Industry On Call*. A maioria dos fabricantes também fornece informação de como formular e aplicar os adesivos dos testes de contato, assim como também fornece o Material Safety Data Sheets (MSDS) para informação química específica sobre a substância.

Os adesivos iniciais devem ser mantidos no local e mantidos secos por 48 horas. Os adesivos são então removidos, e um mapa de alérgenos deve ser desenhado no dorso. O paciente deve retornar para uma segunda leitura entre 96 horas e uma semana após, para avaliar a ocorrência de reações tardias, que são bem documentadas na literatura. Se uma segunda leitura não é realizada, várias reações alérgicas podem ser perdidas (Quadro 21.2).

QUADRO 21.2

Respostas na leitura do teste de contato

1/-	+ eritema macular somente
+	= reação fraca (sem vesículas); eritema, infiltração, possivelmente pápulas
++	= reação forte (edematosa ou vesiculosa)
+++	= reação extrema (extensa, bolhosa ou ulcerada)
IRR	= aparência morfológica de irritação
-	= reação negativa
NT	= não-testado

Como muitos cosmecêuticos são relativamente novos e alérgenos-padrão não estão disponíveis, testar o próprio produto pode ser útil. Se o produto for destinado a ser deixado no local, ele pode ser testado desta maneira. Entretanto, se o produto deve ser enxaguado, projetado para ser diluído com água, o produto deve ser diluído antes da sua aplicação para evitar reações irritantes. Existem manuais disponíveis para ajudar a determinar as diluições apropriadas para cada produto. Devem ser feitos controles quando se utilizam os produtos do paciente para teste. O padrão de controle negativo geralmente utilizado é o petrolatum. Pode também ter valor incluir um agente irritante positivo, como o lauril sulfato de sódio, se uma reação irritante é suspeitada, para fins de comparação.

Se uma reação alérgica é identificada, o paciente deve ser instruído a evitar o alérgeno e a ler os rótulos. A dermatite pode levar de 6–8 semanas para se resol-

ver apesar do afastamento e os pacientes devem ser tranqüilizados durante este período. Um banco de dados chamado *Contact Allergen Replacement Database* está disponível para membros da American Contact Dermatitis Society, através da página da Internet (www.contactderm.org) e pode ser muito útil para identificação de produtos livres dos alérgenos conhecidos dos pacientes. O médico digita as substâncias químicas que foram positivas nos testes do paciente e o banco de dados fornece uma lista de produtos livres dessas substâncias químicas. O banco de dados é extenso, mas é limitado aos produtos introduzidos no banco de dados. Ele é atualizado anualmente. Ele pode ser útil na identificação de produtos que o paciente possa utilizar e é um recurso útil para os pacientes.

Cosmecêuticos são uma arena popular crescente no mercado de cuidados com a pele. Mesmo esses produtos, muitos contendo componentes naturais destinados

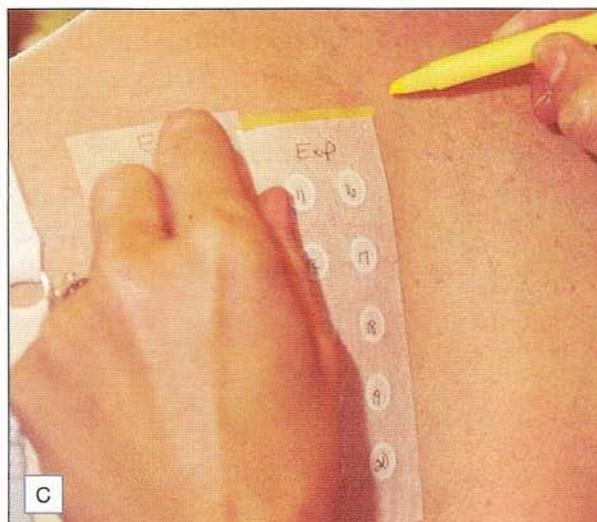
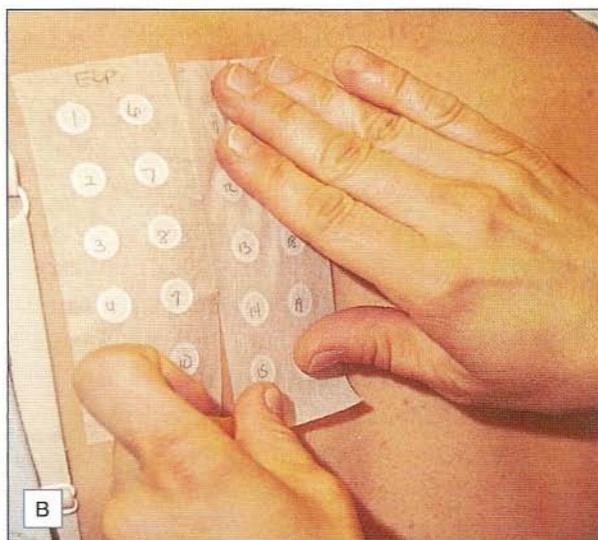
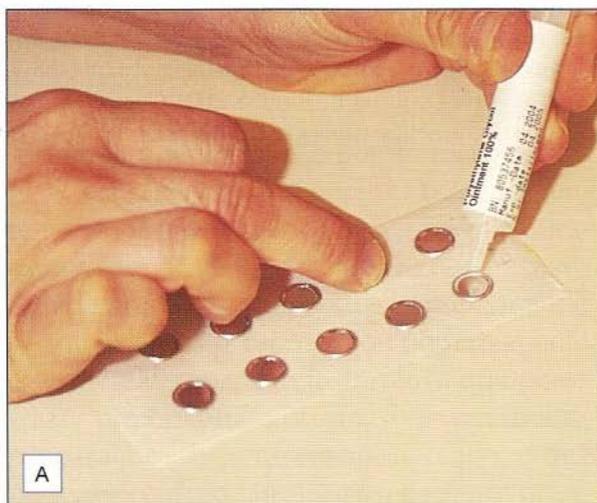


Fig. 21.6 Teste de contato. (A) O alérgeno é colocado em compartimentos de metal Finn. (B) Alérgenos numerados são colocados no tronco superior. (C) Marcas de orientação são colocadas para identificação do alérgeno antes da remoção. (D) Teste de contato positivo é demonstrado na localização D17

ao embelezamento, podem causar dermatite de contato alérgica ou por irritante. Dermatites de contato a esses produtos foram relatadas, embora não com muita frequência. À medida que mais pessoas utilizam cosmecêuticos, um número maior de reações adversas é esperado. Felizmente, a indústria de cosméticos é ágil em identificar os problemas e reformular os produtos para minimizar as dificuldades do consumidor. Contudo, a possibilidade de dermatite de contato alérgica deve ser considerada. O teste de contato é uma ferramenta importante para identificar e confirmar a possível causa de uma reação adversa a um cosmecêutico (Fig. 21.6).

Leituras Sugeridas

- Bazzano C, De Angeles S, Kleist G, Maedo N 1996 Allergic contact dermatitis from topical vitamins A and E. *Contact Dermatitis* 35:261–262
- De Groot AC 1994 *Patch testing*, 2nd edn. Elsevier, New York
- De Groot AC 1998 Fatal attractiveness: the shady side of cosmetics. *Clinics in Dermatology* 16:167–179

- Frosch PJ, Johansen JD, Menne T, Pirker C, Rastogi SC, Andersen KE 2002 Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. *Contact Dermatitis* 47:279–287
- Kiken D, Cohen D 2002 Contact dermatitis to botanical extracts. *American Journal of Contact Dermatitis* 13:148–152
- Kim B, Lee Y, Kang K 2003 The mechanism of retinal-induced irritation and its application to anti-irritant development. *Toxicology Letters* 146:65–73
- Mowad C 2001 Patch testing for cosmetic allergens. *Atlas of Office Procedures* 4:551–563
- Paulsen E 2002 Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* 47:189–198
- Scheinman P 2001 Exposing covert fragrance chemicals. *American Journal of Contact Dermatitis* 12:225–228
- Scheman A 2000 Adverse reactions to cosmetic ingredients. *Dermatologic Clinics* 18:685–698
- Thomson K, Wilkinson S 2000 Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 142:84–88
- Wolf R, Wolf D, Tuzun B, Tuzun Y 2001 Contact dermatitis to cosmetics. *Clinics in Dermatology* 19:502–515

A APLICAÇÃO DE COSMECÊUTICOS NA PRÁTICA DERMATOLÓGICA



Esta seção do volume é destinada a integrar os conceitos cosmecêuticos discutidos nos capítulos anteriores aos tratamentos auxiliares que podem ser utilizados por dermatologistas para recomendar componentes possivelmente úteis aos pacientes. Os pacientes irão questionar sobre as tecnologias que não necessitam de prescrição que podem complementar os tratamentos prescritos, ou podem apenas querer selecionar um hidratante que possa trazer um benefício ótimo. Existem muitas preparações disponíveis no mercado, o que pode ser confuso tanto para o paciente quanto para o dermatologista.

Existem muitas condições dermatológicas que podem responder a cosmecêuticos apresentados neste texto: rugas e linhas de expressão, eritema facial, pele despigmentada, pele oleosa, pele seca e acne. Ativos cosmecêuticos podem ser benéficos quando utilizados em limpadores, tônicos e hidra-

tantes. Na maioria dos casos, eles não substituem o tratamento prescrito, mas podem ser de grande utilidade na fase de manutenção do tratamento da doença para condições como pele despigmentada e acne. Outras condições, como pele oleosa, não possuem tratamentos prescritos a longo prazo seguros e eficazes para o paciente comum, fazendo dos cosmecêuticos a única opção de tratamento. O eritema facial, além daquele induzido por doenças, como a rosácea, permanece um enigma terapêutico. Nesta, os cosmecêuticos representam um importante adjuvante para redução da inflamação induzida pelo uso de produtos de higiene comuns. Ativos cosmecêuticos podem também promover a melhora da barreira em pacientes com pele seca, em que a compensação dos fatores ambientais e o ajuste do biofilme cutâneo podem ser necessários para manter uma aparência ótima.

RUGAS E LINHAS DE EXPRESSÃO

Zoe Diana Draelos



Este capítulo trata daqueles componentes que são comercializados com o propósito de melhorar linhas de expressão e rugas. Eles foram divididos em diversas categorias baseadas em sua função: antioxidantes botânicos, vitaminas antioxidantes e reguladores celulares (Tabelas 22.1, 22.2, 22.3). Estes componentes representam os cosmeceúticos mais populares encontrados em hidratantes destinados a minimizar linhas de expressão e rugas. É importante lembrar que

os efeitos dos componentes dos hidratantes não podem ser separados, na maioria dos casos, daqueles dos ativos cosmeceúticos. Entretanto, hidratantes são os cosmeceúticos mais comuns disponíveis para o tratamento de rugas.

Existem dois tipos principais de rugas que caracterizam a face envelhecida: rugas estáticas e rugas de expressão. Hidratantes são eficazes apenas para rugas estáticas. Apesar de existirem alguns aditivos dos hi-

TABELA 22.1
Antioxidantes botânicos

Cosmeceúticos	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Soja	Antioxidante do flavonóide com efeito estrogênico, genisteína e daidazeína	Melhora a espessura da pele
Curcumina	Antioxidante do polifenol com tetrahidrocurcumina, usado como conservante natural	Possível sensação de queimação leve com a aplicação
Chá-verde	Antioxidante do polifenol com epigallocatequina	Deve ser utilizado em infusão fresca ou estabilizado com BHT, já que é oxidado rapidamente em cor marrom, útil como fotoprotetor
Silimarina	Antioxidante do flavonóide com silibina, silidianina e silicristina	Pode ser útil topicamente em indivíduos fotossensíveis
Picnogenol	Antioxidante do fenol e ácido fenólico	Útil para complementar os efeitos antioxidantes das vitaminas C e E
Luteína e licopeno	Antioxidante do carotenóide	Melhor se consumido oralmente em tomates maduros recém-colhidos
Ácido rosmarínico	Antioxidante do polifenol	Encontrado em altas concentrações em folhas frescas de alecrim
Hipericina (erva-de-são-joão)	Antioxidante do polifenol	Não deve ser consumido oralmente em grandes quantidades
Ácido elágico (romã)	Antioxidante do polifenol	Comercializado como um potente antioxidante para uso tópico e oral

TABELA 22.2

Vitaminas antioxidantes

Cosmecêutico	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Vitamina E	Forma antioxidante primária ativa na pele de alfa tocoferol	Principal substância responsável para prevenção da oxidação dos lipídios da parede celular, penetração tópica ruim
Vitamina C	Ácido-L-ascórbico, peroxidação da forma antioxidante secundária na pele	Regenera a vitamina E para a forma ativa para proteger os lipídios da membrana celular, penetração tópica ruim além da epiderme
Niacinamida	Diminui a glicação da proteína para o funcionamento	Exfoliante não-irritante
Ácido alfa lipóico	Antioxidante	Sintetizado pelo corpo na mitocôndria, não é uma vitamina verdadeira
Ubiquinona	Antioxidante	Sintetizado pelo corpo, não é uma vitamina verdadeira, regenera a vitamina E
Idebenona	Antioxidante	Forma mais nova da ubiquinona com efeitos antioxidantes cutâneos mais fortes
Retinol	Vitamina A	Pode ser irritante em altas concentrações acima de 1%, deve ser estabilizado para ser ativo
Retinil propionato	Éster de vitamina A	Menos irritante que outros retinóides tópicos
Retinil palmitato	Forma de armazenamento de vitamina A	Atividade biológica fraca, usado às vezes como conservante de antioxidante do produto

TABELA 22.3

Reguladores celulares

Cosmecêutico	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Fatores de crescimento de fibroblasto	Meio de cultura de fibroblastos consumidos contendo numerosas substâncias desconhecidas secretadas por fibroblastos, como fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento transformador beta e fatores de crescimento derivado de plaquetas	Aroma incomum conferido ao produto hidratante, não parece promover o crescimento de outras lesões cutâneas
Peptídeos sinalizadores	Pentapeptídeo Pal-KTTKS, fragmento de colágeno I que regula para menos a produção de colágeno	Usado em 4–6 ppm em hidratantes, faltam dados clínicos
Peptídeos neurotransmissores	Hexapeptídeo argirelina, inibe a liberação do neurotransmissor para diminuir o movimento muscular e as rugas	Tentativa de mimetizar os efeitos da toxina botulínica nos músculos, faltam dados clínicos

dratantes que alegam modular a atividade da junção neuromuscular, tais como dimetilaminoetanol (DMAE) e hexapeptídeos, para todos os fins práticos, os hidratantes funcionam para minimizar linhas faciais de expressão devido à desidratação. Estas são as linhas de aparência de toalha de papel, frequentemente presentes no maxilar superior. Linhas de desidratação podem ser melhoradas dentro de 24–48 horas de acordo com alguns apelos de cosmecêuticos que prometem a redução das rugas em um período curto. Linhas finas faciais podem ser acentuadas por corneócitos acumulados, que não podem ser adequa-

damente hidratados. Por isto que alguns dos cosmecêuticos para redução de rugas contêm vitaminas exfoliantes, como a niacinamida, e ácidos fracos, como o ácido láctico ou o ácido lactobiônico.

A pergunta mais importante é se as rugas e as linhas de expressão podem ser reduzidas por mecanismos mais permanentes, já que nem os benefícios da hidratação nem da exfoliação são duradouros. O melhor método para redução de rugas é a restauração do colágeno e das fibras elásticas perdidas, responsáveis pelo afinamento da pele. Existe alguma extrapolação de que os retinóides cosmecêuticos, como o retinol,

retinil propionato e retinil palmitato, podem ter alguns dos benefícios de restauração de colágeno da tretinoína prescrita. Entretanto, esses benefícios não podem ser amplamente discutidos em um âmbito cosmético. Outros métodos para redução de rugas incluem a restauração do osso e gordura subcutânea

que sustenta a pele. Algumas das rugas mais preocupantes da face envelhecida não ocorrem devido a defeitos na hidratação ou perda de colágeno, mas devido à pele que recai sobre uma estrutura menos favorável. Infelizmente, cosmecêuticos não podem fazer nada por este tipo de prega facial.

ERITEMA FACIAL

Zoe Diana Draelos



O eritema facial pode ocorrer devido a uma variedade de causas dermatológicas, incluindo rosácea, *flushing* fisiológico, telangiectasias, eczema, dermatite seborréica, psoríase, dermatite de contato irritativa, etc. Todas estas condições têm em comum a ativação da cascata inflamatória, que resulta em vasodilatação e recrutamento de leucócitos do sangue. O eritema facial é minimizado por cosmecêuticos que funcionam como antiinflamatórios e ativadores da barreira. A Tabela 23.1 lista estes cosmecêuticos que são atualmente utilizados em hidratantes destinados a melhorar o eritema facial. Hoje, não existem bons cosmecêuticos vasoconstritores para atuar no componente vasoativo do eritema facial.

Observa-se que os cosmecêuticos para o eritema facial se dividem em várias categorias. Existem aquelas, como a *aloe vera* e o cacto (*prickley pear*), que podem funcionar como uma mucilagem para criar uma camada protetora sobre a pele, minimizando os efeitos danosos da barreira. Além disso, a *aloe vera* é rica em salicilato de colina, um antiinflamatório bem conhecido presente na aspirina. Esta é a segunda categoria de cosmecêuticos para o eritema facial, os antiinflamatórios naturais. Bisabolol e alantoína também entram nesta categoria como os antiinflamatórios naturais mais utilizados. A terceira categoria inclui as substâncias que diminuem a vermelhidão facial melhorando a barreira da pele. Pantenol, também conhe-

TABELA 23.1

Cosmecêuticos para minimizar o eritema facial

Cosmecêutico	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Cactus (<i>prickley pear</i>)	Mucilagem rica em mucopolissacarídeos forma um filme protetor	Extrato utilizado em hidratantes, geralmente não promovem propriedades de mucilagem
<i>Aloe vera</i>	Mucilagem que contém 99,5% de água e uma mistura de mucopolissacarídeos e salicilato de colina	Componente do salicilato que funciona como antiinflamatório tópico, já que as propriedades de mucilagem são perdidas na maioria das formulações hidratantes
Bisabolol	Extrato de camomila preparado por destilação	Antiinflamatório potente nos hidratantes
Alantoína	Raiz de sînfito ou extraída sinteticamente do ácido úrico	Usado freqüentemente em formulações para pele sensível
Pantenol	Umectante ativador da barreira	Usado para hidratar a pele e prevenir danos à barreira
Óleo de melaleuca	Polifenóis	Pode causar dermatite de contato alérgica
Óleo de prîmula	Polifenóis	Tem a intenção de ser benéfico na dermatite atópica
<i>Ginkgo biloba</i>	Fração de polifenóis	Ginkgolides, bilobalides são antiinflamatórios ativos
Chá-verde	Polifenóis	Epigalocatequina, epigalocatequina-3-galata são antiinflamatórios ativos
<i>Saw palmetto</i>	Polifenóis	Necessita de alta concentração para ser eficaz
Erva-de-são-joão	Polifenóis	Necessita de alta concentração para ser eficaz

1. Seleção dos limpadores**Descrição do produto:**

Limpador líquido suave com detergente sintético com enxágüe excelente. A remoção de qualquer resíduo de sabão é fundamental para prevenir irritação.

Recomendo um produto rotulado como uma espuma de limpeza facial para peles sensíveis.

Componentes cosmecêuticos:

Nenhum em particular, já que o breve tempo de contato durante a limpeza terá pouca influência no eritema facial.

Parâmetro:

Limpador suave para limpar a pele minimizando danos à barreira.

2. Seleção do tônico ou adstringente

Estes são produtos líquidos destinados tanto a remover qualquer resíduo de sabonete, aumentar a remoção de sebo ou promover hidratação suave da pele. Estes produtos evaporam rapidamente da superfície da pele e podem provocar estímulos sensoriais que resultam em *flushing* e vermelhidão. Todos os estímulos sensoriais devem ser evitados em pacientes com eritema facial e tônicos e adstringentes não são recomendados.

3. Seleção do hidratante**Descrição do produto:**

Creme em vez de loção com quantidade mínima de água ou outro produto que evapore da face. Evitar propilenoglicol, ácido glicólico, ácido salicílico, fragrâncias fortes e produtos com extensos coquetéis botânicos. Estes podem provocar ardência facial.

Componentes cosmecêuticos:

Alantoína, bisabolol e pantenol.

Parâmetro:

Alantoína e bisabolol constituem a base de alegação de muitos hidratantes para pele sensível, ingredientes testados eficazes para reduzir a inflamação. Pantenol é um umectante não-viscoso para melhorar a hidratação do estrato córneo e prevenir ou minimizar danos à barreira.

4. Seleção do fotoprotetor**Descrição do produto:**

Fotoprotetores em creme ou loções mais espessas rotulados para pele sensível com FPS 15. Evitar apresentações em gel, produtos resistentes a água e produtos viscosos com FPS alto.

Componente cosmecêutico:

Óxido de zinco ou dióxido de titânio.

Parâmetro:

Fotoprotetores químicos absorvem as radiações UV e as transformam em calor, que pode provocar *flushing* e vasodilatação faciais. Fotoprotetores físicos principalmente refletem as radiações UV prevenindo o fotoenvelhecimento sem um componente sensorial.

5. Seleção do tratamento com hidratantes**Descrição do produto:**

Hidratantes em creme com petrolatum, dimeticona, baixos níveis de glicerina para prevenir a perda de água transepidérmica e aumentar a hidratação da pele, melhorando, assim, a barreira da pele.

Componente cosmecêutico:

Chá-verde.

Parâmetro:

De todos os polifenóis, o chá-verde é o antiinflamatório mais potente e demonstra a maior eficácia.

cido como vitamina B₅, é um exemplo de umectante que diminui a desidratação cutânea e melhora a função de barreira. Uma barreira funcionalmente melhor também ajudará na redução do eritema facial. Finalmente, a última categoria são os polifenóis antiinflamatórios, que são muito numerosos. O mais estudado desses polifenóis é o chá-verde, que é o mais potente. Muitos cosmecêuticos para vermelhidão facial associam vários polifenóis para obter a formulação final.

Determinar um regime de tratamento facial cosmecêutico para pacientes com eritema facial pode

ser um desafio. O maior problema é que os produtos são introduzidos e retirados do mercado com uma enorme rapidez. Por esta razão, em vez de discutir nomes de produtos específicos, apresento uma rotina de manutenção de cuidados com a pele da face demonstrando qual tipo de produto deve conter cada cosmecêutico para ser o mais eficaz. Essas recomendações são listadas no Quadro 23.1. Pacientes podem levar esta lista ao balcão de cosméticos ou *spa* e selecionar os produtos que contenham os ingredientes listados.

DESPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA

Zoe Diana Draelos



A pigmentação indesejada da pele é uma condição dermatológica difícil de ser tratada. O pigmento epidérmico é acessível a uma variedade de ativos cosmecêuticos, mas o pigmento dérmico não responde, de modo eficaz, a nenhuma terapia tópica. Os cosmecêuticos disponíveis para diminuir a pigmentação incluem vitaminas, extratos botânicos, acentuadores da penetração e hidroquinona. Nenhuma dessas substâncias pode produzir redução confiável da pigmentação em pessoas de todos os tipos de pele. Normal-

mente, uma variedade de ativos complementares para clarear a pele produz os melhores resultados.

A Tabela 24.1 lista os cosmecêuticos que estão na literatura para clareamento de pigmento. Esta tabela é útil para planejar a terapia para cada paciente, já que lista o mecanismo de ação e comentários para seleção adequada dos pacientes. A hidroquinona foi sempre o centro do tratamento para clareamento da pigmentação, porém ela é um radical instável capaz de produzir irritação e tem efeito citotóxico para os

TABELA 24.1

Cosmecêuticos para despigmentação

Cosmecêutico	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Niacinamida	Inibição da transferência de melanossomos dos melanócitos para os queratinócitos	Não-irritante, agente clareador fraco da pele
Retinol	Inibe a tirosinase, interfere com a transferência de pigmento	Moderada irritação, agente clareador fraco da pele
Ácido ascórbico (vitamina C)	Interage com íons de cobre nos locais ativos da tirosinase	A forma magnésio-L-ácido ascórbico-2-fosfato é a mais estável, agente clareador fraco da pele
Ácido kójico	Inibidor da tirosinase de fungos	Moderadamente irritante e possível alérgeno
Glabridina	Inibidor da tirosinase do alcaçuz	Não-citotóxico, não-irritante, o agente clareador mais comum nos cosméticos nos Estados Unidos
Arbutina	Glicosídeo que inibe a tirosinase da uva-ursina (<i>bearberry fruit</i>)	Menos potente que o ácido kójico, deve ser usado combinado a outros agentes clareadores
<i>Paper mulberry</i>	Inibidor da tirosinase da raiz das amoreiras	Menos irritante, mesma potência que o ácido kójico, não é comercializado nos Estados Unidos
Soja	O leite fresco inibe a via PAR-2 e a transferência de melanossomos	Presente somente no leite de soja fresco, difícil de estabilizar
Ácido azeláico	Ácido dicarboxílico derivado do <i>Pityrosporum ovale</i> que é inibidor da tirosinase	Discreta ardência na aplicação, agente clareador eficiente

TABELA 24.1**Cosmecêuticos para despigmentação (cont.)**

Cosmecêutico	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Aloesina	Derivado da <i>aloe vera</i> que é um inibidor competitivo da oxidação da DOPA, inibidor não-competitivo da tirosinase	Agente clareador fraco
Ácido glicólico	Alfa-hidróxiácido derivado do açúcar que aumenta a esfoliação da pele pigmentada, ativador da penetração de outros ativos clareadores	Irritante em altas concentrações, pode induzir hiperpigmentação pós-inflamatória
Hidroquinona	Inibidor da tirosinase, citotóxico	Radical altamente reativo, muito irritante, agente clareador eficaz

melanócitos. Por esta razão, a hidroquinona não é permitida em produtos para o clareamento da pele vendidos no Japão. Existe uma preocupação de que a hidroquinona possa ser retirada do mercado em algum momento também nos Estados Unidos. Isto tem incentivado pesquisas sobre uma variedade de vitaminas e agentes botânicos clareadores de pigmento. Dentre estes, ácido kójico, glabridina e ácido azeláico se mostram os mais promissores de todos os inibidores funcionantes de tirosinase. Melhores resultados são alcançados quando estes agentes são combinados a acentuadores da penetração, como ácido glicólico e vitaminas clareadoras de pigmento, como a niacinamida e retinol. Devemos tomar cuidado para

não induzir irritação que possa resultar em hiperpigmentação pós-inflamatória, especialmente em pessoas de pele mais escura.

O tratamento ótimo para despigmentação facial é o uso de um agente de clareamento tópico prescrito como hidroquinona a 4% ou mequinol, em combinação com um retinóide, como a tretinoína ou tazaroteno. Como pode ocorrer dano na barreira com todos os agentes clareadores prescritos, um hidratante cosmecêutico contendo ácido kójico, glabridina e/ou ácido azeláico pode ser aplicado para prevenir a hiperpigmentação pós-inflamatória resultante da xerose, enquanto promove efeito clareador de pigmento adicional.

PELE OLEOSA

Zoe Diana Draelos



A pele oleosa é um desafio para o dermatologista já que existe um bom equilíbrio entre a remoção suficiente de sebo para o desaparecimento do brilho da face sem induzir uma desidratação temporária da pele. Muitos pacientes com pele oleosa são induzidos a utilizar limpadores detergentes fortes para a remoção do sebo; entretanto, os lipídios intercelulares também são danificados levando à aparência de pele seca. Não é possível para um limpador separar o sebo dos lipídios intercelulares, assim ele deve ser selecionado de modo a minimizar o dano à barreira. O dano à barreira é um problema criado por muitas medicações para a acne que contêm agentes irritantes para a pele, como

o peróxido de benzoíla e os retinóides. A Tabela 25.1 lista alguns dos componentes cosmeceúticos que podem ser úteis em produtos destinados à pele oleosa.

Esses cosmeceúticos devem ser utilizados de uma maneira inteligente para obter os melhores resultados no controle da oleosidade para cada paciente, já que cada um tem um mecanismo diferente. O Quadro 25.1 é um fluxograma detalhando como utilizar essas substâncias nos produtos combinados para atingir resultados ótimos. Este fluxograma básico pode ser utilizado para adaptar os tratamentos cosmeceúticos para pacientes dependendo do seu sexo e grau de produção de sebo.

TABELA 25.1

Ativos cosmeceúticos para pele oleosa

Cosmeceútico	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Niacinamida	Reduz a quantidade de sebo armazenada na superfície da pele	Usado topicamente em hidratantes redutores de óleo
Espumas de absorção de polímeros	Espumas usam forças de Van der Waals para absorver e reter o óleo nas esferas de polímero	Usado em hidratantes para reter e absorver óleo que atinge a superfície da pele
Ácido salicílico	Esfoliante solúvel em óleo que consegue penetrar no ambiente rico em sebo do poro	Usado como adstringente para remoção de resíduos de óleo da superfície da pele e óstio folicular
Hamamélis	Adstringente que contém tanino de folhas obtidas através de destilação com vapor	Usado para remoção de excesso de sebo da face em tônicos e adstringentes
Papaia	Enzima proteolítica papaína extraída da fruta e aplicada na superfície da pele	Enzima que remove óleo e corneócitos descamativos da superfície da pele
Soja	Fração do leite de soja fresco contém o fitoestrogênio genisteína	Considera-se que seja um redutor da produção de óleo hormonal antiandrogênio
Retinol	Forma de vitamina A naturalmente encontrada que funciona como um retinóide	Considera-se que produza um efeito secativo na pele similar a retinóides prescritos em um nível menor

QUADRO 25.1

Fluxograma para controle da oleosidade

Etapa 1: Limpeza Espuma de limpeza para a face contendo ácido salicílico. **Parâmetro:** Detergente sintético suave de limpeza com um exfoliante químico solúvel em óleo que funciona dentro e ao redor do óstio folicular.

Etapa 2: Aplicação de tonificante Aplicação de adstringente com hamamélis na zona T (toda a testa, entre sobrancelhas e nariz) **Parâmetro:** Remoção adicional de sebo de áreas faciais oleosas não atingidas pelo limpador suave sem danificar a barreira de locais da face mais secos.

Etapa 3: Aplicação de hidratantes cosmecêuticos Hidratantes com niacinamida e/ou retinóides (retinol, retinil propionato). **Parâmetro:** Diminuição da presença de sebo na superfície.

Etapa 4: Absorção de óleo Creme com espuma de polímero absorvente de óleo. **Parâmetro:** Espumas de polímero para reter o sebo à medida que é secretado para minimizar o brilho facial.

Etapa 5: Cosméticos para controle da oleosidade Pós faciais absorventes de oleosidade. **Parâmetro:** Talcos em pó aplicados para absorver o sebo residual.

PELE SECA

Zoe Diana Draelos



A pele seca é uma área onde os cosmeceuticos exercem um importante papel tanto aumentando a eficácia das medicações prescritas como prevenindo recidiva da doença. Num mundo onde os benefícios médicos e sociais da limpeza são bem reconhecidos, a pele seca pode resultar tanto de causas endógenas como exógenas. Não importando a causa, a aparência, a função e o tato da pele seca podem ser efetivamente melhorados com o uso de cosmeceuticos. A Tabela 26.1 organiza os ativos cosmeceuticos de uma maneira que os dermatologistas podem selecionar qual

componente pode ser o mais benéfico em um hidratante para um determinado paciente. A tabela foi dividida em subgrupos de agentes oclusivos, umectantes, modificadores de estrato córneo e emolientes.

Um hidratante de qualidade deve conter componentes de cada um dos subgrupos para melhorar a barreira cutânea por meio de diversos mecanismos complementares diferentes. Os objetivos da hidratação são aumentar o conteúdo de água na pele, aumentar a suavidade da pele e diminuir sintomas de prurido, comichão e queimação. O conteúdo de água da pele po-

TABELA 26.1

Ativos cosmeceuticos para a pele seca

Cosmeceuticos	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
A: Hidratantes oclusivos		
Petrolatum	Reduz rapidamente a perda de água transepidérmica (TEWL) em 99%	Mais efetivo para pele muito seca, diminui o aspecto descamativo
Óleo mineral	Reduz a TEWL em aproximadamente 40%	Menos gorduroso que o petrolatum, não causa acne
Lanolina	Imita o sebo humano	Causa comum de dermatite de contato alérgica, não é utilizado em formulações hipoalergênicas
Álcool de lanolina	Semelhante a lanolina, mas a molécula ramificada promove textura macia à pele	Excelente para suavizar a superfície da pele, causa comum de dermatite de contato alérgica
Parafina líquida	Promove um filme protetor, reduz a TEWL	Excelente hidratante para mãos e pés para dermatite das mãos e desidrose
Cera de carnaúba	Promove um filme protetor algo mais fino que o da parafina líquida	O mesmo que a parafina líquida, componente derivado naturalmente
Dimeticona	Reduz a TEWL sem textura gordurosa	Excelente para pacientes com acne e pele sensível, hipoalergênico, não-comedogênico, não-acnegênico
Ciclometicona	Silicone mais espesso que a dimeticona	O mesmo que a dimeticona

TABELA 26.1

Ativos cosmeceuticos para a pele seca — cont.

Cosmeceuticos	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
B: Umectantes		
Propilenoglicol	Atrai água da epiderme viável e derme para o estrato córneo	Não é bom para peles abrasadas ou sensíveis, pois pode causar comichão
Glicerina	O mais eficaz umectante disponível para aumentar a hidratação do estrato córneo	Se utilizado em concentração muito alta, causará sensação de viscosidade na pele, principalmente sob condições de alta umidade
Ácido hialurônico	Usado como umectante secundário	Pode ser utilizado para complementar a glicerina com o intuito de diminuir a viscosidade
Pantenol	A vitamina B ₅ é a vitamina umectante mais eficaz	Pode ser utilizado para complementar outros umectantes
PCA-Sódio	Considerada parte do fator de hidratação natural da pele	Pode ser utilizado para complementar a glicerina com o intuito de diminuir a viscosidade
C: Modificadores do estrato córneo		
Ceramidas	Naturalmente presente como parte dos lipídios intercelulares	Melhora a barreira da pele na dermatite atópica
Colesterol	Naturalmente presente como parte dos lipídios intercelulares	Deve ser balanceado com ácidos graxos livres e ceramidas
Uréia	Aumenta os pontos de ligação da água nos queratinócitos desidratados	Hidrata calosidades e debris de queratina
Ácido láctico	Diminui a adesão dos corneócitos	Aumenta a descamação dos corneócitos na iciose
D: Emolientes		
Estearato de cetil	Suaviza os corneócitos descamativos	Emoliente mais comum, efeito suavizante não-gorduroso da pele
Maleato de dicaprilil	Usado para dissolver fotoprotetores em formulações hidratantes	Promove excelente suavização da textura da pele
C-12-15 benzoato de alquil	Preenche os espaços entre os corneócitos descamativos	Menor textura de cera na pele que a parafina

de ser aumentado retardando a perda de água transepidermica enquanto aumenta o fluxo de água da derme para a epiderme. O melhor agente para diminuir a perda de água transepidermica é o petrolatum, entretanto ele deve ser combinado com silicone e óleo mineral para diminuir sua viscosidade. O fluxo de água da derme para a epiderme é completado pelo uso de umectantes; geralmente, a glicerina é utilizada como umectante primário em combinação com um agente secundário. Finalmente, a pele deve aparentar suavidade com o uso de emolientes que preenchem as fendas entre os corneócitos descamativos.

Enquanto cada um dos componentes discutidos é considerado cosmeceutico, a recente habilidade de produzir artificialmente a ceramida 3 diminuiu o custo desta matéria-prima, que agora pode ser utilizada em hidratantes faciais para acelerar o reparo da barreira. A uréia e o ácido láctico também são cosmeceuticos úteis. A uréia é a única capaz de abrir os locais de acoplamento de água na queratina, hidratando assim, a pele seca e calejada. Esta hidratação da queratina endurecida permite o amaciamento e a fácil re-

moção de calos e a melhora da aparência da pele xerótica caracterizada pela retenção de queratinócitos desidratados. O ácido láctico também é útil no tratamento da xerose e da pele fotoenvelhecida, já que dissolve as pontes intercelulares dos queratinócitos promovendo a descamação.

Hidratantes são verdadeiros cosmeceuticos. Eles têm a capacidade de alterar profundamente a estrutura e função da pele. Seu principal papel é o de aumentar ou manter o conteúdo de água na pele, mas também são os veículos mais eficientes para protetores solares e outros ativos. A maioria dos ativos discutidos neste livro é aplicada na pele em algum tipo de hidratante. Isto ocorre pelo fato de que os hidratantes são aplicados diariamente em toda a face, fornecendo um veículo ideal para transportar o ativo para a face. Além disso, hidratantes contêm componentes solúveis tanto em água quanto em óleo nos quais podem ser dissolvidos ativos hidrofílicos ou lipofílicos. Por esta razão, um entendimento dos hidratantes é a chave para entender os cosmeceuticos.

ACNE

Zoe Diana Draelos



A acne pode ser tratada tanto com medicamentos tópicos quanto sistêmicos que podem estar em categorias de medicamentos prescritos ou que não necessitam de prescrição. Os cosmecêuticos obviamente são produtos que podem ser vendidos sem prescrição e que podem alterar alguns dos mecanismos de formação da acne. É também possível que alguns componentes dos cosmecêuticos possam causar acne comedogênica. Substâncias que aparecem nas listas de componentes comedogênicos incluem manteiga de cacau, miristato de isopropil, óleo mineral de qualidade industrial, petrolatum de qualidade industrial e óleos vegetais. Nenhum produtor atual de cosméticos consideraria o uso de qualquer substância que não fosse óleo mineral e petrolatum de categoria cosmética. Categorias industriais são mais baratas, mas podem também conter contaminantes de alcatrão. Esses contaminantes de alcatrão são comedogênicos, possivelmente os responsáveis por alguns relatos antigos a respeito da comedogenicidade do óleo mineral e petrolatum. Entretanto, esses dados estão ultrapassados e não se aplicam às formulações modernas. Para todas as finalidades práticas, esse conceito de acne cosmética não é mais apropriado.

Acne por pomadas, por outro lado, é um conceito viável. A acne por pomadas afeta a pele ao longo da linha dos cabelos em indivíduos que utilizam produtos de beleza para dar brilho, hidratação e maleabilidade a cabelos alisados quimicamente. Tanto o azeite de oliva quanto a manteiga de cacau ainda são utilizados em algumas formulações antigas de pomadas no mercado. Acne por pomada pode ser prevenida evitando o uso dessas substâncias e pelo uso de matérias-primas cosmeticamente puras de alta qualidade.

Os cosmecêuticos que são adjuvantes úteis no tratamento da acne são listados na Tabela 27.1. O ácido salicílico, algumas vezes mencionado como beta-hidroxiácido, é o principal dos tratamentos de acne com produtos que podem ser vendidos sem prescrição. Ele é um ativo solúvel em óleo capaz de penetrar no ambiente rico em sebo do poro. Dentro do poro, ele é capaz de soltar o tampão comedoniano e pode exercer algum pequeno efeito antiinflamatório. É um componente de grande valor para o tratamento da acne e pode ser adicionado a limpadores, hidratantes e bases faciais. Sua habilidade de induzir exfoliação também permitiu que o ácido salicílico funcione como um componente antienvhecimento/antiacne para mulheres com ambas as necessidades. O ácido glicólico, um alfa hidroxiácido, é utilizado similarmente, entretanto é um ativo solúvel em água que não é um comedolítico potente. O último hidroxiácido cosmecêutico utilizado para acne é o ácido lactobiónico, um poli-hidroxiácido que é utilizado para o tratamento da acne em pacientes com pele sensível. Ele não é um potente comedolítico, porém pode agir como preventivo de danos à barreira umectante da pele provocados pelas medicações para acne.

Os retinóides vendidos sem prescrição estão ganhando popularidade para o tratamento da acne e do fotoenvhecimento. Pequenas quantidades tanto de retinil propionato e de retinol podem ser convertidos em tretinoína na derme. Tretinoína é um ativo prescrito bem estabelecido para o tratamento da acne através da eliminação e prevenção de microcomedões. A maquinaria enzimática que transforma os retinóides vendidos sem prescrição em retinóides prescritos é o fator limitante. Entretanto, o uso durante o

TABELA 27.1

Cosmecêuticos para o tratamento da acne

Cosmecêuticos	Efeitos na fisiologia da pele	Comentários sobre a seleção de pacientes
Ácido salicílico	Induz esfoliação na superfície da pele e no óstio folicular, antiinflamatório	Comedolítico potente próprio para peles sensíveis
Ácido glicólico	Esfoliação na superfície da pele	Comedolítico melhor para peles fotoenvelhecidas
Ácido lactobiónico	Esfoliação na superfície da pele com efeitos umectante e antioxidante, baixo poder de irritação	Propriedades hidratantes e comedolíticas
Retinil propionato	Possivelmente convertido em ácido retinóico biologicamente ativo na pele, baixo poder de irritação, estável	Efeito retinóide suave próprio para peles sensíveis
Retinol	Possivelmente convertido em ácido retinóico biologicamente ativo na pele, maior potencial de irritação, menor estabilidade	Efeito retinóide suave próprio para peles fotoenvelhecidas
Niacinamida	Aumenta a esfoliação sem pH baixo devido à via do NADPH	Redução da oleosidade e efeito exfoliante combinados, apropriado para peles sensíveis
Zinco	Antiinflamatório	Pode ser utilizado tanto oral quanto topicamente como tratamento antiacne

dia de retinóides estáveis na forma de hidratantes pode ser útil em pacientes com acne.

Os últimos dois ativos discutidos neste texto que podem ser úteis no tratamento da acne são a niacinamida e o zinco. A niacinamida tópica é uma molécula com diversos efeitos cutâneos. Isto pode ser devido ao fato de que esta é uma substância-chave na via do NADPH responsável pela maquinaria de produção de energia de todas as células. A niacinamida é útil para melhorar a esfoliação cutânea, diminuir a produção de sebo e tratar a acne. Ela é utilizada tanto oral quanto topicamente em cosmeceuticos destinados a minimizar a inflamação da acne. O papel do zinco é similar, e também é utilizado oral e topicamente para a inflamação da acne.

Diversos componentes foram utilizados para acne e não estão listados na Tabela 27.1. Um dos componentes é o triclosan, um antibacteriano empregado em produtos cirúrgicos de limpeza de mãos, sabonetes antibacterianos, sabonetes desodorantes e anti-sépticos sem enxágüe para mãos. Enquanto o triclosan é encontrado em diversas linhas de cosmeceuticos para o tratamento da acne, ele não é muito eficaz em reduzir a quantidade de *Propionibacterium acnes* e não é listado por este motivo. Existe uma variedade de botânicos que foram utilizados por seu efeito na acne, que é de natureza, principalmente, antiinflamatória. Esses componentes são mais eficazes em reduzir a vermelhidão facial e são discutidos por esta razão no Capítulo 23.

MITOS COSMECÊUTICOS

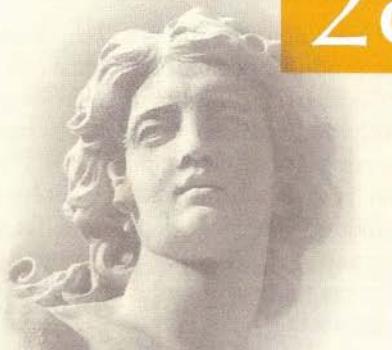


Existem muitos mitos que envolvem os cosmeceuticos. Alguns desses mitos são perpetuados por pacientes que são incapazes de associar causa e efeito sem a assist4ncia de um dermatologista. Outros mitos s4o promovidos por departamentos de marketing mais preocupados com a apar4ncia do pro-

duto cosmeceutico do que com a acuidade m4dica. Contudo, 4 papel do dermatologista desfazer esses mitos e ajudar os pacientes a usar boa ci4ncia m4dica para direcionar os cuidados com a pele. Esta se4o fornece informa4es resumidas para ajudar o dermatologista a alcan4ar este objetivo.

MITOS SOBRE OS COSMECÊUTICOS PARA ACNE

Zoe Diana Draelos



A proposta deste capítulo é dissipar alguns dos mitos mais comuns envolvendo cosmecêuticos para acne. Estes mitos podem ser mantidos por dermatologistas assim como por pacientes. Eles são perpetuados pela imprensa popular e intensos esforços de marketing que apresentam idéias ou conceitos que parecem fazer sentido, mas não podem ser comprovados por métodos científicos. Este capítulo apresenta seu conteúdo expondo inicialmente os mitos sobre os cosmecêuticos para acne e depois explorando onde pode estar a verdade. Os mitos sobre acne discutidos foram coletados de autores e editores deste texto, obtidos com dermatologistas em suas respectivas práticas e programas de treinamento em dermatologia. Esperamos que este material colabore com a ciência cosmecêutica, promovendo análises concisas de frequentes mal-entendidos sobre acne.

Cosmecêuticos não Provocam Acne se Estiverem Rotulados como Não-comedogênicos e Não-acnegênicos

Assim como hipoalergênicos, não-comedogênicos e não-acnegênicos são alegações de marketing sem regulação envolvida (Fig. 28.1). Eles também foram desenvolvidos para criar uma nova imagem do consumidor de linhas de cosméticos desenvolvidas para minimizar a acne. Para se afirmar que o produto é não-comedogênico, testes de orelha de coelho ou de comedogenicidade, em seres humanos, devem ser realizados. Tanto os modelos animais como os humanos são baseados na presença de formação de novos come-

dões após a exposição da pele ao cosmético final. Testes em seres humanos são considerados mais precisos, mas os resultados dependem da habilidade do laboratório de teste contratado. A alegação de ser acnegênico é baseada em testes de uso em seres humanos e na avaliação de voluntários que seguiram o uso do produto na presença de acne. Muitos fabricantes, no entanto, alegam que seus produtos são não-comedogênicos e não-acnegênicos com base em perfis de segurança de cada componente da formulação, porém isto é impreciso. A alegação de ser não-comedogênico e não-acnegênico deve ter por base testes clínicos da formulação final. O dermatologista ainda deve considerar problemáticos todos os produtos rotulados como não-comedogênicos ou não-acnegênicos.



Fig. 28.1 Acne e formação de comedões podem ocorrer mesmo com produtos portando rótulos de não-comedogênicos e não-acnegênicos

Óleo Mineral é Comedogênico

O óleo mineral é um dos componentes mais comuns de produtos de cuidados com a pele e de cosméticos coloridos (Fig. 28.2). É um óleo leve, barato, inodoro e insípido. Uma das preocupações mais comuns envolvendo o uso do óleo mineral é a sua presença em diversas listas de substâncias comedogênicas. Essas listas de produtos comedogênicos foram desenvolvidas há muitos anos e são citadas na literatura dermatológica. Vários pontos devem ser levados em consideração. O primeiro é que há diferentes categorias de óleo mineral. Existe uma categoria industrial de óleo mineral que é usada como lubrificante de máquinas, e que não tem a pureza necessária para a aplicação na pele. A categoria cosmética de óleo mineral é a forma mais pura sem contaminantes. A categoria industrial de óleo mineral pode ser comedogênica, porém a categoria cosmética de óleo mineral não o é. Indústrias qualificadas compram somente produtos de qualidade de fornecedores qualificados que garantem a qualidade dos materiais por eles fornecidos. Eu acredito que óleo mineral da categoria cosmética não é comedogênico e nunca achei que ele fosse comedogênico em qualquer dos testes que promovi para a indústria de cuidados com pele.

Fotoprotetores Provocam Acne

Muitos pacientes notam a ocorrência de “surto” após o uso de fotoprotetores. Estes pacientes apresentam pápulas perifoliculares e pústulas em uma distribuição aleatória na face. Essa erupção aparece 24 a 48 horas após o uso de fotoprotetores faciais. Eu



Fig. 28.2 Muitos hidratantes faciais recomendados por dermatologistas contêm óleo mineral

não realizei biópsias nos pacientes que desenvolveram esse problema, mas gostaria de levar adiante uma hipótese baseada no meu conhecimento sobre o funcionamento dos fotoprotetores.

A maioria dos filtros solares hoje no mercado é baseada principalmente nos ingredientes que absorvem UVB, como o octil metoxicinamato, oxibenzona, homosalato etc. Muitos também têm ingredientes que absorvem UVA, como avobenzona, dióxido de titânio ou óxido de zinco como agentes secundários. Todos os fotoprotetores de UVB e a avobenzona transformam a radiação ultravioleta em energia térmica por um processo conhecido como deslocação por ressonância. Essa energia térmica é sentida por muitos pacientes que irão relatar que não gostam de usar fotoprotetores, pois as loções ou os géis os fazem sentir quentes. Em alguns pacientes, acredito que o aumento da sudorese, induzido pelos filtros solares, associado a temperatura quente do sol causam aumento da atividade das glândulas écrinas. Isto pode causar miliaria rubra, que pode ser exacerbada pela natureza oclusiva dos produtos resistentes a água e que não escorrem. Creio que grande parte dos problemas com os surtos de acne induzidos pelos fotoprotetores é a formação de pápulas ou pústulas ao redor dos óstios dos ductos écrinos sem o envolvimento das glândulas sebáceas, o que caracteriza a acne verdadeira.

Cápsulas de Vitamina E Melhoram o Aspecto de Cicatrizes

Uma prática comum entre pessoas leigas é abrir uma cápsula de vitamina E e massagear o óleo sobre cicatrizes para melhorar seu aspecto cosmético. Não acredito que isto seja uma prática médica. A vitamina E presente nas cápsulas de vitamina deve ser administrada via oral para subsequente absorção através da mucosa digestiva. A vitamina E é dissolvida em óleo vegetal, que pode ser comedogênico. Além disso, a vitamina E administrada desta maneira não pode ser absorvida pela pele. O principal benefício é a ação da massagem, que pode ser benéfica para a cicatriz. Eu recomendaria um hidratante específico para aplicação na pele como um produto de massagem em vez das cápsulas orais de vitamina E.

Aplicação de Ácido Glicólico Pode Reduzir o Tamanho dos Poros

O ácido glicólico é um exfoliante químico solúvel em água. Ele não pode penetrar no ambiente oleoso do

poro e assim não provoca exfoliação dentro do poro. O ácido glicólico pode melhorar a suavidade da superfície da pele criando a ilusão de redução do tamanho dos poros. Na realidade, não existe produto cosmecêutico que possa reduzir o tamanho dos poros. O ácido salicílico é um exfoliante químico solúvel em óleo que pode remover debris do poro criando a aparência de suavidade da pele, mas não pode reduzir o tamanho do poro. É importante distinguir a redução real do tamanho do poro de uma melhora da aparência cosmética. A Figura 28.3 mostra a aparência dos poros contendo debris ceratóticos. A remoção destes debris com *peeling* de ácido salicílico pode melhorar a aparência dos poros e pode diminuir o tamanho dos poros dilatados devido à presença de debris, mas o tamanho físico dos poros não pode ser alterado.

Tretinoína Tópica Ajuda no Tratamento das Cicatrizes de Acne

Se a tretinoína tópica ajuda no tratamento das cicatrizes de acne é controverso, mesmo entre dermatologistas. A tretinoína normaliza a queratinização folicular, melhorando a acne comedônica, pustular e papulosa superficial. Este efeito pode suavizar a pele ao redor de cicatrizes de acne simplesmente tratando a acne. A tretinoína também aumenta a produção de colágeno após uso prolongado, o que pode melhorar as cicatrizes de acne. O grau de melhora das cicatri-

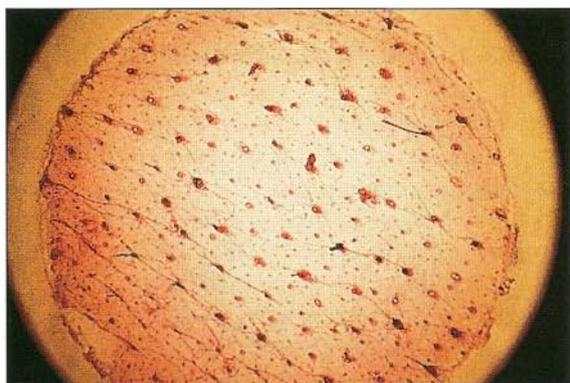


Fig. 28.3 A aparência de poros contendo debris ceratóticos. A remoção destes debris com *peeling* de ácido salicílico pode melhorar a aparência dos poros e pode diminuir o tamanho dos poros dilatados devido à presença de debris, mas o tamanho físico do poro não pode ser alterado

zes profundas de acne promovido pela tretinoína nunca foi quantificado, e mais pesquisas são necessárias nessa área. Entretanto, é improvável que essas pesquisas sejam promovidas pela indústria farmacêutica, já que a tretinoína é atualmente genérica e não há normalmente indicação para cicatrizes de acne, apenas para o tratamento da acne.

Um Complexo Regime de Cuidado da Pele com Vários Limpadores, Hidratantes e Produtos Auxiliares no Cuidado da Pele É Necessário para a Limpeza da Pele

Existem muitas maneiras diferentes de abordagem do cuidado da pele. Existe o disparate do uso de sabonete e água duas vezes ao dia e a rotina de cuidado da pele com 20 etapas. Qual é a melhor? Não estou certo se sei a resposta. No Japão, o cuidado com a pele é um complexo ritual de vários limpadores, tônicos e hidratantes. Os japoneses também sentem que têm a pele mais sensível de todas as raças e a incidência de dermatite atópica está aumentando muito. Será devido a este extenso uso de produtos de cuidado com a pele? Também não sei a resposta desta pergunta. Mas, não há dúvida de que quanto mais a pele é manipulada, maior é a oportunidade de problemas acontecerem. Talvez, o antigo adágio que tudo deva ser feito com moderação seja o melhor conselho, até com relação ao cuidado da pele (Fig. 28.4).



Fig. 28.4 Não há benefício dermatológico cientificamente comprovado com o uso de regimes complexos de cuidado com a pele

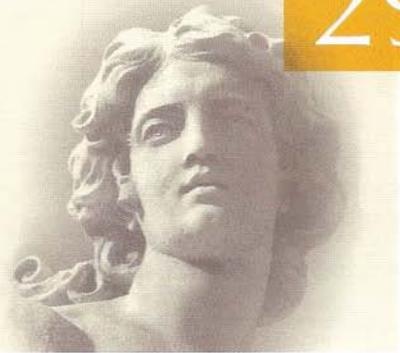
Surtos Após os 30 Anos em Mulheres São Raros e se Beneficiam com Cuidados Especiais com a Pele

Acne após os 30 anos de idade está se tornando cada vez mais comum em mulheres. A causa dessa tendência não é completamente conhecida, mas parece estar relacionada com variações hormonais e início da pré-menopausa e perimenopausa. Esta suposição é baseada na observação de que a acne não é caracteri-

zada por comedões abertos e fechados, mas sim por pápulas inflamatórias e pústulas. Como estas lesões estão localizadas na epiderme inferior e derme, não é possível que rotinas especiais de cuidado com a pele tenham grande efeito. Assim, o uso de antibióticos orais e terapias hormonais, assim como pílulas anticoncepcionais ou terapia de reposição de estrogênio, são as melhores opções para o controle da acne. Cosméticos e produtos para o cuidado da pele têm pouco efeito.

MITOS SOBRE OS COSMECÊUTICOS ANTIENVELHECIMENTO

Zoe Diana Draelos



A maioria dos mitos dermatológicos se refere a cosmecêuticos e sua capacidade de melhorar a aparência do envelhecimento facial. Repare que a palavra “aparência” é sempre usada quando se refere aos efeitos dos cosmecêuticos nas rugas. Isto se deve ao fato de que uma melhora na aparência e queixas a respeito do princípio ativo do cosmecêutico são percebidas como cosméticas por natureza, e não farmacêuticas. Queixas relativas à melhora na aparência se devem a como um princípio ativo altera o aspecto facial e não sua função. Ainda, há certas queixas e mitos que parecem permanecer devido a seu apelo de mercado e de consumo. Estes mitos dos cosmecêuticos antienvhecimento representam as dúvidas mais comuns dos pacientes na prática dermatológica.

Hidratantes Caros São Mais Eficazes

Para muitos consumidores, o preço é equivalente à qualidade. Isto pode ser verdade para alguns produtos comerciais, mas não necessariamente para hidratantes. Os componentes mais caros de qualquer hidratante facial são a fragrância, o frasco e a embalagem. Nenhum destes contribui para a eficácia do hidratante, apenas para o apelo estético. Um hidratante de qualidade deve custar menos de 30 dólares por frasco, logo, produtos que custem mais do que este valor estão vendendo mais do que eficácia. Um hidratante de qualidade deve conter um agente oclusivo, um umectante e alguma forma de silicone. Idealmente, deve conter também algum filtro solar, para o benefício adicional da fotoproteção. Nenhum hidratante, de qualquer preço, tem a capacidade de me-

lhorar as rugas da face inferior, conforme demonstrado na Figura 29.1.

Hidratantes Eliminam Rugas

Hidratantes não eliminam rugas, apenas minimizam sua aparência. O papel dos hidratantes na redução de rugas se dá principalmente através da hidratação cutânea aumentada. O hidratante contém um agente oclusivo, como petrolatum, óleo mineral ou dimeticona, que previne a perda de água transepidermica da superfície cutânea, aumentando o conteúdo de água na pele. Este conteúdo de água aumentado diminui, ou até elimina, rugas que se devem a defeitos na barreira do estrato córneo. O reparo na barreira previne a recorrên-



Fig. 29.1 Nenhum hidratante é capaz de atenuar rugas periorais causadas por músculos de expressão facial, perda de gordura subcutânea facial e osteoporose facial

cia das rugas, e o hidratante cria um ambiente adequado para o início do reparo da barreira. Assim, hidratantes não removem rugas (Fig. 29.2), apenas podem tornar o ambiente adequado para reverter a desidratação devida a defeitos na barreira do estrato córneo.

Cosmecêuticos Podem Produzir Efeitos Positivos na Musculatura Facial e Melhorar o Tônus Cutâneo

O primeiro cosmecêutico introduzido para produzir efeitos na musculatura facial foi o DMAE, que é o dimetilaminoetanol. Trata-se de um liberador de acetilcolina, um neurotransmissor necessário para o movimento muscular. O DMAE foi originalmente introduzido como um suplemento nutricional homeopático para indivíduos com doença de Alzheimer e crianças com Transtorno do Déficit de Atenção (TDA). A maior fonte natural alimentar de DMAE é o salmão,

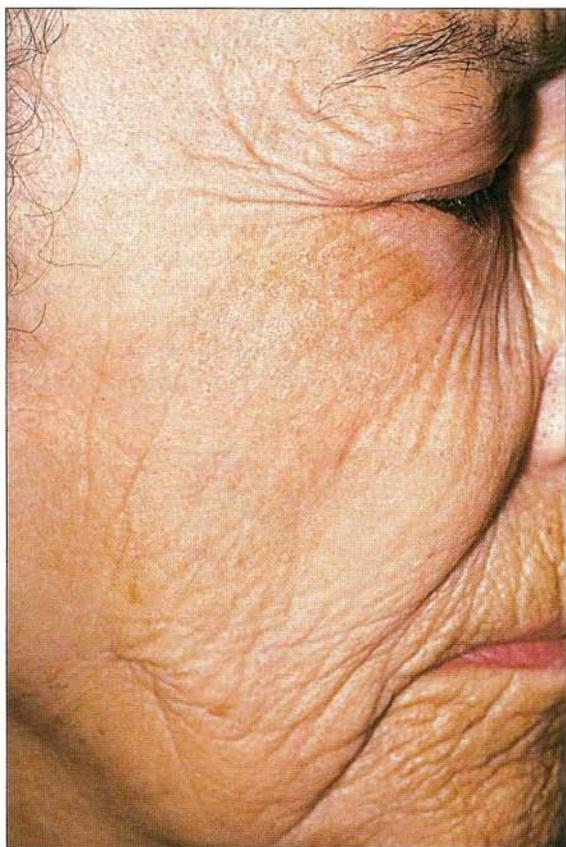


Fig. 29.2 Rugas grosseiras na lateral da face não melhoram com hidratantes, uma vez que não se devem a desidratação cutânea

o que explica o interesse recente em dietas incorporando grandes quantidades de peixe semanalmente.

A idéia de usar DMAE para melhorar a aparência da pele facial é baseada no conceito de que a pele da face deve cobrir um leito de músculos faciais. Se a camada muscular subjacente estiver contraída e firme, a pele terá uma trama melhor sobre a qual poderá repousar. Isto pode criar uma melhor aparência facial, que às vezes é caracterizada pela frase cosmética “melhor tônus muscular”. Nas primeiras vezes em que o DMAE é aplicado, pode-se ter a sensação de latejamento, que, entretanto, desaparece com o uso contínuo. Ainda não está claro se ocorre, com o tempo, adaptação aos cosmecêuticos tópicos direcionados a alterar a função muscular.

Outro grupo de cosmecêuticos, compostos de peptídios obtidos através de engenharia, parece interromper a função neuromuscular e relaxar os músculos faciais, funcionando de maneira oposta ao DMAE. O peptídio supostamente imitaria o efeito da toxina botulínica. Em suma, muitos ensaios clínicos e pesquisas ainda precisam ser feitos para avaliar a eficácia dos cosmecêuticos desenvolvidos para aumentar ou relaxar o tônus muscular facial.

Crems Clareadores Podem Melhorar Manchas Escuras Rapidamente

Infelizmente, nenhum creme clareador à base de mequinol, hidroquinona ou plantas, pode melhorar rapidamente a aparência de manchas escuras. A maioria dos produtos leva pelo menos seis semanas e possivelmente até três meses para funcionar. Isto se dá porque nenhum princípio ativo clareador é eficaz em remover pigmento melânico da pele. Todos eles agem interrompendo alguma etapa na via da síntese melânica ou transferência do pigmento já formado para os melanossomas. Isto significa que os cremes clareadores interrompem a produção de novo pigmento enquanto o pigmento antigo vai sendo eliminado por mecanismos fisiológicos tradicionais.

Crems clareadores são mais eficazes quando usados na face, devido à penetração aumentada através da pele fina. Hiperpigmentação do pescoço, tórax e antebraço responde ainda mais lentamente ao tratamento devido à penetração diminuída do princípio ativo (Fig. 29.3).

Peelings de Ácido Glicólico Devem Ser Dolorosos para Serem Eficazes

Há um conceito incorreto referente a músculos e pele, no qual se acredita que só há ganho quando há dor.

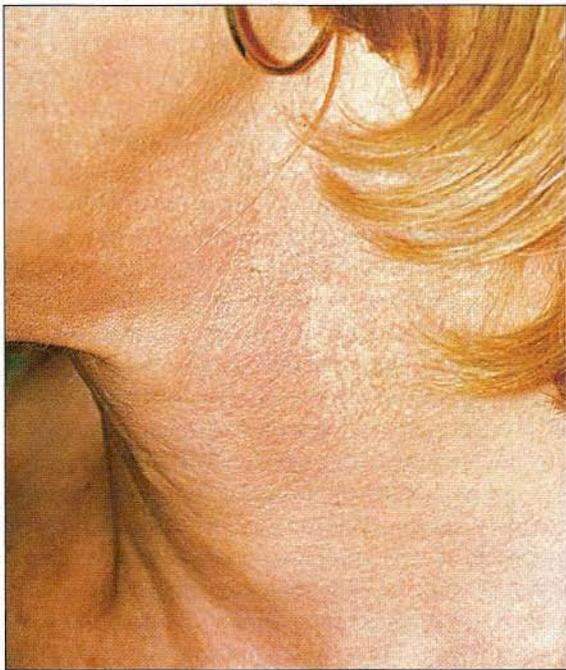


Fig. 29.3 Hiperpigmentação do pescoço é muito difícil de ser tratada com cremes clareadores

Enquanto os músculos precisam ser exercitados até o ponto de exaustão para promover aumento da massa muscular, isto não é o caso da pele. Qualquer procedimento que cause dor estará lesionando a pele. Algumas vezes, dermatologistas lesionam a pele por motivos considerados benéficos do ponto de vista médico, mas a lesão realmente ocorre. Por exemplo, *peelings* de ácido glicólico pretendem exfoliar a camada superficial da pele, eliminando pigmento melânico indesejado e evidenciando uma pele mais macia e de cor homogênea (Fig. 29.4). Entretanto, a dor pode indicar que a pele foi lesionada e a inflamação resultante pode, na verdade, piorar a cor da pele através de hiperpigmentação pós-inflamatória. *Peelings* direcionados apenas à remoção do estrato córneo não devem ser dolorosos. Logo, *peelings* de ácido glicólico não precisam ser dolorosos para serem eficazes.

Cosmecêuticos Precisam Penetrar a Barreira Cutânea para Agir

Cosmecêuticos podem atuar em vários compartimentos cutâneos diferentes. Petrolatum, óleo mineral e dimeticona agem na superfície cutânea, e não devem penetrá-la. Retinóides não agem na superfície cutânea e

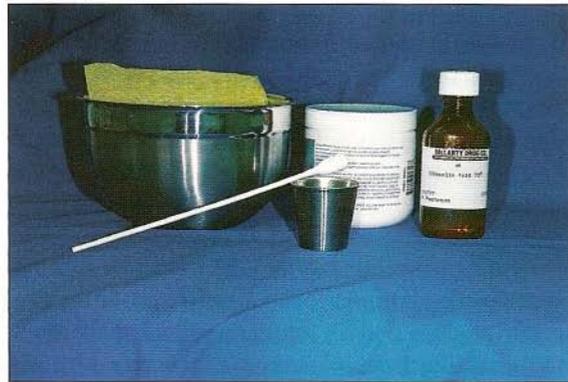


Fig. 29.4 Equipamento usado em *peelings* faciais superficiais

precisam penetrar a derme para alcançar os receptores de retinóides e desempenharem sua função. Como evidencia este livro, cosmecêuticos formam uma categoria de diversos princípios ativos, que devem ser considerados separadamente. Nem todos os cosmecêuticos precisam penetrar a barreira cutânea para agir.

Formulações Tópicas de Vitaminas e Suplementos São Similares a Pílulas em Termos de Eficácia na Melhora da Pele

A comparação entre a eficácia de vitaminas e suplementos orais e vitaminas e suplementos tópicos é uma área de contínua controvérsia no mundo da estética e da cosmética. Entretanto, acredito que não há muito espaço para disputas no meio médico em que o consumo oral de vitaminas e suplementos seja de eficácia muito superior à aplicação tópica. Assim, há alguns efeitos das vitaminas tópicas que não podem ser alcançados com a ingestão oral. Por exemplo, a vitamina E tópica é um emoliente eficaz em permitir que uma superfície cutânea áspera e com ruptura do estrato córneo tenha textura suave e macia ao toque. A vitamina E consumida oralmente não melhora a textura da pele, uma vez que a vitamina E internamente pode apenas funcionar como antioxidante. Assim, há benefícios únicos tanto no consumo tópico quanto sistêmico das várias vitaminas.

Produtos Contendo Vitamina Podem Reverter o Fotoenvelhecimento

Há muitas preparações cosmecêuticas para o cuidado da pele contendo as vitaminas antioxidantes A, C e E.

É interessante perceber que na maioria desses produtos não há apelo quanto às vitaminas. Nenhum cosmecêutico promete reverter o fotoenvelhecimento com essas vitaminas, porque isto constituiria um apelo farmacológico e o FDA então enviaria uma notificação solicitando que a companhia parasse com tal apelo ou retirasse seu produto do mercado. A maioria dos cosmecêuticos apenas anuncia que contém a vitamina e o consumidor é quem deve decidir sobre os benefícios da vitamina tópica. Assim, produtos contendo vitaminas podem “ajudar a reduzir a aparência do fotoenvelhecimento”, mas não “reverter o fotoenvelhecimento”.

O Retinol nas Preparações sem Prescrição Funciona como as Prescrições Contendo Tretinoína

Retinóides formam uma família complexa de cosmecêuticos abordados no Capítulo 6. Retinol é a forma de vitamina retinóide necessária à visão. Se o retinóide for adequadamente estabilizado, é possível que a pele possa converter enzimaticamente pequenas quantidades de retinol em tretinoína. Mesmo este mecanismo sendo teoricamente possível, ele nunca foi quantificado.

Filtro Solar com FPS Acima de 15 Não Oferece Fotoproteção Adicional

Filtros solares com FPS acima de 15 oferecem fotoproteção adicional, mas o aumento na quantidade de fotoproteção é pequeno. O percentual de fotoproteção contra a radiação UVB fornecido por um determinado FPS é resumido na Tabela 29.1.

Repare que um filtro solar com FPS 4 bloqueia 75% da radiação UVB, mas um filtro solar com FPS

15 bloqueia 93%. Este é um ganho substancial em termos de fotoproteção, entretanto, o aumento percentual na proteção contra UVB diminui conforme o FPS aumenta, de modo que um produto com FPS 30 tem fotoproteção apenas 4% maior do que o produto com FPS 15. Assim, dermatologistas recomendam filtros solares com FPS 15 para combinar a função do produto com características estéticas, já que produtos com FPS mais alto tendem a ser mais aderentes devido à maior concentração dos princípios ativos. FPS mais altos podem ser valiosos em pacientes com desordens de fotossensibilidade ao UVB.

É importante lembrar que a principal causa isolada de fotoproteção inadequada se deve à formação de camada incompleta na superfície cutânea. Isso pode se dever pela aplicação infreqüente ou migração do produto pela superfície cutânea. A Figura 29.5 é uma videomicroscopia (aumento de 400 vezes) da aparência de uma base facial sobre a superfície cutânea, contendo filtro solar. Repare como o manto começou a se separar duas horas após a aplicação. Isso significa que o filtro solar não fornecerá a quantidade de FPS indicada após duas horas. Reaplicação freqüente de produtos contendo filtros solares é essencial para se atingir proteção solar adequada.

Cosmecêuticos Autobronzeadores Oferecem Proteção Solar

Cosmecêuticos autobronzeadores são baseados no princípio ativo diidroxiacetona (DHA). DHA é um açúcar contendo três carbonos, manufaturado como um pó branco higroscópico e cristalino. Ela interage

TABELA 29.1

Fotoproteção contra UVB oferecida por determinado FPS

FPS	% Radiação UVB bloqueada
4	75
8	88
15	93
30	97
45	98

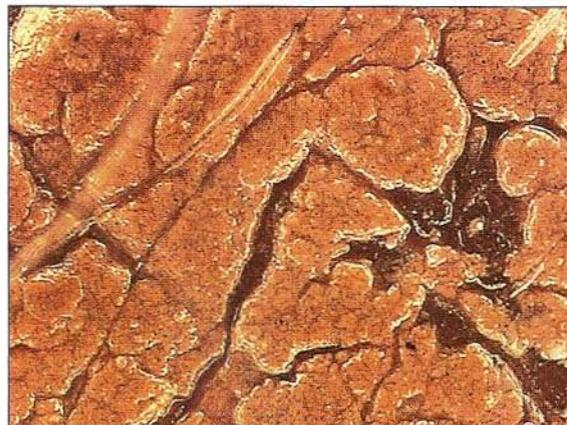


Fig. 29.5 Imagem videomicroscópica 400 x de base facial sobre superfície cutânea

com aminoácidos, peptídios e proteínas para formar cromóforos conhecidos como melanoidinas. Melanoidinas estruturalmente têm algumas semelhanças com a melanina da pele. A reação que ocorre quando a DHA é exposta à queratina, tornando-a amarronzada, é conhecida como reação de Maillard. DHA é tecnicamente classificada como corante ou tintura sem cor. É adicionada a preparações autobronzeadoras em concentrações de 3%–5%. Concentrações mais baixas de DHA produzem bronzeamento leve, enquanto concentrações mais altas produzem escurecimento mais intenso. Isto permite que os produtos autobronzeadores sejam classificados como suave, médio e forte, dependendo da formulação.

A profundidade da cor produzida por produtos autobronzeadores é potencializada aumentando-se o conteúdo protéico do extrato córneo. Como pode ser esperado, áreas da pele contendo mais proteínas adquirem coloração mais escura. Por exemplo, formações ceratóticas, como ceratoses seborréicas ou ceratoses actínicas, se hiperpigmentarão. Áreas da pele ricas em proteínas pigmentam-se mais profundamente. DHA não pigmenta membranas mucosas, mas

pigmenta pêlos e unhas. A reação química é geralmente visível dentro de uma hora após a aplicação de DHA, entretanto, o escurecimento máximo pode levar de 8–24 horas.

DHA é um ingrediente atóxico, tanto para ingestão quanto para aplicação tópica. É comprovadamente seguro, havendo apenas poucos casos relatados de dermatite de contato alérgica. Infelizmente, a reação de escurecimento da pele não oferece fotoproteção adequada. As preparações autobronzeadoras oferecem à pele, no máximo, FPS de 3–4, por até uma hora após a aplicação. A fotoproteção não dura tanto quanto o bronzeamento obtido. A tonalidade amarronzada oferece pequena fotoproteção na extremidade inferior do espectro visível, com alguma interposição com o espectro do UVA. DHA era aprovado como protetor solar em combinação com *lawsone* (tintura usada como fotoprotetor tópico), entretanto, este ingrediente foi abandonado devido a sua pouca popularidade. Ainda assim, a DHA permanece popular como uma alternativa segura a um bronzeamento induzido pelo sol, mas, na prática dermatológica, deve ser considerada isenta de proteção solar.

MITOS SOBRE OS COSMECÊUTICOS BOTÂNICOS

Zoe Diana Draelos

Há diversos mitos acerca dos cosmecêuticos botânicos. Isto se deve, em parte, à crença de que plantas são naturais, sem conservantes, saudáveis, holísticas, relaxantes, revigorantes, curativas, etc. Certamente o reino das plantas é uma fonte rica de componentes ativos. As plantas se adaptaram a florescer em um meio ambiente rico em radiação UV. Talvez essa seja a razão pela qual os seres humanos vejam nas plantas soluções para os danos oxidativos. Extratos de plantas oferecem uma rica fonte de antioxidantes e anti-inflamatórios. Entretanto, uma das principais questões dermatológicas é se os materiais de origem vegetal são mais eficazes consumidos ou aplicados topicamente. A maioria dos extratos botânicos (material de origem vegetal) usados nos cosmecêuticos foi altamente processada para permitir que fossem incorporados com eficácia aos hidratantes e outros produtos de aplicação tópica. Os cosmecêuticos se apresentam sob a forma de cremes, loções, serums e soluções. Os extratos botânicos devem ser líquidos ou em pó, para que possam ser misturados com facilidade em formulações estéticas desse tipo. Este capítulo avalia alguns dos mitos mais comuns acerca dos cosmecêuticos, proporcionando uma reflexão sobre suas falácias.

Cosmecêuticos Botânicos Hipoalergênicos não Causam Reações Alérgicas

O termo “hipoalergênico” é um termo usado no mercado que significa “alergia reduzida”, e não “não-alérgico”. Este termo foi inicialmente popularizado pe-



los cosméticos da marca Clinique, uma divisão da Estée Lauder, com objetivos publicitários, para criar uma imagem única para esta nova linha de maquiagem. Não há regras governamentais que se apliquem ao conceito hipoalergênico. Dermatologistas devem considerar cosméticos hipoalergênicos como fonte de dermatite de contato alérgica para todos os pacientes (Fig. 30.1). Espera-se que as companhias que usam o conceito “hipoalergênico” tenham feito repetidos testes de contato como parte da segurança de seus produtos, mas isto nem sempre pode ser assumido.

Cosmecêuticos Botânicos sem Conservantes Produzem Menos Reações na Pele

Muitos produtos vêm sendo considerados melhores para a pele por serem sem conservantes. Este é um termo sem sentido, uma vez que todos os produtos contêm conservantes (Fig. 30.2). Os conservantes enquadram-se em diversas categorias. Há conservantes classificados como antioxidantes. Estas são substâncias destinadas a prevenir a alteração dos óleos nas formulações e prevenir a degradação de agentes colorantes. Conservantes antioxidantes que comumente desempenham esta função são acetato de tocoferil, retinil palmitato e ácido ascórbico. Eles são da mesma família das vitaminas E, A e C, as quais muitas companhias vêm divulgando como que previnem a oxidação da pele. Oxidação é um evento universal que leva ao envelhecimento de qualquer material vivo ou de origem biológica. Entretanto, o acetato de



Fig. 30.1 Dermatite de contato alérgica causado por produto hiperalérgico

tocoferil, o retinil palmitato e o ácido ascórbico usados nas concentrações para preservação dos produtos não têm grande atividade biológica para impedir a oxidação cutânea.

Outra categoria de conservantes compreende aqueles que objetivam prevenir a contaminação microbiana, seja ela bacteriana ou fúngica. Há substâncias como fenoxietanol, Kathon-CG, Bronopol, parabens, etc. Todas as formulações que contêm água devem ter algum tipo de conservante para manter a pureza nas prateleiras, seja isto chamado ou não de conservante. Alguns extratos de cravo-da-índia, como eugenol, têm características conservantes e formulações ditas “naturais” podem usar componentes com este propósito. Alguns conservantes tradicionais, como fenoxietanol, têm fragrância de rosas e podem ser classificados como fragrância, apesar de funcionarem como conservantes. A maioria das companhias usa conservantes em formulações anídras, apesar de isto nem sempre ser necessário.

Em suma, não há formulações totalmente desprovidas de conservantes, a não ser que se trate de petro-



Fig. 30.2 Todas as formulações tópicas de vitamina C devem conter um conservante para prevenir a oxidação do ácido ascórbico e escurecimento do produto

latum puro. Conservantes podem ter outras funções ou ser componentes naturais com propriedades conservativas, mas todos os produtos devem ser protegidos contra a contaminação e oxidação.

Cosmecêuticos Botânicos São Naturais

Existe este conceito inadequado de que todos os cosmecêuticos botânicos são naturais, pois derivam de plantas. A maioria dos princípios ativos botânicos foi inicialmente descoberta e isolada de plantas, mas não é mais obtida desta fonte. Isto teria um custo muito mais elevado na maioria dos casos. Muitos dos extratos botânicos são modificados e quimicamente sintetizados para chegar a uma forma que possa facilmente ser incorporada a um hidratante para a pele. Folhas rasteiras ou espinhos de cacto (Fig. 30.3) não geram sensação estética quando aspersos em um hidratante, então, são submetidos a longos processamentos que originem um líquido ou pó fino adequado ao uso cosmecêutico. Um excelente exemplo é a alantoína, obtida botanicamente da raiz do confrei. Entretanto, a maior parte da alantoína usada como agente antiinflamatório em cosmecêuticos para peles sensíveis é obtida do ácido úrico. Ela é biologicamente idêntica à alantoína derivada da planta, mas é sintetizada por uma planta “artificial” que não cresce na “mãe natureza”. Assim, o apelo de que as matérias de extratos botânicos são naturais não faz sentido. Todas as substâncias químicas são, de certa forma, naturais, uma vez que derivam de substâncias presentes na Terra.



Fig. 30.3 Extrato de cacto costuma ser um material altamente processado, uma vez que espinhos não seriam aceitáveis para a aplicação tópica

Fragrâncias de Extratos Botânicos não Causam Dermatite de Contato Alérgica

Muitas das fragrâncias de extratos botânicos novas no mercado são intituladas “hipoalergênicas”. Lembre-se de que o termo hipoalergênico significa potencial alergênico reduzido e não potencial de alergênico nulo. Lembre-se também de que hipoalergênico se refere à incidência reduzida de dermatite de contato alérgica e não à incidência reduzida de rinite vasomotora ou outros efeitos adversos nasais ou respiratórios devido ao perfume. Fragrâncias de extratos botânicos podem quase certamente causar dermatite de contato alérgica no paciente sensibilizado. Em geral, oriento meus pacientes a aplicarem o novo perfume hipoalergênico em uma das fossas antecubitais por cinco noites seguidas antes de aplicação mais liberal, para evitar dermatite de contato alérgica disseminada (Fig. 30.4).

Cosmecêuticos Botânicos Podem Reduzir a Produção de Sebo

Muitos dos produtos para o cuidado da pele no mercado hoje prometem diminuir o sebo facial. Nem sempre está claro no rótulo se a aparência de sebo é diminuída. Um mecanismo para reduzir a aparência de oleosidade na pele é absorver o sebo em esferas poliméricas de 1–30 μm de diâmetro, compostas por três monômeros: metacrilato de isobornil (MAIB), lauril metacrilato (MAL) e divinilbenzeno (DVB). O

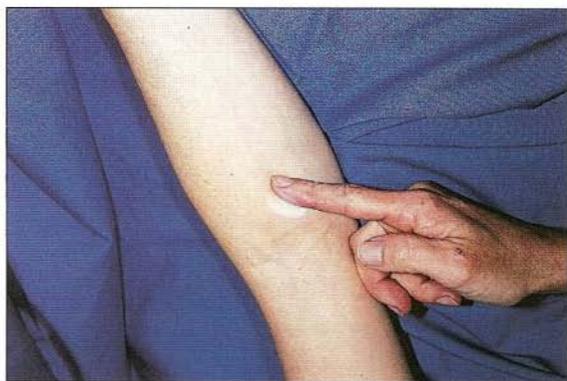


Fig. 30.4 O teste na fossa antecubital é um excelente método para avaliar possível alergia a componentes em pacientes com pele sensível

DVB serve para ligar o MAIB ao MAL e conseqüentemente formar uma rede co-polimérica tridimensional capaz de absorver substâncias solúveis em óleo líquido. Esta tecnologia foi originalmente desenvolvida para controlar derramamentos de solventes orgânicos industriais.

O sebo é absorvido pelo polímero através de inibição, uma vez que o óleo pode ser absorvido, mas não eliminado. Isto se deve ao fato de o sebo ser retido dentro do polímero pelas forças de Van der Waals, criando uma forte atração sem ligações químicas. Assim, o óleo pode ser absorvido, porém não liberado quando o polímero estiver saturado. O polímero pode se expandir até seis vezes em volume durante o processo de absorção de sebo. Esta é uma das poucas tecnologias que comprovadamente pode diminuir a aparência do sebo facial, mas ela não é baseada na botânica: entretanto, substâncias botânicas podem ser adicionadas à formulação para se fazer um apelo. Há algumas evidências preliminares de que a niacinamida pode reduzir a produção de sebo, mas estudos adicionais são necessários. Basicamente, não há substância botânica que possa seguramente reduzir o sebo.

Antiperspirantes Contêm Substâncias Químicas que não São Derivadas da Natureza e Conseqüentemente São Prejudiciais às Glândulas Sudoríparas

Sais metálicos de alumínio e/ou zircônio formam o princípio ativo de todos os antiperspirantes comercializados no mercado, que são considerados drogas que não necessitam de prescrição pelo FDA. Essencial-

mente, o sal do metal forma uma obstrução física reversível do ducto das glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas, reduzindo a transpiração em 40%–60%. Esses sais de alumínio têm pH ácido de 3,0–4,2. Assim, a formulação é de importância crucial para a criação de um antiperspirante que minimize a irritação cutânea.

Cosméticos Botânicos e Minerais São Seguros e não Causam Acne

Cosméticos botânicos têm origem em materiais derivados de plantas e cosméticos minerais contêm pigmentos derivados de fontes rochosas. Cosméticos botânicos e minerais não tendem mais ou menos a causar acne do que qualquer outro material bruto. É necessário que eles sejam submetidos a testes de comedogenicidade e testes clínicos como qualquer outra substância. Sua segurança precisa ser demonstrada em um laboratório de química cosmética e não podem ser presumidos (Fig. 30.5).

Máscaras Faciais Contendo Extratos Botânicos Melhoram o Tônus da Pele

Máscaras faciais são cremes ou pastas aplicadas à face por período de tempo limitado, variando de 5 a 30 minutos, seguido de remoção. Elas concedem amplos benefícios estéticos à pele. Máscaras faciais podem ser baseadas em polímeros de secagem rápida, argilas ou extratos botânicos. Máscaras faciais poliméricas ocluem a pele e têm um efeito hidratante temporário. Eles são retirados da pele por inteiro, em uma única camada. Máscaras faciais tipo argila são usadas



Fig. 30.5 Testes laboratoriais são cruciais para a determinação da segurança cutânea

para absorver óleo e são retiradas através de lavagem. Máscaras faciais com extratos botânicos são componentes de plantas secas contidos em embalagens às quais água é adicionada para criar uma pasta para aplicação facial. Também são retiradas com água.

A principal questão aqui é o tônus facial. Este termo é um termo de mercado que possui pouco significado dermatológico. Músculos bem tonificados são fortes, rápidos e difíceis de chegarem à fadiga. Estes termos não se aplicam à pele. Acredito que o tônus da pele é um conceito misto de maciez tátil, cor e textura homogênea. Não creio que a curta aplicação de máscaras faciais com extratos botânicos possa produzir esse efeito, mesmo que possam oferecer um agradável período de relaxamento aromático desejável para alguns consumidores.

Todos os Componentes Naturais São Mais Seguros para Produtos para Cuidado da Pele

É difícil saber do que exatamente “produtos totalmente naturais” são constituídos. A expressão “totalmente natural” vem sendo usada para designar princípios ativos derivados de plantas e minerais da Terra. Mas, não são todas as substâncias que vemos no mundo derivadas de plantas e minerais da Terra? Algo que seja quimicamente alterado ainda tem sua origem em plantas e minerais da Terra. Assim, este termo é basicamente um jargão de mercado com pouca credibilidade médica. Nem todas as substâncias naturais são necessariamente mais seguras para os produtos para cuidados com a pele. Até mesmo a hera venenosa, que causa grave dermatite de contato alérgica, é “natural” (Fig. 30.6).



Fig. 30.6 Hera venenosa é um componente natural que não é considerado seguro para aplicações cutâneas

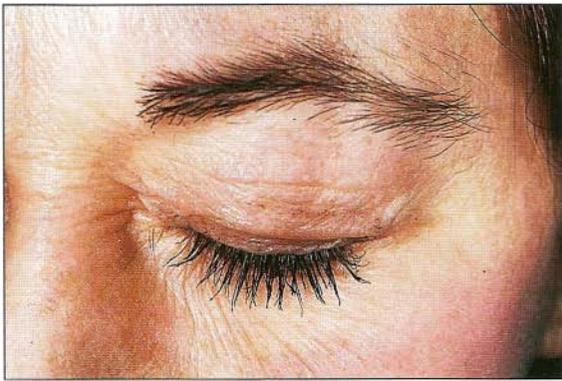


Fig. 30.7 Dermatite palpebral causada por hidratante botânico, havendo dificuldade em se determinar a exata causa



Fig. 30.8 Folhas são usadas em abrasivos faciais para exfoliar mecanicamente a superfície cutânea

Quanto Maior a Quantidade de Extratos Botânicos nos Cosmecêuticos, Melhor

Há uma regra implícita nas formulações cosmecêuticas que diz que se um componente ativo é bom, 20 componentes ativos são ótimos. Isto levou à presença de “coquetéis botânicos” em muitos produtos de hidratação facial. Uma rápida lida no rótulo revela pelo menos dez diferentes extratos de plantas. Por que estão todos eles ali? Muitas vezes, o “coquetel botânico” é comprado de um fornecedor com a intenção de criar uma fragrância agradável da mistura de extratos botânicos. Outras vezes, o manipulador do cosmético seleciona a mistura para ir ao encontro a alguma necessidade de mercado ou da mídia num dado momento. “Coquetéis botânicos” são muito problemáticos para o dermatologista que está tentando descobrir qual substância é a causa da dermatite de contato alérgica do paciente (Fig. 30.7). Por esta razão, recomendo que meus pacientes evitem hidratantes faciais que contenham muitos extratos botânicos.

Limpadores Contendo Extratos Botânicos Oriundos do Solo São Bons para Limpeza Profunda dos Poros

Um significativo número de produtos botânicos de limpeza facial contém sementes de frutas, folhas ou outras substâncias abrasivas com o propósito de limpar os poros (Fig. 30.8). De fato, é impossível limpar a glândula sebácea e o seu ducto. Apenas o óstio folicular da unidade pilosebácea pode ser alcançado pela superfície da pele. Isto significa que estes abrasivos faciais podem apenas exfoliar mecanicamente a superfície cutânea e o óstio folicular. Tampões comedonianos presentes acima da superfície podem ser removidos, bem como quaisquer corneócitos em descamação. É possível exfoliar a pele em demasia com sementes de frutas e acabar induzindo sensibilidade na pele ou formação de *milia*. Para pacientes que desejam exfoliação mecânica, recomendo um dos exfoliantes e grânulos de decarbonato tetrahidrato de sódio, que dissolvem com a continuação da abrasão. Isto evita que o paciente obsessivo-compulsivo induza o surgimento de lesões na pele.

NOVAS PESQUISAS SOBRE COSMECÊUTICOS



O campo dos cosmecêuticos ainda tem um longo caminho a percorrer. Muitos dos cosmecêuticos do futuro são apenas conceitos atualmente baseados em princípios ativos que estão sendo sintetizados com a ajuda de técnicas biológicas sofisticadas. Novos princípios ativos que são identificados através da tecnologia de combinação genética irão usar efeitos biológicos para direcionar identifica-

ção e purificação de substâncias que otimizem o funcionamento da pele. Muitos princípios ativos novos já foram identificados dentro das categorias dos antioxidantes e hidroxiácidos. Novos sistemas de veiculação também irão ajudar a direcionar os cosmecêuticos a alvos específicos sobre e dentro da pele. Esta seção do texto oferece um rápido olhar para o futuro.

TECNOLOGIA DE ARRANJO GENÉTICO E A BUSCA POR ATIVOS COSMECÊUTICOS

Bryan B. Fuller, Brian K. Pilcher, Dustin R. Smith



Introdução

O número de produtos cosmecêuticos no mercado, que oferecem uma variedade de efeitos benéficos na estrutura e função da pele, está crescendo rapidamente com a introdução de novos produtos quase que diária. Produtos apelando para a eficácia em estimular a produção de colágenos e elastina, bloquear a atividade das metaloproteinases da matriz extracelular e retardar o processo de envelhecimento estão disponíveis, e a maioria divulga que “pesquisas científicas” estão por trás de seu desenvolvimento. O desenvolvimento de cosmecêuticos verdadeiramente eficazes envolve:

1. O uso de um rigoroso programa de busca baseado em biologia celular e molecular, para identificar compostos ativos com a atividade biológica desejada (p. ex., estimulação genética de colágeno I, III ou VII).
2. A aplicação deste programa de busca para determinar se a “substância ativa” identificada NÃO produz também efeitos biológicos indesejáveis nas células da pele (p. ex., estimulam a atividade do gene MMP-1).
3. O desenvolvimento de formulações tópicas que possam fornecer quantidades suficientes da “substância ativa”, através do estrato córneo, às células-alvo, para execução do efeito biológico, por meio de análise de absorção percutânea pela pele.
4. O uso de estudos clínicos duplo-cegos, controlados por placebo, com um número suficiente de pacientes para gerar dados estatisticamente significativos sobre a eficácia do produto.

Uma vez que o primeiro passo no desenvolvimento de um produto cosmecêutico eficaz é a demonstração de que o componente “ativo” em questão não apenas produz a ação biológica desejada, mas também não tem qualquer efeito deletério sobre a estrutura ou função da pele, seria vantajoso alcançar uma única ferramenta para rastreamento biológico que pudesse desempenhar ambas as funções. Tal método de rastreamento permitiria prever a eficácia de um composto antes de se proceder ao desenvolvimento de qualquer formulação laboriosa e antes de se conduzir ensaios clínicos custosos. O uso de tecnologia de arranjo genético satisfaz essas demandas.

Princípios Básicos da Análise de Combinações Genéticas

Todas as células do corpo produzem continuamente um grupo específico de proteínas que define a estrutura e função de um determinado tipo celular. Por exemplo, as células hepáticas produzem receptores hormonais próprios para glucagon e insulina, enquanto as células renais produzem proteínas para o receptor de vasopressina e para aqueles envolvidos no transporte de íons. Essas proteínas são codificadas por genes que produzem RNAs próprios e, conseqüentemente, cada tipo celular expressa uma “marca” própria desses RNAs. Sob determinadas condições, como radiação ultravioleta (RUV), influência hormonal e envelhecimento, esse perfil de expressão de RNA muda, bem como as proteínas codificadas por esses “mensageiros”. Assim, por exemplo, na pe-

Le jovem, fibroblastos dérmicos expressam RNAm para as proteínas do colágeno I, III e VII, enquanto na pele envelhecida, os fibroblastos dérmicos produzem menos RNAm para codificarem colágeno, porém mais RNAm para codificarem a enzima MMP-1 (metaloproteinase da matriz I; collagenase 1), que destrói o colágeno. Com o advento de modernas combinações genéticas em biologia molecular, agora é possível isolar um “grupo” de RNAm de células expressando diferentes fenotipos (p. ex., fibroblastos humanos novos e velhos) e, pela análise desses RNAs, determinar quais genes estão sendo expressados ou inibidos em diferentes tipos celulares ou em células expostas a diferentes condições. Combinações genéticas são filtros ou lâminas de vidro às quais estão ligados pequenos pedaços de genes humanos (seqüências de marcas expressas). Combinações genéticas (filtros) típicas de náilon podem conter mais de 5.000 seqüências gênicas em um único filtro e algumas combinações têm sido feitas com tecidos de doenças específicas em mente. Por exemplo, um filtro genético ao qual mais de 4.000 genes “específicos da pele” foram ligados foi desenvolvido, permitindo avaliar os efeitos de modificadores biológicos, como hormô-

nios, citocinas e radiação ultravioleta na expressão de genes importantes para a pele.

A seqüência de etapas envolvidas na análise de combinações genéticas é demonstrada na Figura 31.1. O primeiro passo envolve o isolamento de RNAm de células que representam o grupo “de controle” e de células expostas a alguma condição experimental, como radiação ultravioleta (grupo “experimental”). A preparação contendo o RNAm de cada grupo é depois submetida à transcrição reversa, originando o “DNA complementar” (DNAc), que é mais estável e mais bem hibridizado com DNA do que com o RNAm. Esse DNAc é depois marcado com um radioisótopo ou marcador fluorescente, de modo que cada DNAc possa ser detectado e identificado ao final do experimento. Uma vez que os DNacs tenham sido marcados, eles são incubados com o filtro para arranjo genético (p. ex., o arranjo “específico da pele”) de modo que a hibridização entre um dado DNAc e seu DNA complementar na combinação possa ocorrer. Uma vez completada a hibridização, o DNAc não ligado é eliminado com a lavagem e o DNAc hibridizado é detectado e quantificado. Sabendo-se a localização e identidade de cada gene do filtro e comparando-se as áreas marcadas na combinação produzida pelo grupo “de controle” com as áreas marcadas produzidas pela

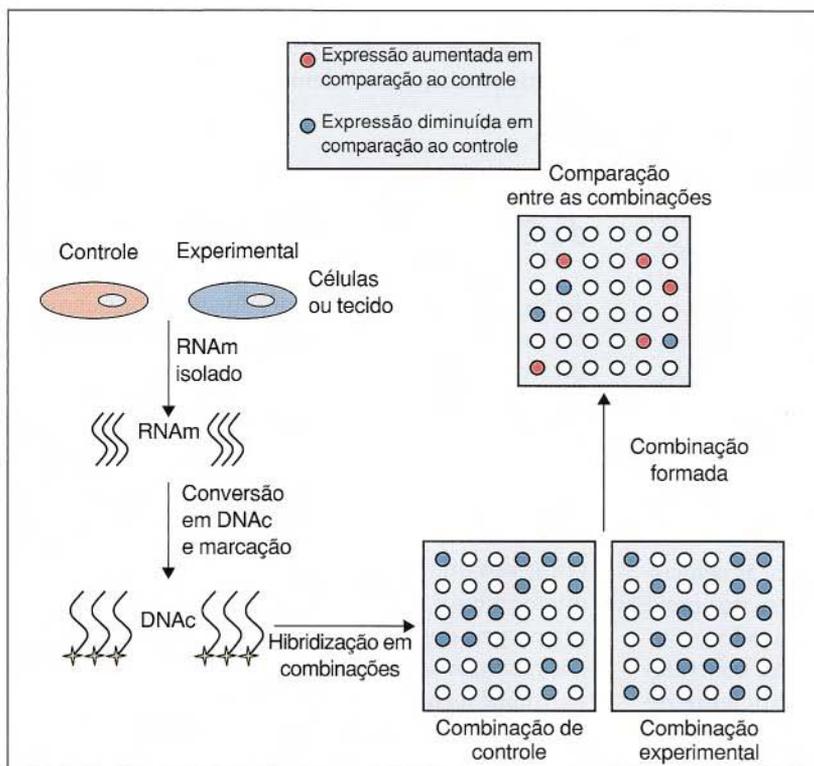


Fig. 31.1 Seqüência de etapas na análise de combinação genética. As estrelas amarelas no DNAc representam marcação radioativa ou fluorescente. Os círculos coloridos nas combinações de controle e experimentais representam RNAs expressos, enquanto círculos brancos representam RNAs que não são expressos

combinação “experimental”, pode-se determinar se um gene em particular no grupo experimental está hiperativo (*upregulated*) ou hipoativo (*downregulated*) com relação ao grupo de controle. Devido à complexidade das combinações genéticas, um *software* é usado para ajudar na quantificação e análise da enorme quantidade de dados obtida. O *software* produz uma imagem “sobreposta” dos filtros da combinação genética, calcula a diferença no nível de expressão de cada gene entre os grupos de controle e experimental e então converte esses dados relativos de expressão em uma imagem colorida. Um gene hiperativo no grupo experimental com relação ao grupo de controle é evidenciado como pontos verdes na imagem gerada pelo computador, enquanto genes que estão hipoativos são mostrados em vermelho. Um exemplo do uso dessa tecnologia na identificação de novos princípios ativos antienvhecimento e antiinflamatórios é discutido em seguida.

Utilização de Combinações Genéticas na Identificação e Caracterização de Moléculas Bioativas Antienvhecimento e Antiinflamatórias

Conforme os resultados da tecnologia de combinação genética vêm se tornando mais confiáveis e reprodutíveis, ao longo dos anos, tornou-se possível determinar os efeitos das moléculas “bioativas” em questão nas células cutâneas com maior confiança. Além disso, o uso de combinações microscópicas expandiu-se, partindo de estudos básicos de pesquisa de identificação de compostos candidatos e chegando a busca de amostras teciduais em um cenário clínico, visando determinar a suscetibilidade de um indivíduo a certas doenças, como câncer. Devido à vasta quantidade de dados obtidos de um experimento em particular (p. ex., 5.500 genes de interesse em um filtro de DNA), é vantajoso selecionar-se apenas um grupo restrito de genes de interesse “fundamental” para a investigação. Por exemplo, se atividade antiinflamatória é desejada, deve-se investigar a regulação de genes como COX-2 (gene produtor de PGE-2), IL-1 α , IL-6, IL-8 e TNF- α . De outro modo, se um bioativo antiidade fosse desejado, deveria-se focar nos genes de matriz extracelular, como os colágenos, a elastina e os proteoglicanos, combinada à inibição de proteases que degradem a matriz, como colagenases e gelatinases. A tecnologia de combinação microscópica também oferece a oportunidade de se identificar novos efeitos benéficos que ainda não haviam sido descobertos usando-se experimentos característicos envolvendo genes isolados.

Temos usado tecnologia de combinação genética para identificar compostos únicos que tenham efeitos antiidade e/ou antiinflamatórios em vários tipos celulares cutâneos. Em um estudo, avaliamos a capacidade de um novo composto em modular a expressão de genes relacionados com o envelhecimento em fibroblastos dérmicos de seres humanos idosos. Os fibroblastos cresceram na presença (Experimental) ou ausência (Controle) do composto CX-412, por 48 horas, momento no qual os RNAm de cada grupo de cultura celular foram isolados, convertidos em DNAc, marcados com nucleotídeos radioativos e hibridizado em filtros genéticos do tipo IntegriDerm DermArray. Estes filtros microscópicos contêm mais de 4.400 DNacs únicos, escolhidos devido à sua expressão em células cutâneas e relevância na pesquisa dermatológica. Genes comumente expressados na pele são evidenciados em duplicata em diferentes locais nos filtros gênicos, para se estabelecer uma estimativa da reprodutibilidade da reação de hibridização. As imagens de hibridização são inseridas no programa de computador, que normaliza os dados e determina o código de cores referente à hiperatividade (codificação verde) ou hipoatividade (codificação vermelha) dos genes expressados nos fibroblastos tratados com CX-412, com relação às culturas de fibroblastos não tratados (Figura 31.2C). As Figuras 31.2A e B mostram as imagens reais dos DNacs radiativos hibridizados que foram hiper ou hipoativados pelo CX-412.

QUADRO 31.1

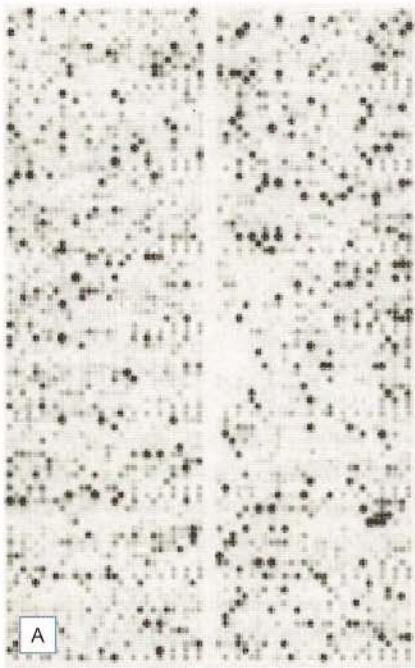
Alterações induzidas por CX-412 na expressão de genes relacionados com inflamação e envelhecimento

Hiperativados por CX-412

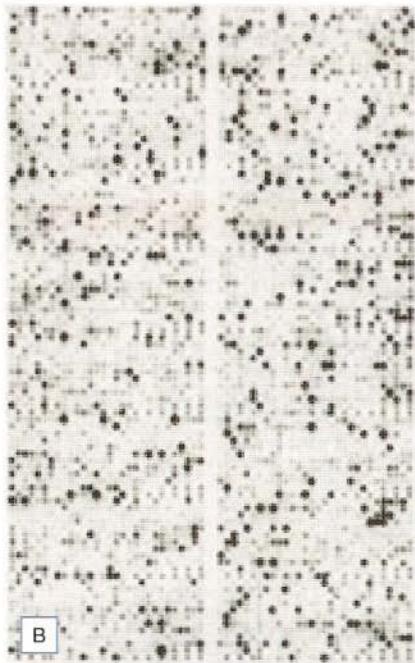
- Inibidor tecidual de metaloproteinasas 1 (TIMP-1)
- Inibidor tecidual de metaloproteinasas 2 (TIMP-2)
- Colágeno tipo I
- Colágeno tipo II
- Colágeno tipo III

Hipoativados por CX-412

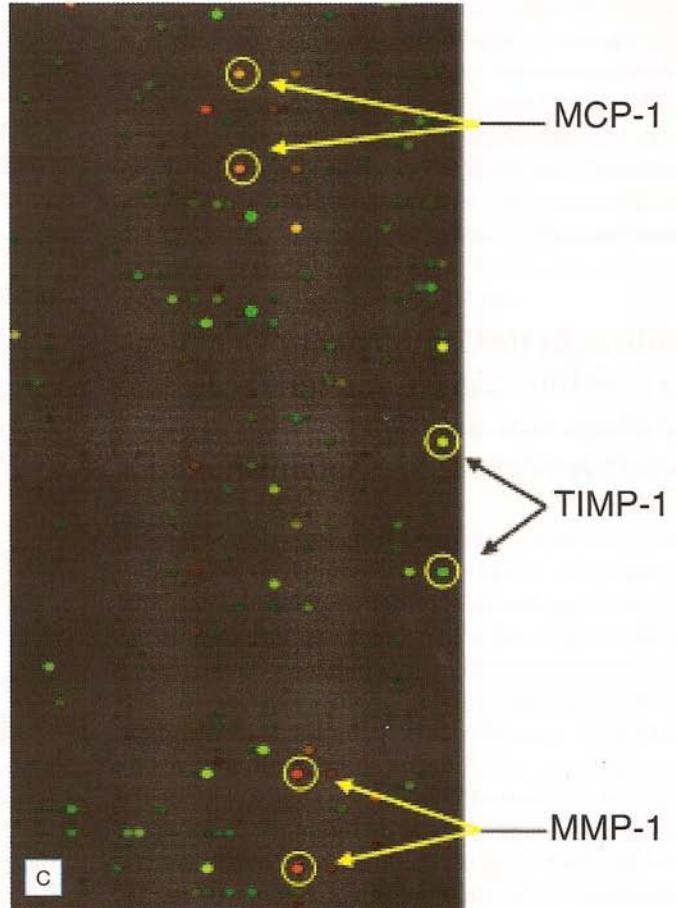
- Colagenase 1 (MMP-1)
- Gelatinase 72 kDa (MMP-2)
- Ativador de plasminogênio tipo uroquinase (uPA)
- Ativador de plasminogênio tecidual (tPA)
- Inibidor do ativador de plasminogênio I (PAI-1)
- Inibidor do ativador de plasminogênio II (PAI-2)
- Receptor de quemocinas I
- Molécula de adesão celular de leucócitos ativados
- Interleucina 1b
- Interleucina 6
- Receptor de interleucina 13
- Fator de crescimento de fibroblasto 2 (bFGF)



A



B



C

Fig. 31.2 Resultados de combinações genéticas do IntegriDerm em fibroblastos tratados com o composto CX-412. O DNAc de células tratadas com controle (A) ou CX-412 (B) foi hibridizado pela membrana de náilon para combinação genética. Em seguida da hibridização, as manchas foram desenvolvidas usando um phosphorimager Cyclone da Packard. (C) O computador gerou uma imagem de comparação, evidenciando que o CX-412 reduziu a expressão da proteína quimiotática para monócitos (MCP-1) e colagenase 1 (MMP-1), conforme evidenciado pelos pontos vermelhos de hidrólização, mas induziu a expressão de inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP-1), conforme evidenciado pelos pontos verde da hidrólização

Após quantificar o nível de todos os genes expressados no grupo-controle e no grupo de células tratadas com CX-412, descobrimos que fibroblastos mais velhos tratados com CX-412 mudaram seu padrão de destruição para produção de matriz extracelular (Quadro 31.1). Por exemplo, a inibição das metaloproteinases da matriz extracelular, colagenase 1 e gelatinase de 92 kDa foi notada conforme os inibidores naturais de MMPs, TIMP-1 e TIMP-2 estiveram hiperativos. Além disso, a expressão de colágenos dos tipos I, II e III esteve aumentada nos fibroblastos. Além dos genes relacionados com a idade, também descobrimos que alguns genes associados a certas inflamações, incluindo uPA tPA, PAI-1, IL-1 α e IL-6 estiveram marcadamente inibidos pelo composto testado.

Resumo

O uso da tecnologia de combinação genética permite que se obtenha, através de um pequeno número de experimentos, muitas informações sobre genes específicos que podem ser tanto estimulados quanto inibidos por qualquer composto considerado para o desenvolvimento cosmeceútico. A técnica pode ser utilizada para identificar novos candidatos a drogas para o tratamento de doenças dermatológicas, como psoríase, dermatite atópica, dermatite seborréica e até ceratoses actínicas e, conforme mostrado acima, é útil para identificar compostos capazes de reduzir, retardar ou até reverter o processo de envelhecimento cutâneo. Finalmente, as combinações genéticas oferecem a oportunidade de se analisar princípios “ati-

vos” cosmeceúticos e extratos botânicos atualmente utilizados em produtos para os cuidados com a pele, e determinar quais efeitos positivos e negativos esses “ativos” podem realmente causar na função da pele.

Leituras Sugeridas

- Baldi P, Hatfield GW, Hatfield WG 2002 DNA microarrays and gene expression: from experiments to data analysis and modeling. Cambridge University Press, Cambridge
- Curto EV, Lambert GW, Davis RL, Wilborn TW, Dooley TP 2002 Biomarkers of human skin cells identified using DermArray[®] DNA arrays and new bioinformatics methods. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 291:1052–1064
- Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al 2002 Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Archives of Dermatology* 138:1462–1470
- Floyd RA, Hensley K, Forster MJ, Kelleher-Andersson JA 2002 Nitrones, their value as therapeutics and probes to understand aging. *Mechanisms of Ageing and Development* 123:1021–1031
- Gerhold D, Caskey C T 1996 It's the genes! EST access to human genome content. *Bioessays* 18: 973–981
- Herlaar E, Brown Z 1999 p38 MAPK signaling cascades in inflammatory disease. *Molecular Medicine Today* 5:439–447
- Johnston M 1998 Gene chips: array of hope for understanding gene regulation. *Current Biology* 8:R171–174
- Okubo K, Matsubara K 1997 Complementary DNA sequence (EST) collections and the expression information of the human genome. *FEBS Letters* 403:225–229

FUTUROS COSMECÊUTICOS DE IMPORTÂNCIA DERMATOLÓGICA

Neil S. Sadick



Introdução

A utilização de novos e inovadores agentes cosméticos está em constante expansão. Correlações entre resultados de estudos *in vitro* e *in vivo* têm fornecido melhor avaliação científica objetiva da verdadeira eficácia desses novos agentes. Assim, novas e inovadoras moléculas vêm sendo desenvolvidas. Dois dos novos cosmeceuticos são os produtos para cuidado da pele à base de DNA e uma nova geração de antioxidantes (AO) superpotentes, como genisteína e idebenona.

Antioxidantes

A pele depende de AOs para protegê-la do estresse oxidativo causado pela luz solar e poluição. O mecanismo de ação dos antioxidantes inclui a capacidade de varrer partículas reativas de oxigênio originadas em resposta à exposição ultravioleta. A nova geração de botânicos antioxidantes inativa os radicais reativos de oxigênio, como ânions superóxido, radicais hidróxi, radicais peróxi graxos e hidroperóxidos.

Recentemente, dois novos genes de metaloproteínase quinase, ERK e JNK, foram descobertos pelo importante papel no dano oxidativo induzido por radicais livres devido à radiação ultravioleta. Esses genes podem regular a diminuta ativação das metaloproteína quinases (MAPs). Isto pode levar subsequentemente à produção diminuída de colagenase, gelatinase, estromolisina e outras metaloproteínases (Fig. 32.1).

Antioxidantes botânicos vêm desempenhando papel cada vez maior nesse sentido. Eles podem ser classificados em uma das três categorias: flavonóides, carotenóides e polifenóis. Os flavonóides possuem uma estrutura polifenólica que contribui com suas capacidades antioxidantes, protetora contra radiação ultravioleta e quelação de metais. O genestênio é outro exemplo. Os carotenóides são quimicamente relacionados com a vitamina A, que, por sua vez, engloba todos os derivados de retinol de ocorrência natural. O terceiro grupo, dos polifenóis, compreende o maior grupo de antioxidantes botânicos.

Antioxidantes são compostos instáveis, o que permite que eles funcionem em reações redóxi. Entretanto, essa instabilidade os torna difíceis de serem manipulados em produtos para cuidados da pele com estabilidade aceitável. Os AOs são também geralmente corados e podem requerer veiculação acelerada, que os permita penetrar ao máximo de camadas cutâneas em concentrações apropriadas. Finalmente, AOs devem ter fortes efeitos fotoprotetores, incluindo redução de eritema de células de queimadura solar e alterações no DNA.

Genisteína

Histórico

Genisteína é uma isoflavona de soja com atividades biológicas diversas. Ela foi inicialmente isolada de grãos de soja em 1931. É um antioxidante potente, inibidor específico da proteína tirosina, quinase e fi-

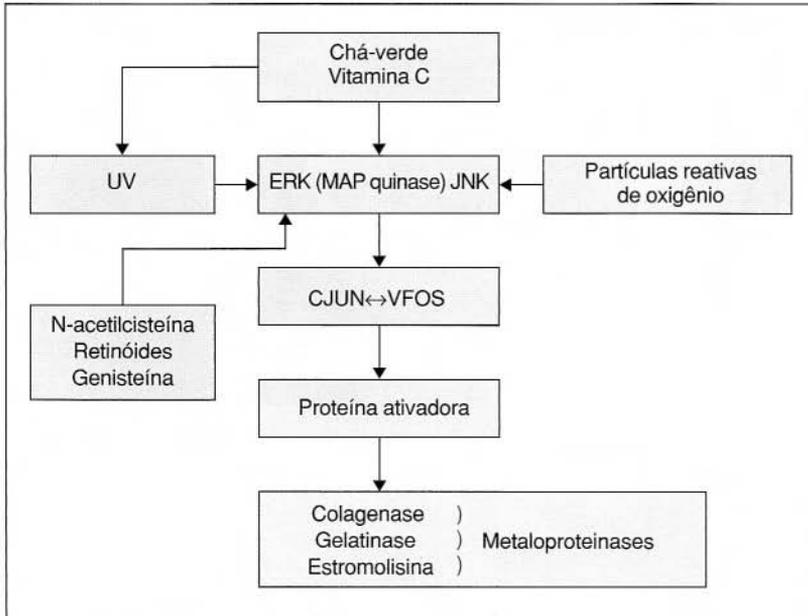


Fig. 32.1 Teoria do envelhecimento baseada nos radicais livres

toestrogênios. Nos últimos anos, evidências crescentes têm emergido através de muitos investigadores, mostrando que esse componente natural exibe efeitos terapêuticos e preventivos em cânceres de mama e próstata, síndrome pós-menopausa, osteoporose e doenças cardiovasculares em animais e seres humanos. Diversos estudos na última década demonstraram que o genestênio tem efeitos antifotocarcinogênicos e antifotoenvelhecimento importantes. A genisteína possui efeitos significativos em termos de inibição da carcinogênese química e da causada por radiação ultravioleta, fotoenvelhecimento em camundongos, além de fotodano em seres humanos. O mecanismo de ação envolve proteção contra o dano oxidativo e fotodinâmico ao DNA, hipotivação das cascatas de sinalização ativadas pelo UVB e atividades antioxidantes.

Atividades biológicas (Quadro 32.1)

Sabe-se que a genisteína tem efeitos semelhantes ao do estrogênio, entretanto, a potência estrogênica é bem menor do que a dos esteróides fisiológicos, correspondendo apenas a 1/10.000 a 1/50.000 da potência do estriol ou estradiol.

A genisteína possui propriedades antioxidantes que previnem a hemólise de hemácias pelo ácido dialúrico ou H_2O_2 e inibem a peroxidação lipídica microssomal induzida pelo complexo Fe^{2+} -ADP e NADPH. A genisteína e as isoflavonas relacionadas

QUADRO 32.1

Efeitos biológicos da genisteína

- Antioxidante potente
- Inibidor da tirosina-quinase
- Fitoestrogênio
- Inibe a ativação oncogênica após radiação UVB
- Proteção contra o dano oxidativo e fotodinâmico ao DNA
- Hipotivação das cascatas transdutoras de sinais ativadas por UVB

também inibem a oxidase NADH e a cadeia respiratória mitocondrial de fígado de rato. Finalmente, a genisteína tem sido considerada o inibidor mais potente da ativação mediada pelo p450 do benzo[*a*]pireno, dentre todas as isoflavonas.

Além disso, foi demonstrado que a genisteína possui múltiplos efeitos benéficos na saúde do organismo. Ela tem sido usada como uma alternativa no tratamento da síndrome pós-menopausa de mulheres, baseando-se em estudos realizados com mulheres asiáticas. As asiáticas incluem mais soja em sua dieta e têm menos sintomas da síndrome menopáusicas. A genisteína também tem sido proposta como um tratamento para a osteoporose em mulheres menopausadas e homens idosos.

Alguns estudos têm demonstrado que tal consumo de isoflavona de soja está associado à incidência diminuída de doenças cardiovasculares, à redução do colesterol LDL e ao aumento do HDL. Isso também

tem sido encontrado em mulheres com dietas baseadas em proteínas da soja, contendo grandes concentrações de isoflavonas.

Acredita-se que a genisteína tenha atividades quimiopreventivas e anticancerígenas. Demonstrou-se que ele pode inibir a atividade da proteína tirosinoquinase (TPK), topoisomerase II (Topo II) e quinase ribossomal S6 (RS6K) em culturas celulares. Também foi demonstrada a capacidade de inibir a atividade do oncogene *ras* e diminuir a expressão de *c-fos* e *c-jun* induzida por PD6F em fibroblastos.

Efeitos da genisteína na fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento (Quadro 32.2)

Embora muitos estudos *in vitro* tenham demonstrado que a genisteína possui potencial atividade anticancerígena, conforme já abordado, faltam evidências dos efeitos na carcinogênese cutânea, embora haja forte suporte científico deste potencial. Demonstrou-se a capacidade da genisteína de inibir dano oxidativo ao DNA induzido por radiação UV em culturas de células e DNA purificado e bloquear a expressão dos proto-oncogenes *c-fos* e *c-jun* induzida por radiação UVB na pele da boca. Também se demonstrou a inibição da fosforilação do EGF-R e metaloproteinase na pele humana independente de seu efeito fotoprotetor.

A genisteína parece inibir a carcinogênese induzida por UVB em camundongos (Fig. 32.2). Em um estudo completo sobre carcinogênese, camundongos foram clinicamente expostos a 0,3 KJ/m² de UVB duas vezes por semana após sua aplicação tópica. Ocorreu mais de 90% de inibição da carcinogênese cutânea dependendo da dose da genisteína, confir-

mando a capacidade da genisteína tópica em inibir a carcinogênese cutânea induzida por UVB.

Também foi demonstrado que a genisteína pode inibir fotodano agudo e crônico induzido por UVB, na pele de camundongos. Num estudo envolvendo queimaduras solares agudas, camundongos foram irradiados diariamente com dose diária (1,8 KJ/m²) de UVB por 10 dias. A aplicação tópica de 5 μmol de genisteína 60 minutos antes de cada irradiação com UVB bloqueou completamente queimaduras solares agudas induzidas pelo UVB. Em um estudo sobre a exposição crônica ao UVB, camundongos foram irradiados (0,3 KJ/m²) de UVB, duas vezes por semana durante quatro semanas. Exposição crônica a baixas doses de UVB causou um aumento da aspereza e das rugas nos camundongos. A aplicação da genisteína antes e depois da exposição ao UVB diminuiu o fotodano, com a aplicação pré-UVB mostrando melhores resultados. Avaliação histológica evidenciou que o genestênio inibiu a hiperplasia epidérmica, a acantose e a atipia nuclear induzidas pelo UVB (Fig. 32.3). Efeitos protetores foram confirmados histologicamente através da quantificação da espessura epidérmica e densidade de fibras elásticas. Os experimentos citados substancialmente demonstram que o genestênio é capaz de bloquear o dano cutâneo subagudo e crônico induzidos por UVB e as alterações histológicas relacionadas com o fotoenvelhecimento.

A genisteína parece proteger a pele humana contra o fotodano induzido por UVB. Ela foi aplicada na pele dorsal de seis indivíduos do sexo masculino, com fototipos de II-IV, 60 minutos antes e cinco minutos após a irradiação com UVB. A pele foi fotografada e quantificada quanto ao eritema através de índice de eritema estabelecido por cromometria ótica. A aplicação de 5 μmol de genisteína por cm² bloqueou substancialmente o eritema induzido por diferentes doses de radiação UVB, enquanto a aplicação pós-exposição mostrou muito pouco efeito na proteção do eritema cutâneo. Os resultados deste estudo mostraram que a aplicação de genisteína previamente à exposição ao UVB inibiu significativamente tanto o eritema quanto o desconforto cutâneo, enquanto a aplicação após exposição ao UVB melhorou o desconforto, porém com efeitos mínimos sobre o eritema (Fig. 32.4).

Ademais, demonstrou-se que a genisteína oferece proteção contra o fotodano cutâneo induzido por PUVA em modelos animais (camundongos). Danos morfológico e histológico foram minimizados com aplicação tópica prévia ao tratamento. Os efeitos foram mediados pela inibição do PUVA induzida por vias apoptóticas.

Finalmente, a genisteína parece bloquear queimaduras cutâneas em seres humanos induzidas por

QUADRO 32.2

Efeitos clínicos da genisteína

- Efeitos preventivos e terapêuticos em seres humanos e animais sobre:
 - Câncer de mama
 - Câncer de próstata
 - Síndrome pós-menopausa
 - Osteoporose
 - Doença cardiovascular
- Inibe carcinogênese cutânea induzida por carcinógenos químicos e luz UV, fotoenvelhecimento e fotodano
- Inibe formação de tumor cutâneo após radiação UVB



Fig. 32.2 (A-C) Efeito da genesteína em queimaduras agudas induzidas por UVB em camundongos

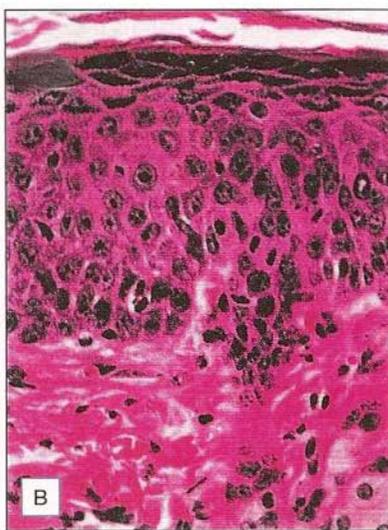
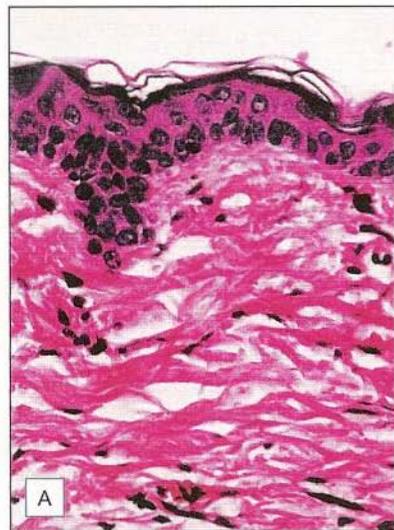


Fig. 32.3 (A-C) Alterações histológicas provocadas por genesteína em camundongos expostos a UVB

UVB, bem como fotodano induzido por PUVA. As atividades antipromotoras estão primariamente associadas a mecanismos antiinflamatórios, hipoativação da atividade de PTK e expressão de proliferação celular associada a protooncogenes.

Idebenona

A idebenona é outro antioxidante recém-desenvolvido. O futuro promissor da idebenona é baseado em estudos sobre células de queimadura solar, fotoquimioluminescência, estudos sobre produtos oxidativos primários e secundários e avaliação do dano aos queratinócitos irradiados com UVB. A idebenona parece ser um poderoso antioxidante em comparação com o tocoferol, ubiquinona, ácido ascórbico e ácido alfa lipóico (Tabela 32.1).

Estudos clínicos em andamento tentam avaliar sua eficácia *in vivo*. Esses estudos estão comparando a capacidade protetora de substâncias antioxidantes comumente utilizadas. Correlação e tendências entre os resultados dos estudos permitem que seja estabelecido um protocolo de pesquisa padronizado para quantificar a capacidade de proteção ao estresse oxidativo das substâncias estudadas.

Na Tabela 32.1, cada estudo representa a possibilidade de escore máximo de 20 pontos. Foram cinco estudos independentes, conseqüentemente, um escore possível de 100 pontos (20 × 5). Os pontos atribuídos a um antioxidante em cada estudo dependeram de sua relativa eficácia de proteção contra o estresse oxidativo no mesmo estudo. Logo, a pontuação final é o total de pontos de cada antioxidante em cada estudo independente, representando então a eficácia global do antioxidante em proteger contra o estresse oxidativo ambiental ou, conforme é mencionado, “Fator de Proteção Ambiental” (FPA) do antioxidante.

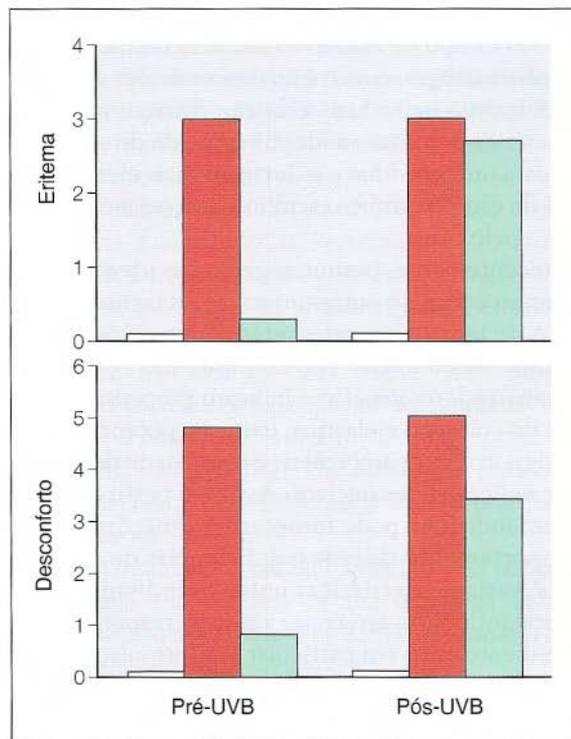


Fig. 32.4 Efeitos da genesteína no eritema e desconforto cutâneo em seres humanos induzidos por UVB

dante. Os resultados de vários estudos mostram, com maior consistência, que a ideberona pode atuar como um antioxidante eficaz.

Cuidados com a Pele Baseados em Análise de DNA

Agora que o genoma humano foi seqüenciado, variações genéticas entre os indivíduos podem ser analisa-

TABELA 32.1

Mecanismo de envelhecimento baseado no tratamento dos radicais livres gerados pelo estresse oxidativo

Teste	Idebenona	Tocoferol	Cinetina	Ubiquinona	Ácido ascórbico	Ácido lipóico
Análise das células de queimaduras solares	20	16	11	6	0	5
Fotoquimioluminescência	20	20	10	15	20	5
Produtos oxidativos primários	16	10	20	5	3	4
Produtos oxidativos secundários	19	17	10	12	12	20
Queratinócitos irradiados por UVB	20	17	17	17	17	7
Total de pontos	95	80	68	55	52	41

das para se determinar variações interindividuais. Esse novo campo de estudo é chamado farmacogenética (*pharmacogenomics*), e analisa variações genéticas em respostas individuais a drogas. Avanços na farmacogenética permitem a identificação de drogas eficazes para um indivíduo e a dosagem mais efetiva. Essa área de estudo também tem implicações no cuidado com a pele.

Recentemente, pesquisas genéticas identificaram genes específicos e outras informações fornecidas por DNA de indivíduos, relevantes para a saúde e envelhecimento cutâneos. Por exemplo, tais genes e outros marcadores genéticos indicam propensão a ruptura do colágeno e elastina, irritação potencial, tolerância a irritantes ambientais e capacidade de neutralizar radicais livres nocivos. Assim, o perfil de DNA de um indivíduo pode fornecer informações sobre o comportamento da pele e deficiências desta. Ademais, variações genéticas entre os indivíduos têm grande influência em como a pessoa responde a um ingrediente ativo em particular em formulações para cuidados com a pele. Para aumentar sua eficácia, as formulações para cuidados da pele podem agora ter sua fórmula baseada no perfil genético exclusivo de um indivíduo.

Para se obter material genético, Skin DNA Test é administrado. Isto é feito usando-se o Skin DNA Kit,

que contém quatro hastes flexíveis estéreis de algodão. Amostras de DNA são obtidas através do esfregaço da mucosa jugal. Uma vez secas, as hastes são colocadas dentro de um envelope próprio, que é então lacrado. A amostra de DNA, contendo milhares de células epiteliais, é analisada. O perfil de DNA é determinado através de reação em cadeia da polimerase, onde uma pequena quantidade de DNA é ampliada quase um milhão de vezes. A ampliação permite que cientistas identifiquem e testem vários marcadores genéticos através de microcombinações. Os resultados são colocados em um sistema computadorizado próprio de formulação.

Dentre os marcadores genéticos analisados há informações tanto de DNA nuclear quanto do mitocondrial. Foco especial é dado na correlação dos dados das regiões hipervariáveis 1 e 2 da região de alça D do genoma mitocondrial à atividade das metaloproteinases da matriz extracelular (MMP). Esta atividade é reconhecida por degradar colágeno, elastina e outras proteínas da pele. Um estudo clínico de 24 semanas demonstrou melhora de rugas finas (56%), lentigos solares (38%), hiperpigmentação com manchas (36%), telangiectasias (40%) e aspereza da pele (68%). O tratamento foi bem tolerado pelos indivíduos, sem a ocorrência de efeitos adversos (Fig. 32.5).

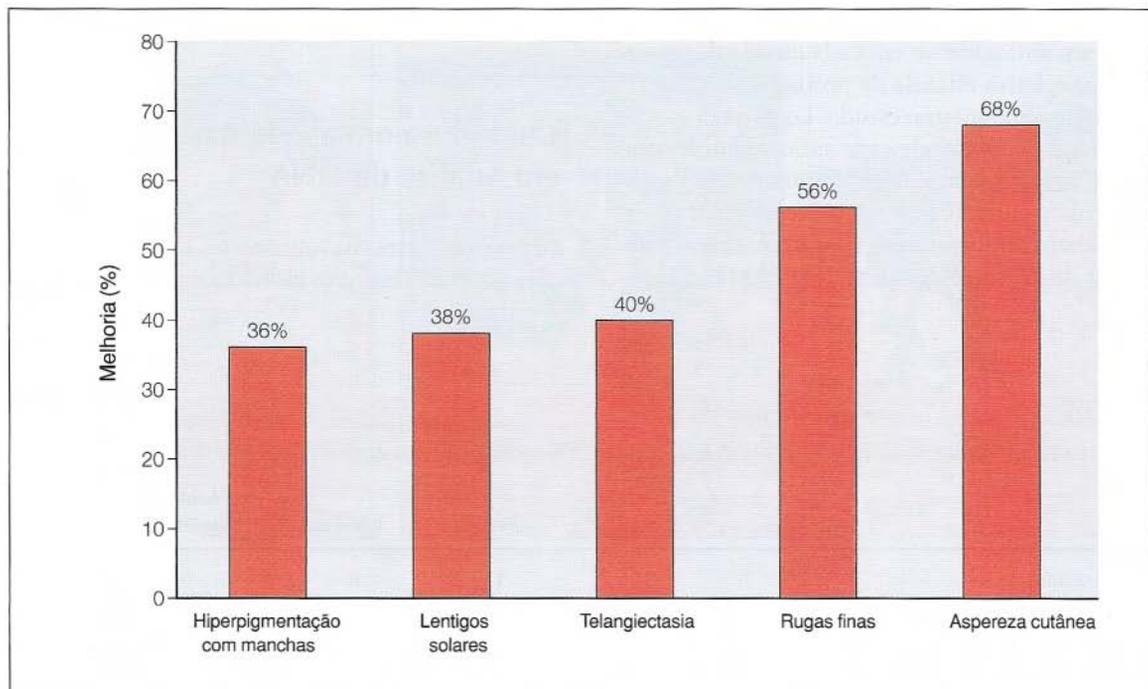


Fig. 32.5 Sinais clínicos de envelhecimento facial: melhora percentual após 24 semanas de tratamento

Conclusão

A próxima geração de cosmecêuticos deve focar antioxidantes de alta eficácia, como genisteína e ibedonona, que parecem proteger contra o dano celular induzido por radiação ultravioleta, diminuir a incidência de câncer cutâneo e poder reverter o processo de fotoenvelhecimento. Tecnologias de DNA baseadas no genoma representam uma nova abordagem aos cuidados da pele. Ambas as novas tecnologias deverão desempenhar um papel importante na munção de um dermatologista contra o fotoenvelhecimento, quando estudos científicos assegurarem sua eficácia.

Leituras Sugeridas

- Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al 1987 Genestein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *Journal of Biological Chemistry* 262:5592–5595
- Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, et al 1998 The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstetrics and Gynecology* 1998;91:6–11
- Arora A, Nair MG, Strasburg GM 1998 Antioxidant activities of isoflavones and their biological activities in liposomal system. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 356:133–141
- Brezeinski A, et al 1997 Short-term effects of phytoestrogens-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 42:89–94
- Cai Q, Wei H 1996 Effects of dietary genestein on antioxidant enzyme activities in Sencar mice. *Nutrition and Cancer* 25:1–7
- Correa P 1981 Epidemiological correlations between diet and cancer frequency. *Cancer Research* 41:3685–3690
- Draeos Z 2003 Botanical antioxidants. *Cosmetics and Dermatology* 16:46–48
- Fotsis T, Pepper M, Adlercerutz H, et al 1993 Genestein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 90:2690–2694
- Gyorgy P, Murata K, Ikehata H 1964 Antioxidants isolated from fermented soybeans (tempeh). *Nature* 203: 870–872
- Kang S, Chung JH, Lee JH, et al 2003 Topical N-acetyl cysteine and genestein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. *Journal of Investigative Dermatology* 120:835–841
- Kapotiis S, Hermann M, Held I, et al 1997 Genestein, the dietary-derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 17:2868–2874
- Kiguchi K, Constantinou A, Huberman E 1990 Genestein induced cell differentiation and protein-linked DNA strand breakage in human melanoma cells. *Cancer Communications* 2:271–278
- Lee EH, Cho SY, Kim SJ, et al 2003 Ginsenoside Fl protects human HaCat keratinocytes from ultraviolet +B induced apoptosis by maintaining constant levels of Bcl-2. *Journal of Investigative Dermatology* 121:607–613
- Li D, Yee JA, McGuire MH, Yan F 1999 Soybean isoflavones reduces experimental metastasis in mice. *Journal of Nutrition* 29:1075–1078
- Messina M, Barnes S 1991 The role of soy products in reducing risk of cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 83:541–546
- Monon LG, Kuttan R, Nail MG 1998 Effect of isoflavone genestein and daidzein in the inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F-10 melanoma cells. *Nutrition and Cancer* 30:74–77
- Okura A, Arakawa H, Oka H, Yoshinari T, Monden Y 1988 Effect of genestein on topoisomerase activity and on the growth of [VAL 12] Ha-ras-transformed NIH 3T3 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 157:183–189
- Pinnell SR 2003 Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 48:1–19
- Pratt DE, Di Pietro C, Porter WL, Giffey JW 1981 Phenolic antioxidants of soy protein hydrolyzates. *Journal of Food Science* 47:24–25
- Tham DM 1998 Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:2223–2235
- Wang Y, Yaping E, Zhang X, et al 1998 Inhibition of ultraviolet B induced *c-fos* and *c-jun* expression by genestein through a protein tyrosine kinase-dependent pathway. *Carcinogenesis* 19:649–654
- Wei H, Bowen R, Zhang X, Leibold M 1998 Isoflavone genestein inhibits the initiation and promotion of two-stage skin carcinogenesis. *Carcinogenesis* 19:1509–1514
- Wei H, Cai Q, Rhan R 1996 Inhibition of Fenton reaction and UV light-induced oxidative DNA damage by soybean isoflavone genestein. *Carcinogenesis* 17:73–77
- Yamaguchi M, Goa YH 1998 Genestein inhibits bone loss. *Biochemical Pharmacology* 55:71–76
- Zwiller J, Sassone-Corsi P, Kakazu K, Boyton AL 1991 Inhibition of PDGF-induced *c-jun* and *c-fos* expression by a tyrosine protein kinase inhibitor. *Oncogene* 6:219–221

A NOVA GERAÇÃO DE HIDROXIÁCIDOS

M. Elizabeth Briden, Barbara Green



Introdução

Os poli-hidroxiácidos (PHAs) representam a próxima geração dos alfa-hidroxiácidos (AHAs) para uso no tratamento cosmético e dermatológico da pele. Estruturalmente similar aos AHAs tradicionais, os poli-hidroxiácidos promovem efeitos antienvhecimento e de suavização da pele comparáveis com os AHAs, além de oferecer várias vantagens terapêuticas. Os PHAs são menos irritantes para a pele comparados com os AHAs e causam menos ardência e queimação. A compatibilidade do PHA com tipos de pele clinicamente sensíveis foi previamente demonstrada em pacientes com diagnóstico de dermatites atópica e rosácea. Os PHAs também fortalecem a barreira cutânea, um fato importante para pacientes com comprometimento cutâneo. Além disso, essas moléculas funcio-

nam como umectantes e hidratantes, assim como promovem efeitos de quelação antioxidante graças à sua estrutura poli-hidróxi. Os PHAs, no entanto, não aumentam a sensibilidade ao sol, mas promovem efeito removedor de radicais livres. Diversos benefícios para a pele são proporcionados pelos PHAs, tornando-os importantes cosmeceúticos.

A estrutura poli-hidroxiácida

Os poli-hidroxiácidos são ácidos carboxílicos orgânicos, que possuem dois ou mais grupos hidroxila numa estrutura molecular alifática ou alicíclica. Quando um desses grupos hidroxila ocorre na posição alfa, o PHA é um poli-hidroxi AHA (Fig. 33.1). Como eles com-

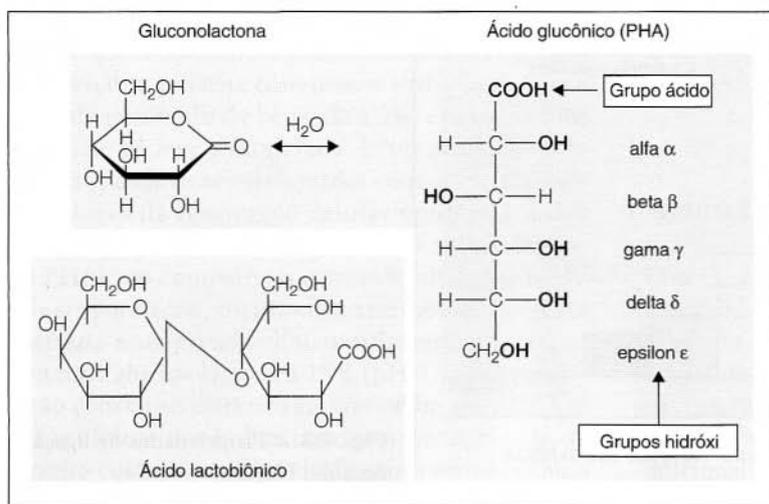


Fig. 33.1 PHAs: gluconolactona e ácido lactobiônico

partilham uma estrutura AHA, os compostos PHA têm a capacidade de promover efeitos cutâneos similares aos AHAs tradicionais, como o ácido glicólico.

Gluconolactona: um PHA Representativo

A gluconolactona (ácido glucônico delta lactona) é um componente tóxico que ocorre naturalmente na pele. O tamanho relativamente grande da molécula (peso molecular de 178 *versus* 76 do ácido glicólico) facilita a penetração gradual na pele, minimizando assim a irritação. A molécula de menor tamanho do ácido glicólico penetra mais rapidamente na pele, causando com frequência ardência e queimação. O potencial da gluconolactona para aumentar a hidratação é atribuído às propriedades umectantes dos vários grupos hidroxila, que podem atrair e ligar moléculas de hidrogênio à água (Fig. 33.2).

Efeitos antioxidantes e removedores de radicais livres da gluconolactona

As propriedades da gluconolactona são evidentes em substâncias como alimentos e drogas nas quais

foi mostrado que a gluconolactona inibe a oxidação e ajuda a manter a integridade dos produtos (Fig. 33.3).

Bernstein et al demonstraram que a gluconolactona tem efeito removedor de radicais livres comparáveis com outros compostos bem conhecidos, como o ácido ascórbico e o alfa-tocoferol usando um modelo *in vitro* de fotoenvelhecimento cutâneo. Nesse modelo, os compostos foram medidos por sua capacidade de prevenir a ativação induzida pelo ultravioleta de um promotor de elastina na pele, via atividade removedora de radicais livres. Um aumento na expressão do promotor de elastina causa uma deposição anormal de estruturas pobres em materiais elásticos na pele — condição conhecida como elastose solar. A proteção máxima dos removedores de radicais livres ocorre numa taxa de aproximadamente 50%; os outros 50% são causados pelo dano direto do UV às células e ao DNA celular. Os resultados do estudo mostraram que a gluconolactona promove até 50% de proteção contra a radiação UV. Este efeito não pode ser explicado pela filtração UV isolada, e assim foi atribuído à capacidade da gluconolactona de quelar metais promotores da oxidação, possivelmente pelos efeitos de remoção direta dos radicais livres pela gluconolactona.

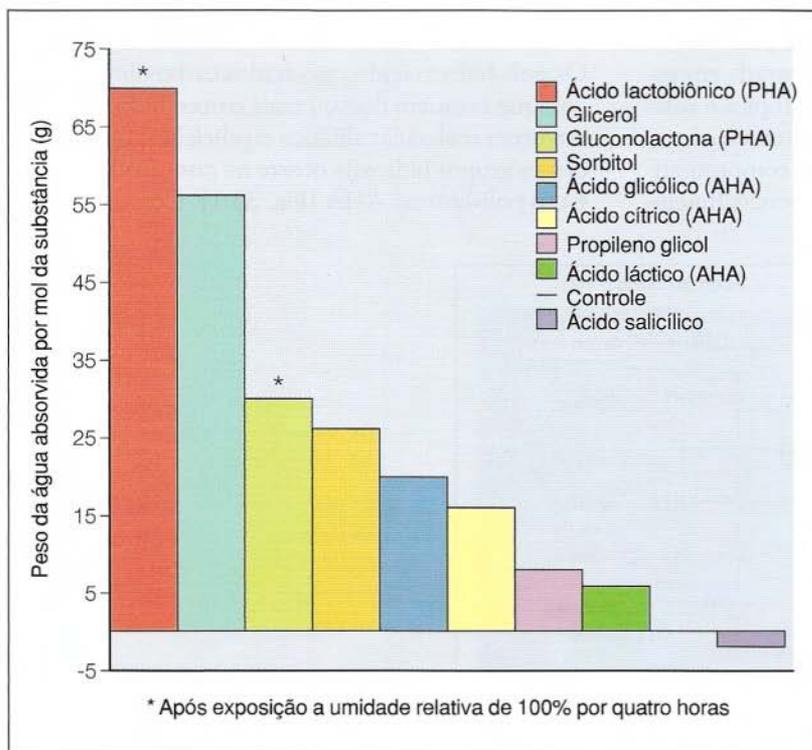


Fig. 33.2 Propriedades de ligação à água dos PHAs

	Antralin	Hidroquinona	Peeling de banana
Mais efetivo	Ácido oxálico	Ácido oxálico	Ácido oxálico
			Ácido ascórbico
			Ácido cítrico
			Gluconolactona
Muito efetivo	Ácido ascórbico	Ácido ascórbico	Ácido lactobiônico
	Ácido cítrico	Ácido cítrico	Ácido tartárico
	Gluconolactona	Gluconolactona	
	Ácido lactobiônico	Ácido lactobiônico	



Modelo antralin

uma semana em condições ambientais

PHAs protegem da oxidação escurecedora



Peeling de banana

72 horas em condições ambientais

Efeitos clínicos da gluconolactona

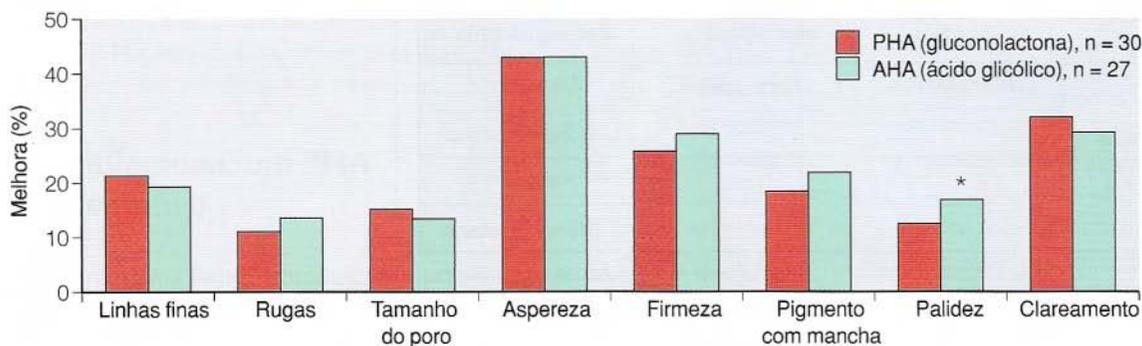
Estudos demonstraram muitos benefícios clínicos diferentes dos PHAs, incluindo efeitos antienvhecimento e firmadores, que são comparáveis com os AHAs comumente utilizados, com potencial reduzido de irritação (Fig. 33.4). Além disso, benefícios significativos antienvhecimento foram observados em vários tipos cutâneos étnicos, incluindo afro-americanos, asiáticos e hispânicos. Separadamente, em uma avaliação duplo-cega, controlada por veículo, mostrou-se que a solução de gluconolactona a 14% promove efeitos antiacne com menos irritação do que a loção de peróxido de benzoíla a 5%, em indivíduos com acne de leve a moderada. Esses achados estão mais provavelmente relacionados com os efeitos estimuladores da renovação celular epidérmica dos PHAs, e possivelmente com os efeitos antioxidantes. Os PHAs são compatíveis com as medicações tradicionais para acne, incluindo a tretinoína. Isso está ilustrado num estudo clínico utilizando um creme contendo gluconolactona a 15% (pH 3,3) em combinação com o uso diário do gel tretinoína a 0,1%.

Os efeitos dos hidroxíácidos na integridade da barreira cutânea foram avaliados num estudo clínico duplo-cego, controlado por veículo. Ao contrário dos

AHAs (ácido glicólico e ácido láctico), mostrou-se que os PHAs antioxidantes fortalecem a função de barreira do estrato córneo, o que é medido pela perda de água transepidérmica e colorimetria. Clinicamente este achado pode ajudar a explicar dados que revelaram ausência de aumento na sensibilidade à luz solar com o uso do PHA. Os PHAs gluconolactona e gluco-heptonolactona não causaram aumento na formação de células com lesões pela queimadura solar após exposição ao UVB no modelo-teste empregado pela Cosmetics, Toiletries and Fragrances Association (CTFA) e Food and Drug Administration (FDA) (Fig. 33.5).

Ácido Lactobiônico: um PHA Complexo

O ácido lactobiônico é um PHA complexo formado pela oxidação da lactose (açúcar do leite). Ele é composto de uma molécula do açúcar D-galactose e uma molécula do ácido D-glucônico (isto é, gluconolactona, um PHA). Ácido lactobiônico é denominado um PHA “complexo” devido à ligação de uma unidade adicional de açúcar à tradicional estrutura do PHA (Fig. 33.1).



Regime do PHA: Limpador para a face; creme diurno 4% PHA, FPS 15; creme noturno 10% PHA.
 Regime do AHA: Limpador para a face; creme diurno 8% AHA, FPS 15; creme noturno 8% AHA.
 Todos os atributos tiveram melhora significativa com relação à linha de base ($p < 0,05$).
 * Regime do AHA significativamente melhor do que o regime do PHA ($p < 0,05$); todas as outras comparações foram estatisticamente equivalentes.

Fig. 33.4 Efeitos antienvelhecimento dos AHAs e PHAs. Graduação clínica, 12 semanas: percentagem média relativa de melhora comparada com a linha de base

Um componente da molécula do ácido lactobiônico é o ácido glucônico, um PHA com vários efeitos benéficos na pele, como descrito. Galactose, o segundo componente do ácido lactobiônico, é um açúcar que ocorre naturalmente e é utilizado pela pele humana durante a síntese de proteoglicana e procolágeno. Além disso, estudos *in vitro* de cicatrização de feridas indicam que a galactose pode ter um papel nesse processo.

Antioxidantes e outros Usos do Ácido Lactobiônico

O ácido lactobiônico é usado atualmente na indústria farmacêutica como um íon COINTER (p.ex. lactobionato de eritromicina, ácido lactobiônico de cálcio são antioxidantes chaves que são usados para impedir que ocorra o dano tecidual causado por radicais hidroxil durante o armazenamento de órgãos e reperfusion. Foi demonstrado que o ácido lactobiônico inibe a produção do radical hidroxil através da formação de um complexo com o Fe(II). As propriedades antioxidantes do ácido lactobiônico também foram estudadas em comidas e drogas, demonstrando a capacidade de inibir a oxidação de drogas rapidamente oxidáveis, como antralina e hidroquinona, assim como peelings de banana (Fig. 33.3). Uma vez que a oxidação e os radicais livres induzidos por UV são uma causa de envelhecimento

cutâneo, os potentes benefícios antioxidantes do ácido lactobiônico podem ter papel importante nos seus efeitos antienvelhecimento.

Ácido lactobiônico: um protetor da pele

Trabalhos investigativos no campo da preservação de órgãos revelaram que o lactobionato é um inibidor crítico de enzimas metaloproteinasas da matriz (MPM), obtidas de efluentes de fígado humano durante transplantes. Benefícios protetores na pele são factíveis e sedutores porque as MPMs são responsáveis pela degradação da matriz extracelular e integridade estrutural da pele. As MPMs também causam ou contribuem para a formação de rugas, flacidez cutânea e telangiectasias visíveis. Inibidores teciduais de MPMs que ocorrem naturalmente protegem a pele da degradação por essas enzimas. Por outro lado, a atividade da MPM aumenta com a exposição UV e idade avançada levando à formação dos sinais morfológicos e visuais de fotoenvelhecimento. O uso do ácido lactobiônico para inibir as MPMs pode ser um benefício para a pele fotoenvelhecida.

Usos tópicos do ácido lactobiônico

O ácido lactobiônico promove benefício antienvelhecimento para a pele além dos AHAs tradicionais, de-

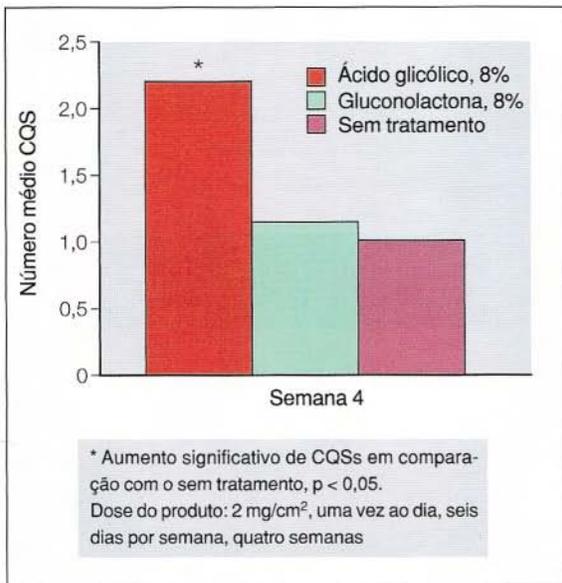


Fig. 33.5 Modelo de sensibilidade ao sol: contagem média de células com queimaduras solares (contagem de células com queimaduras solares por campo em grande aumento)

vido à sua estrutura química e composição molecular. Como resultado dos vários grupos hidroxila, o ácido lactobiônico é um hidratante forte, com a capacidade de atrair e reter água melhor do que os hidratantes comuns, incluindo a glicerina e o sorbitol (Fig. 33.2). Ele também forma uma matriz gel única durante o

processo de secagem, como resultado das duas propriedades de forte retentor de água.

As formulações PHAs de ácido lactobiônico em combinação com a gluconolactona não são irritantes (Fig. 33.6). Essas combinações também mostram forte efeito antienvhecimento, incluindo melhora importante na claridade da pele (260%, $P < 0,05$) e notáveis efeitos de enchimento cutâneo (9,7%, $P < 0,05$). Além disso, um estudo clínico independente mostrou melhoras significativas na textura da pele (33%, $P < 0,05$) e tamanho dos poros (60%, $P < 0,05$), enquanto mostrou excelente tolerância cutânea. Nenhum indivíduo relatou queimadura ou ardência durante o estudo e houve redução significativa (50%, $P < 0,001$) no eritema (Fig. 33.7).

Uso dos PHAs no Consultório Dermatológico

Os PHAs são um cosmecêutico importante. Eles são eficazes, não-irritantes, hidratantes antioxidantes com propriedades antienvhecimento. Os PHAs podem ser usados isoladamente no tratamento da pele ou como coadjuvantes com terapias tópicas com drogas, para tratamento de condições cutâneas inflamatórias, incluindo psoríase, rosácea, acne, ceratose pilar e dermatite seborréica. Eles são especialmente úteis para ajudar no controle do desconforto cutâneo quando em uso de medicações tópicas que são secativas ou irritantes. Os PHAs podem ser combinados

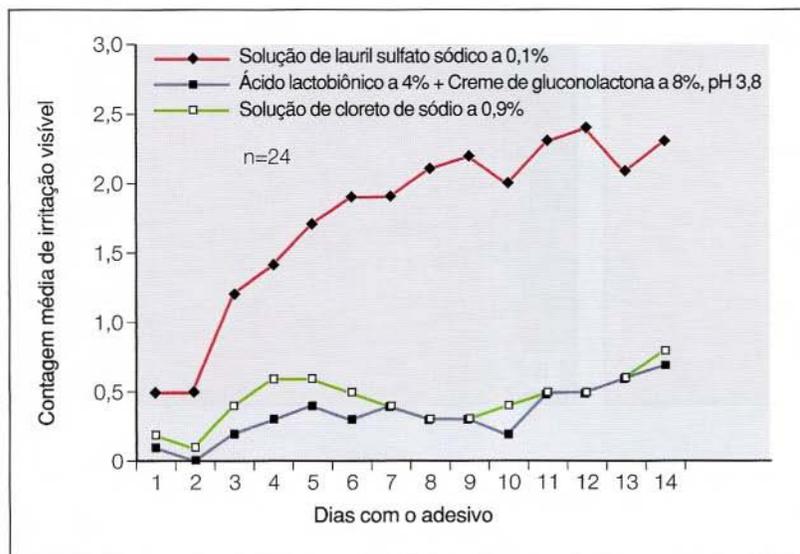


Fig. 33.6 Avaliação da irritação em formulação de PHA. Estudo da irritação cumulativa: teste de 14 dias com teste de adesivo oclusivo

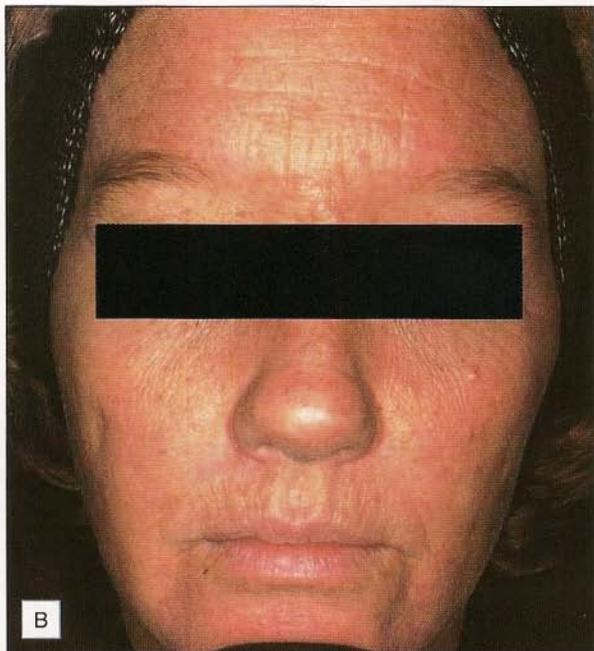
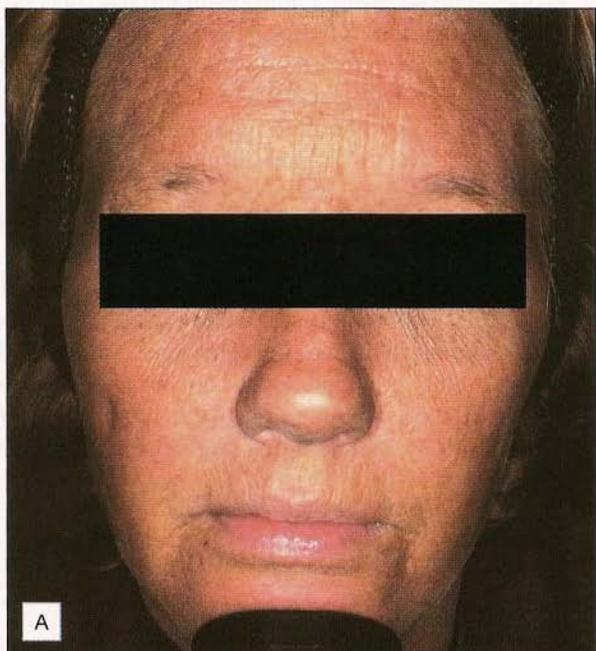


Fig. 33.7 Antes (A) e depois (B) de um estudo clínico de 12 semanas para avaliar os efeitos do ácido lactobiônico + gel de gluconolactona (total de 8%) quando usados duas vezes ao dia. A pele mostra melhora importante na claridade, textura e tamanho dos poros após 12 semanas

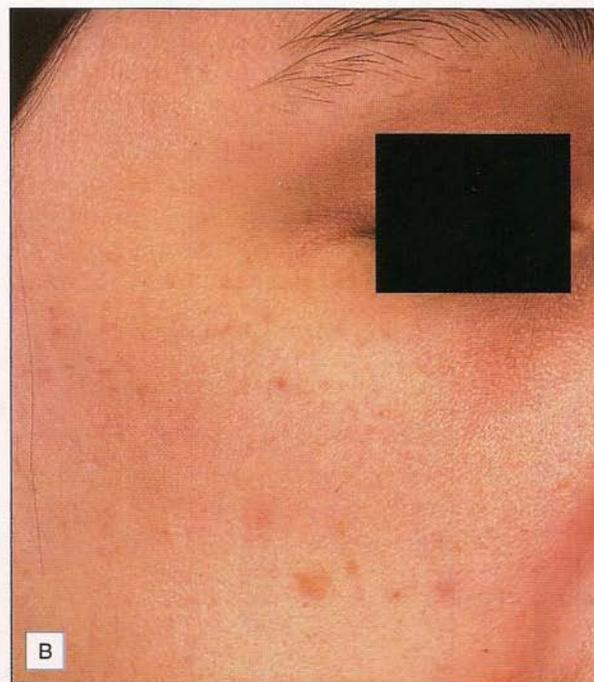
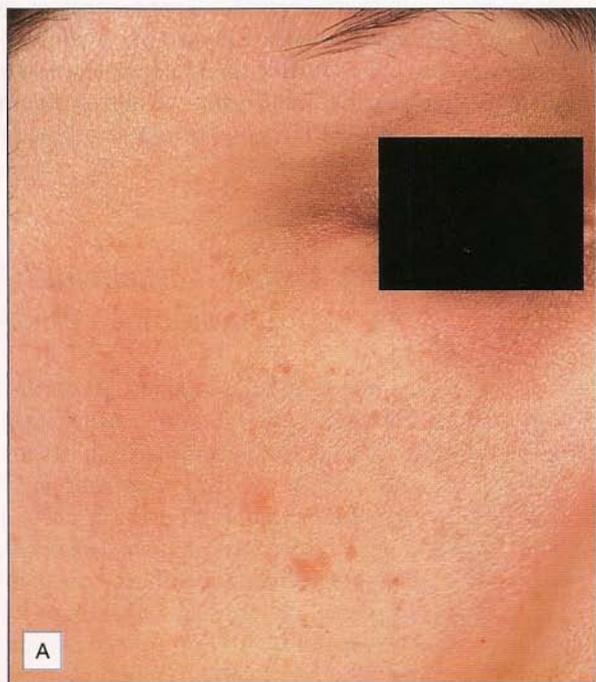


Fig. 33.8 Antes (A) e depois (B) do uso duas vezes por dia por 12 semanas de: limpador de gluconolactona a 4% (pH 3,4); clareador cutâneo com ácido lactobiônico a 5%, gluconolactona a 5%, hidroquinona a 2%, ácido kójico a 3% (pH 3,9); loção diária de gluconolactona a 4% FPS 15 (pH 3,9); creme noturno de gluconolactona a 15% (pH 3,3). A pele mostra diminuição da pigmentação, com aumento da claridade e suavidade

com ingredientes clareadores da pele para reduzir efetivamente a hiperpigmentação (Fig. 33.8).

Os PHAs são bem indicados para uso em combinações com procedimentos cosméticos. Eles podem ser usados para suavizar e preparar a pele antes de *resurfacing* a laser, microdermoabrasão, tratamento com luz intensa pulsada e *peelings* químicos. Desta maneira, os PHAs promovem benefícios antioxidantes e hidratantes, enquanto contribuem para os efeitos terapêuticos antienvhecimento desses procedimentos.

Resumo

Existem muitas aplicações para os PHAs nos cuidados cosméticos e terapêuticos da pele. Os PHAs representam os hidroxiácidos do futuro, com seus efeitos não-irritantes, hidratantes e antioxidantes. Os PHAs são cosmecêuticos que podem ser usados isoladamente ou com várias medicações tópicas e procedimentos cosméticos para suavizar, preparar e melhorar a pele fotoenvelhecida.

Leituras Sugeridas

Berardesca E, Distanto F, Vignoli GP, Oresajo C, Green B 1997 Alpha hydroxy acids modulate stratum corneum barrier function. *British Journal of Dermatology* 137:934-938

Bernstein EF, Brown DB, Schwartz MD, Kaidbey K, Ksenzenko SM 2004 The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. *Dermatologic Surgery* 30:1-8

Charloux C, Paul M, Loisançe D, Astier A 1995 Inhibition of hydroxyl radical production by lactobionate, adenine, and tempol. *Free Radicals in Biology and Medicine* 19:699-704

Edison BL, Green BA, Wildnauer RH, Sigler ML 2004 A polyhydroxy acid skin care regimen provides antiaging effects comparable to an alpha-hydroxyacid regimen. *Cutis* 73(suppl 2):14-17

Green BA, Edison BL, Wildnauer RH, Sigler ML 2001 Lactobionic acid and gluconolactone: PHAs for photoaged skin. *Cosmetic Dermatology* Sep:24-28

Grimes PE, Green BA, Wildnauer RH, Edison BL 2004 The use of polyhydroxy acids (PHAs) in photoaged skin. *Cutis* 73(suppl 2):3-13

Hunt MJ, Barnetson R StC 1992 A comparative study of gluconolactone versus benzoyl peroxide in the treatment of acne. *Australasian Journal of Dermatology* 33:131-134

Kossi J, Peltonen J, Ekfors T, Niinikoski J, Laato M 1999 Effects of hexose sugars: glucose, fructose, galactose and mannose on wound healing in the rat. *European Surgical Research* 31:74-82

NuSkin International, Inc 2004 Data on file

Thibodeau A 2000 Metalloproteinase inhibitors. *Cosmetics and Toiletries* 115:75-76

Upadhy GA, Strasberg SM 2000 Glutathione, lactobionate, and histidine: cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ketoglutarate liver preservation solutions. *Hepatology* 31:1115-1122

Van Scott EJ, Yu RJ 2002 Hydroxy acids: past, present, future. In: Moy R, Luftman D, Kakita L (eds) *Glycolic acid peels*. Marcel Dekker, New York, pp 1-14

Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Mancoll JS, Phillips LG 1998 Creep vs. stretch: a review of the viscoelastic properties of skin. *Annals of Plastic Surgery* 41: 215-219

NOVAS FORMULAÇÕES DE COSMECÊUTICOS TRANSDÉRMICOS

Carla G. Nugent



Introdução

Este capítulo discute os métodos recentemente desenvolvidos de fornecer de maneira transdérmica os ativos cosmecêuticos para a pele. Enquanto não existe uma categoria de produtos reconhecida oficialmente como “cosmecêuticos”, o uso comum sugere que um ingrediente cosmecêutico é uma substância usada para propostas cosméticas, que desempenha sua função interagindo com a pele mais do que simplesmente se assentar sobre a superfície da pele. Assim, é importante entender os fatores que afetam a interação de substâncias com a pele e o transporte de substâncias para vários locais na pele. Historicamente, as formulações foram desenvolvidas para levar as drogas para a pele (veículos tópicos) ou através da pele para os tecidos subjacentes e circulação geral (veículo transdérmico), e a indústria cosmética pôde aprender com esse desenvolvimento e aplicar a tecnologia para melhorar a atividade de produtos cosmecêuticos. Durante o desenvolvimento de produtos tópicos e transdérmicos, muito foi aprendido sobre a natureza das substâncias que penetrarão na pele e os efeitos que o veículo, no qual elas são levadas, terá nesse processo.

As formulações transdérmicas (STTs) são desenvolvidas para permitir a passagem de moléculas da droga através da pele intacta de uma maneira controlada. Há dois fatores principais que determinam o sucesso da administração transdérmica: as propriedades biológicas da pele e as propriedades físico-químicas dos cosmecêuticos e a formulação.

As vantagens da administração da droga através da pele e do uso dos STTs são: (i) maior eficácia com menor risco de efeitos colaterais devido à administra-

ção mais constante do ativo; (ii) evitar o metabolismo da primeira passagem pelo fígado; (iii) facilidade de uso; (iv) capacidade de atingir uma área em particular; e (v) maior adesão. As desvantagens da administração da droga através da pele e do uso dos STTs são: (i) irritação localizada da pele; (ii) limitação a moléculas pequenas o suficiente para passar através da pele e (iii) um processo de fabricação complexo, ineficiente e de alto custo.

Os STTs podem ser divididos em duas categorias: sistema de transporte passivo ou ativo. Os sistemas passivos foram bem estudados e são hoje comercializados internacionalmente, de forma ampla, nos campos cosméticos e farmacêuticos. Os sistemas ativos são relativamente mais novos e têm um marketing limitado.

Formulação Transdérmica Passiva versus Ativa

Os sistemas transdérmicos passivos usados na área farmacêutica baseiam-se em medicações que se difundem pela pele, tendo um gradiente de concentração como força direcionadora. As substâncias que penetram podem se concentrar no estrato córneo ou penetrar na epiderme, de onde vão se difundir na derme. Uma vez na derme, a substância penetrante pode se difundir mais profundamente para tecidos locais ou pode entrar nos capilares e ser levada pela corrente sanguínea para um efeito sistêmico. Enquanto em muitos casos a administração sistêmica é desejável para drogas, o objetivo com os cosmecêuticos é levá-los para o estrato córneo ou para a epider-

me superficial. O sistema transdérmico passivo pode ser aumentado ocluindo-se a pele com adesivos, ou com cremes e pomadas oclusivos, ou com ativadores químicos de penetração. Os adesivos tornam-se um reservatório da droga na superfície da pele, enquanto sistemas não-oclusivos se baseiam no fracionamento da matriz da droga e/ou do veículo, estabelecendo um reservatório da droga dentro da pele.

Sistemas transdérmicos ativos requerem uma força física para romper a barreira cutânea normal, e assim permitir a passagem de moléculas que de outra forma não penetrariam na pele ou o fariam muito lentamente. Algumas dessas técnicas envolvem o uso de corrente elétrica ou potencial elétrico, e isto pode ser usado para levar compostos ionizados através de um gradiente de cargas. Outras técnicas para romper a barreira incluem ondas de radiofrequência ultra-sônicas e microagulhas. Estes STTs ativos estão atualmente em desenvolvimento e poderão algum dia ser capazes de transportar grande moléculas, como proteínas e moduladores de crescimento através da pele. A administração transdérmica ativa atualmente é dividida em quatro categorias, como mostrado no Quadro 34.1.

QUADRO 34.1

Formulação cosmecêutica transdérmica ativa

1. Iontoforese (transporte elétrico de baixa voltagem de ativos cosmecêuticos de baixo peso molecular para a pele)
2. Eletroporação (pulsos de alta voltagem administrados por curtos períodos para transportar grandes moléculas cosmecêuticas para a pele)
3. Fonoforese (ultra-som topicamente aplicado para aumentar a penetração na pele de ativos cosmecêuticos)
4. Microagulhas (um arranjo de agulhas microscópicas impregnadas com um arranjo cosmecêutico na ponta são colocadas na pele)

As tecnologias que foram usadas para preparações cosmecêuticas são formulações transdérmicas passivas, isto é, adesivos, cremes e loções que foram adaptadas da indústria farmacêutica. Desde a introdução de adesivos transdérmicos no mercado cosmecêutico, houve uma estagnação da tecnologia e relativamente poucas descobertas inovadoras sobre novos ativadores de penetração ou formulações. Com a ênfase recente em conseguir que um ativo cosmecêutico penetre na camada externa da pele, a aplicação de novas tecnologias de STT é muito atraente, uma vez que promovem a oportunidade de transportar moléculas para a pele que, de outra forma, poderiam não penetrar suficientemente para exercer seus efeitos benéficos.

Novas Formulações Transdérmicas de Cosmecêuticos

Pesquisas recentes levaram à identificação de novas formulações transdérmicas com o uso de ativadores químicos de penetração reconhecidos geralmente como seguros (RGCS), que são atualmente usados como agentes fotoprotetores tópicos. Exemplos de ativadores químicos de penetração neste grupo são padimato O, octil salicilato (Fig. 34.1) e octil metoxicinamato. Essas substâncias são aprovadas como fotoprotetores com máxima concentração tópica de 8,0%, 5,0% e 7,5% nos Estados Unidos, Europa, Japão e Austrália, respectivamente. Durante muitos anos de uso como fotoprotetores tópicos esses agentes mostraram uma incidência muito baixa de reações cutâneas locais.

Outros pesquisadores observaram que uma loção comercial de fotoprotetores aumentou significativamente ($P < 0,01$) a difusão *in vitro* do benzeno através da epiderme humana quando a loção foi usada no

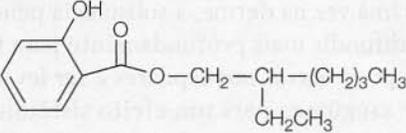
Propriedades do octil salicilato				
Estrutura ^a	M.Wt ^a	logP ^a	Forma física ^a	Solubilidade ^a
	250,3	5,97	Não-volátil, descolorido até amarelo pálido líquido, suave odor característico	Insolúvel em água; livremente solúvel em etanol absoluto

Fig. 34.1 A estrutura química do octil salicilato

pré-tratamento da pele. Os pesquisadores ficaram incertos quanto a quais componentes dos filtros químicos (loção bloqueadora Coppertone 25) foram responsáveis pelo aumento na penetração. Uma pesquisa de ingredientes revelou que a formulação do filtro solar em questão continha octil metoxicinamato e octisalato, e podem ter sido estes os componentes que funcionaram como ativadores da penetração.

Esses novos filtros solares ativadores da penetração merecem atenção especial, pois são seguros e efetivos segundo os achados de um estudo recente. E é também fortuito que seu uso geral como filtro solar permita sua entrada imediata no mercado. No entanto, a habilidade desses ativos dos filtros solares de aumentar a penetração química pode levar à res-

trição em certos meios de trabalho, nos quais as toxinas podem acidentalmente ser disseminadas ou aerossolizadas na pele. Mais estudos sobre a dose de exposição ideal são necessários para verificar a significância de qualquer risco em potencial desses ativadores da penetração.

A incorporação do octisalato e do octil metoxicinamato em formulações de cosmecêuticos promove um “efeito de adesivo sem um adesivo” e tem a vantagem de causar pouca irritação da pele com maior de uso, evitando adesivos desagradáveis. Isso também simplifica os métodos de fabricação.

Enquanto esses “filtros solares” ativadores podem ser incorporados em formulações convencionais, como adesivos, pomadas, loções, cremes e géis, eles

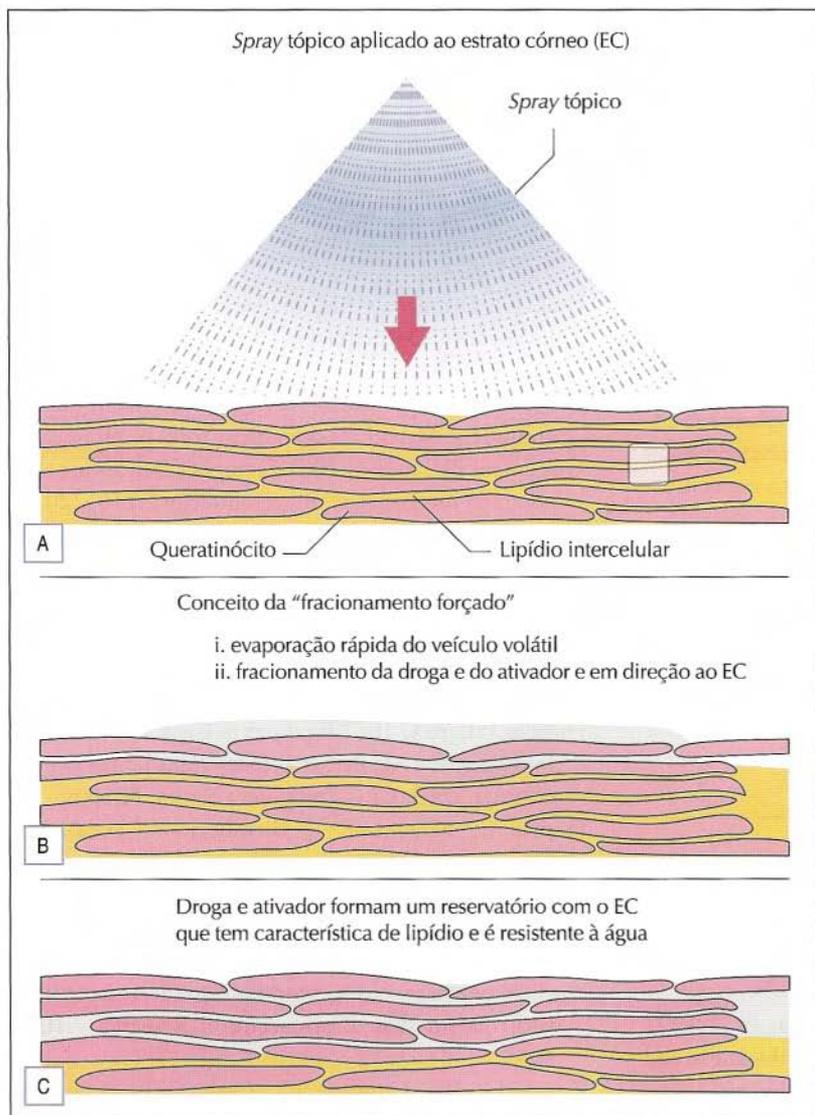


Fig. 34.2 Efeito de fracionamento transdérmico

também proporcionam a si mesmos uma nova forma de aplicação — um *spray*. Para esta nova formulação em *spray* funcionar, a droga e o ativador químico de penetração precisariam se fracionar rapidamente na pele, enquanto o componente volátil do veículo do *spray* evapora na atmosfera. A Figura 34.2 demonstra o conceito de “fracionamento forçado” no estrato córneo de um *spray* tópico, e a formação subsequente de um reservatório droga/ativador da penetração no estrato córneo.

Um importante determinante da taxa e extensão da absorção do cosmeceútico e do ativador de penetração na pele será a afinidade pelo estrato córneo. Os próprios fatores que afetam este processo de absorção são o log P do composto (P = coeficiente de fracionamento), sua solubilidade lipídica no estrato córneo e a ligação protéica. O nível de substantividade cutânea depende sobretudo da solubilidade em água dos ativos cosmeceúticos aquosos e da afinidade com a pele. Uma vez que os ativos cosmeceúticos apresentam tanto baixa solubilidade em água e alta afinidade com a pele, é improvável que eles sejam removidos da pele em condições normais de banho.

Resumo

Novos STTs são importantes para a aplicação de cosmeceúticos antienvhecimento. Essa tecnologia é promissora no sentido de permitir que os ingredientes ativos, incluindo aqueles que não podiam ser administrados anteriormente, sejam não apenas levados para o interior da epiderme, mas também especificamente para uma localização-alvo.

Será possível, usando essas novas tecnologias de STTs, levar os ativos cosmeceúticos-chave para localizações-alvo, permitindo efeitos de multiação simultâneos, enquanto também é criado um reservatório prolongado e sustentado.

Leituras Sugeridas

Bangha E, Elsner P, Kistler GS 1996 Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (*N*-acetyl-5-methoxytryptamine). A dose response study. *Archives of Dermatological Research* 288:522–526

Bernstein EF, Underhill CB, Lakkakorpi J, et al 1997 Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin. *Dermatologic Surgery* 23:689–694

Corish J, Corrigan OI, Foley D 1990 The iontophoretic transdermal delivery of morphine hydrochloride and other salts across excised human stratum corneum. In: *Proceedings of the Conference on Prediction of Percutaneous Penetration*, London

Davis AF, Hadgraft J 1993 Supersaturated solutions as topical drug delivery systems. In: Walters KA, Hadgraft J (eds) *Pharmaceutical skin penetration enhancement*. Marcel Dekker, New York, pp 243–267

Davis DP, Daston GP, Odio MR, York RG, Kraus AL 1996 Maternal reproductive effects of oral salicylic acid in Sprague–Dawley rats. *Toxicology Letters* 84:135–141

Draeos ZD 1995 *Cosmetics in dermatology*. Churchill Livingstone, New York, pp 83–85

Dreher F, Denig N, Gabard B, Schwindt DA, Maibach HI 1999 Effect of topical antioxidants on UV-induced erythema formation when administered after exposure. *Dermatology* 198:52–55

Eichler O, Sies H, Stahl W 2002 Divergent optimum levels of lycopene, beta-carotene and lutein protecting against UVB irradiation in human fibroblasts. *Photochemistry and Photobiology* 75:503–506

Francoeur ML, Golden GM, Potts PO 1990 Oleic acid: its effects on stratum corneum in relation to (trans)dermal drug delivery. *Pharmaceutical Research* 7:621–627

Funk JO, Dromgoole SH, Maibach HI 1995 Sunscreen intolerance. *Dermatologic Clinics* 13:473–481

George DJ, Sharp AM 2000 Exposure assessment. In: Weiner ML, Kotkoskie LA (eds) *Excipient toxicity and safety*. Marcel Dekker, New York, p 291

Giacomoni PU, Rein G 2001 Factors of skin ageing share common mechanisms. *Biogerontology* 2:219–220

Harrison's principles of internal medicine, 13th edn, 1994 McGraw-Hill

Hayden CJ, Benson HAE, Roberts MS 1998 Sunscreens: toxicological aspects. In: Roberts MS, Walters KA (eds) *Dermal absorption and toxicity assessment*. Marcel Dekker, New York, pp 561–588

Higuchi WI, Yu C 1987 Prodrugs in transdermal delivery. In: Kydonieus AF, Berner B (eds) *Transdermal delivery of drugs*, vol 3. CRC Press, Boca Raton, FL, p 65

Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al 1999 Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. *Biofactors* 9(2–4):371–378

Itoh T, Xia J, Magavi R, Nishihata T, Rytting JH 1990 Use of shed snake skin as a model membrane for in vitro percutaneous penetration studies: comparison with human skin. *Pharmaceutical Research* 7:1042–1047

Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, et al 1998 Interaction of estrogenic chemicals and phyto-

- estrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* 139:4252–4263
- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Pelletier G, El-Alfy M 2000 Intracrinology and the skin. *Hormone Research* 54:218–229
- Langer R 2004 Transdermal drug delivery: past progress, current status and future prospects. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:557–558
- Leopold CS, Lippold BC 1995 An attempt to clarify the mechanism of the penetration enhancing effects of lipophilic vehicles with differential scanning calorimetry (DSC). *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 47:276–281
- Morgan TM, Finnin BC 1999 Transdermal penetration enhancers: applications, limitations, and potential. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 88:955–958
- Morgan TM, Parr RA, Reed BL, Finnin BC 1998 Enhanced transdermal delivery of sex hormones in swine with a novel topical aerosol. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87:1219–1225
- Morgan TM, Reed BL, Finnin BC 1998 Enhanced skin permeation of sex hormones with novel topical spray vehicles. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87: 1213–1218
- Morgan TM, Reed BL, Finnin BC 1998 Percutaneous absorption in humans predicted by SAR. In: *Proceedings of the 25th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, p 6901
- Motwani MR, Rhein LD, Zatz JL 2001 Differential scanning calorimetry studies of sebum models. *Journal of Cosmetic Science* 52:211–224
- Murphy EG, Janousek A, Groves GA, Fukuda M, Naganuma M 1997 Regulatory aspects. In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA (eds) *Sunscreens. Development, evaluation, and regulatory aspects*. 2nd edn. Marcel Dekker, New York, pp 201–260
- Niezgoda JA, Cianci P, Folden BW, et al 1997 The effect of hyperbaric oxygen on a burn wound model in human volunteers. *Plastic and Reconstructive Surgery* 99:1620–1625
- Reed BL, Morgan TM, Finnin BC 2001 US Patent 6,299,900, Dermal penetration enhancers and drug delivery systems involving same. 9 October
- Shah MG, Maibach HI 2001 Estrogen and skin. An overview. *American Journal of Clinical Dermatology* 2:143–150
- Soula A, Richard V, Labrie F, Labrie C 2000 Exclusive androgenic effect of dehydroepiandrosterone in sebaceous glands of rat skin. *Journal of Endocrinology* 166:455–462
- Treffel P, Gabard B 1996 Skin penetration and sun protection factor of ultra-violet filters from two vehicles. *Pharmaceutical Research* 13:770–774
- Ueng SW, Lee SS, Lin SS, et al 1998 Bone healing of tibial lengthening is enhanced by hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Trauma* 44:676–678
- Walters KA, Brain KR, Howes D, et al 1997 Percutaneous penetration of octyl salicylate from representative sunscreen formulations through human skin in vitro. *Food and Chemical Toxicology* 35: 1219–1225
- White EL, Reed BL, Finnin BC 1997 Effect of padimate O, octyl salicylate and laurocapram on the thermal profile of a model stratum corneum lipid mixture. In: *Proceedings of the Australian Pharmaceutical Science Association Conference, Sydney, Australia*, p 45

RESUMO

Qual é o futuro dos cosmecêuticos?

Zoe Diana Draelos



Este volume tratou de uma grande variedade de cosmecêuticos atualmente presentes no mercado do ponto de vista do dermatologista. O tópico é introduzido por Albert Kligman, o pai dos cosmecêuticos, comentando como ele concebeu este conceito único. O texto aborda questões que definem a base dos cosmecêuticos, antes de embarcar em uma profunda discussão sobre os principais ingredientes que atualmente fazem parte desta categoria. Estes ingredientes são apresentados em tópicos, para orientar o médico através do uso destes ingredientes para propostas estéticas e médicas, enquanto discute alguns dos mitos mais comuns sobre os cosmecêuticos. Finalmente, o texto faz uma breve discussão sobre as novas tecnologias cosmecêuticas que surgiram recentemente. A última questão é agora olhar para o futuro. Qual é o futuro dos cosmecêuticos?

Ninguém sabe ao certo onde a categoria dos cosmecêuticos vai parar nos próximos 10, 20 ou 30 anos, ainda que uma teoria esteja sendo desenvolvida. A regulação sob a qual estamos atualmente operando para definir as drogas que não precisariam de prescrição e os cosmecêuticos foi desenvolvida nos anos de 1930. Muitos progressos, em termos de novas matérias-primas e descobertas sobre a fisiologia da pele, ocorreram nos últimos 75 anos, o que tornou obscuro os limites entre drogas e cosméticos. O *Cosmetics and Toiletries Act* necessita de atualização imediata, mas não parece ser uma questão que o Congresso discutirá em breve. Seria necessário primeiro atualizar o estatuto antes de iniciar o desenvolvimento de qualquer nova categoria para definir os cosmecêuticos. O Japão já deu um passo à frente e como resultado está bem adiante dos Estados Unidos em termos de de-

envolvimento de cosmecêuticos. Como não existem vantagens econômicas ou políticas para se criar uma categoria cosmecêutica reconhecida, não prevejo qualquer mudança nos próximos 10 anos.

O *Cosmetics and Toiletries Act* foi feito quando os médicos reconheceram a inclusão de substâncias não-seguras nesses produtos, como chumbo e arsênico. Na época que o estatuto foi feito, o cosmecêutico seguro mais popular era um creme hidratante contendo estrogênio tóxico. O creme era muito efetivo, uma vez que o efeito estrogênico na pele aumentou a produção de colágeno, melhorando as linhas finas e aumentando a suavidade da pele. Hoje não podemos vender cremes contendo estrogênio como cosmecêuticos, mas continua a incorporação da soja como um fitoestrógeno em hidratantes faciais e cremes para a celulite. Mesmo sabendo que avançamos muito na capacidade de sintetizar novas matérias-primas, ainda estamos tentando alcançar o mesmo objetivo da mesma maneira.

Talvez a parte mais desconcertante de toda a questão sobre a categoria cosmecêutica seja a definição de uma droga dermatológica como algo que altere a estrutura e função da pele. Esta foi a linguagem usada no *Cosmetics and Toiletries Act* original. A lei foi escrita numa época em que se achava que a pele não era nada mais do que uma cobertura externa do corpo com pouca atividade biológica. Agora sabemos que a pele é enzimática e imunologicamente ativa, participando de funções metabólicas importantes, necessárias para sustentar a vida. Sabemos que a pele é demasiadamente afetada por muitas substâncias externamente aplicadas — mesmo a água altera a estrutu-

ra e a função da pele. Isto nos leva a pensar em como os cosmeceuticos são atualmente definidos.

Cosmeceuticos são definidos pelas considerações que são feitas a respeito da intenção do seu uso. Um produto que “elimina rugas” é uma droga, enquanto um produto que “minimiza a aparência das rugas” é um cosmético, mesmo sabendo-se que ambos podem conter os mesmos ingredientes. Parece errado cientificamente definir o funcionamento de um produto baseando-se na rotulação e advertências da embalagem, embora este seja o nosso nível atual de sofisticação. Para onde vamos no futuro?

Acredito que muito precisa acontecer antes de uma categoria cosmeceutica ser desenvolvida e o *Cosmetics and Toiletries Act* ser atualizado. No presente, acho que a indústria de cuidados com a pele está satisfeita com a ausência atual de regulação de produtos cosméticos. A indústria basicamente é auto-regulada e tem feito um ótimo trabalho em policiar a segurança dos produtos colocados no mercado para os consumidores. A incidência de dermatites de contato alérgica e por irritante primário é muito baixa e não surgiram questões de segurança importantes recentemente. Aumentar a regulação significa elevar os custos e o trabalho de pesquisa das indústrias, o que não é uma mudança bem-vinda. A única vantagem de uma nova categoria cosmeceutica seria a possibilidade de advertir com mais convicção e conduzir mais profundamente testes clínicos. A indústria de cuidados com a pele provavelmente não vai pressionar por uma nova categoria cosmeceutica. Onde está a força para as mudanças?

Na minha opinião, a força para as mudanças virá da indústria de suplementos nutricionais e vitamínicos. Essas são as companhias que agora comercializam produtos conhecidos como nutracêuticos. Muitas matérias-primas incorporadas em nutracêuticos são os mesmos ingredientes aplicados topicamente em cosmeceuticos. No momento, acredita-se, de forma geral, que substâncias apropriadas para ingestão são também apropriadas para aplicação tópica. Recentemente houve grande preocupação com alguns dos suplementos nutricionais que continham análogos hormonais, estimulantes e outras substâncias tóxicas de baixo grau. Também falou-se muito na imprensa sobre a pureza dos suplementos vitamínicos e a inclusão de formas de vitamina biologicamente ativas. A indústria de suplementos nutricionais está completamente desregulada no momento. É necessário que grandes problemas ocorram na indústria nutracêutica, resultando em processos legais, para que o

governo dos Estados Unidos imponha limites. É provável que neste momento as regulamentações para os nutracêuticos sejam adaptadas para os cosmeceuticos, criando-se assim, de certa forma, uma nova categoria.

No momento, muitos novos desenvolvimentos estão por vir no campo atualmente definido dos cosmeceuticos. Técnicas de desenvolvimento de drogas e tecnologias de arranjo genético serão usadas para encontrar ativos tópicos que especificamente regulam, de maneira positiva ou negativa, o funcionamento da pele, provavelmente através da modulação da cascata inflamatória. Como a cascata inflamatória é a via final comum de lesão da pele e de envelhecimento, novas descobertas nesta área serão muito significativas. Novas formulações também serão desenvolvidas para administrar concentrações mais altas dos ativos já estudados e para levar para a pele ativos que atualmente são incapazes de funcionar biologicamente, devido a problemas de penetração. Tecnologias de seqüenciamento de proteínas serão adaptadas para os cuidados da pele, resultando no desenvolvimento de mensageiros celulares que podem ativar ou inibir vias de biossíntese específica. Finalmente, a habilidade de identificar ativos individuais em extratos botânicos resultará na síntese em larga escala de substâncias atualmente muito caras para serem colocadas em massa no mercado dos cosmeceuticos.

Em resumo, acreditamos que os cosmeceuticos se tornarão uma parte em expansão das bases do conhecimento da dermatologia. Estamos agora apenas no começo da história dos cosmeceuticos. Eles foram derivados do desejo da indústria cosmética de ir além de simplesmente adornar a pele. A indústria queria melhorar a aparência da pele, alterando questões funcionais importantes para corresponder às demandas dos consumidores. Agora, o campo dos cosmeceuticos precisa aprender com o campo médico. Os princípios da metodologia científica devem ser aplicados no estudo clínico dos cosmeceuticos. Não podem mais ser usados dados de estudos *in vitro* para extrapolar resultados clínicos visíveis. Não podem mais ser usados estudos em 15 indivíduos para determinar o valor de um ingrediente específico. Não podem mais ser usadas tendências e não-significância estatística para confirmar o efeito na pele de uma dada formulação. A dermatologia vai impulsionar a história dos cosmeceuticos e vai direcionar o futuro deles. Este texto é um passo nessa direção, tentando promover uma base de conhecimento dos cosmeceuticos para os dermatologistas.



Notas

Entradas do índice em **negrito** referem-se a informação em tabelas ou quadros: entradas do índice em *itálico* referem-se a figuras. *vs.* indica uma comparação ou diagnose diferencial.

A

Academia Americana de Dermatologia (AAD)

diretrizes farmacêuticas, **6**

eficácia dos protetores solares, 154

acetato de zinco, **94**

ácido α -lipoico (α LA), 133-135

atividade antioxidante, 134, **134**

efeitos antiinflamatórios, 134

estrutura, 133

estudo clínico, 134-135

metabolismo, 133, **133**, **135**

penetração cutânea, 133-134

tratamento antienvhecimento, 134

ácido ascórbico *veja* vitamina C (ácido ascórbico)

ácido azeláico, 114, **177**, 178

ácido dihidrolipoil (DHHLA)

atividade antioxidante, 134, **134**

estrutura, **133**

metabolismo, 133, **135**

vitamina C regeneradora, 134, **135**

vitamina E regeneradora, 134, **135**

ácido edético, 158

ácido fenilbenzimidazólico sulfônico, **152**

alcance da absorção de UV, **153**

ácido glicólico

acne, **184**, 183-184, **188**

efeitos antienvhecimento, 192-193, **221**

tratamento da hiperpigmentação, 113, **178**

ácido glucônico, estrutura, 219

ácido hialurônico, **182**

ácido kójico, **112**

ácido láctico, 182, **182**

ácido lactobiônico

atividade antienvhecimento, 222

atividade antioxidante, 222

efeitos da metaloproteinase, 223-224

eficácia, 224

estrutura, 219

tratamento da acne, **184**, 183-184

usos tópicos, 222-223

ácido linoléico, 114

ácido lipóico, **215**

ácido oléico, 114

ácido paraaminobenzóico (PABA)

alcance da absorção, **153**

dermatites de contato, 164

dimetil amil (padimato A), 157

alcance da absorção, **153**

protetores solares, **152**

reações adversas, 157

protetores solares, 151, **152**

reações adversas, 156, 157

ácido paraaminobenzóico dimetil amil (padimato A), 158

ácido retinóico

biologia molecular, 35

fotoenvelhecimento, 41

metabolismo, 37, 38

regulação genética, 37

tópico, 41

tratamento da hiperpigmentação, 178

ácido salicílico, 91, 123-124

alfa-hidroxiácidos *vs.*, 123-124

fotossensibilidade, 123-124

mecanismos de ação, 122

pele oleosa, **179**

- reações adversas, 157
 dermatites de contato, 164
- segurança, 123-124
- toxicidade, 124
- tratamento combinado, 124
- tratamento da acne, 183-184, 184, 188, 189
- ácidos graxos
 insaturados, 114
 livres *veja* ácidos graxos livres (FFAs)
- ácidos não graxos (FFAs)
 corpos lamelares epidérmicos, 69-70
 estrato córneo, 14, 14, 70
 tratamento de reparação da barreira, 72, 73, 103
- acne, 183, 187-189
 ácido glicólico, 188
 ácido salicílico, 188, 189
 botânicos, 87, 199
 cosmética, 183
 cuidados com a pele, 189
 efeitos dos óleos minerais, 187-188
 gluconolactona, 221
 minerais, 199
 protetores solares, 188
 relação com a idade, 189
 rotulação dos produtos, 187
 terapia de reposição hormonal, 189
 tratamento com adapaleno, 41
 tratamento com hidroxiácidos, 118, 118, 119, 120
 tratamento com niacinamida, 61
 tratamento com pantenol, 61
 tratamento com retinol tópico, 37
 tratamento com vitamina C, 56-58
 tratamento com vitamina E, 188
 tretinoína, 189
- acne por pomadas, 183
- adapaleno
 estrutura, 36
 usos, 41
- adstringentes, 176
- agentes antiinflamatórios, botânicos, 76, 78, 78-79, 85, 87
- agentes ativos (de cosmeceuticos), 4
- agentes calmantes, botânicos, 76, 79-81, 80, 85, 88
- agentes clareadores da pele, 109-116, 110, 177-178, 177-178
 alfa-hidroxiácidos, 118
 compostos 'naturais', 111-114, 112
 eficácia, 109
 hidroquinona *veja* hidroquinona
 niacinamida, 63
 vitamina C, 56, 58
 vitamina E, 46
veja também hiperpigmentação
- agentes de quelato, 158
- agentes despigmentantes, 5 *veja* agentes clareadores
- alantoína, 80, 81
 fabricação, 198
 tratamento de eritema facial, 175, 175
- álcool cetil, 105
- álcool desidrogenase, 96
- álcool estearil, como emoliente, 105
- álcool, emulsões óleo-em-água, 18
- álcool lanolina, 181
- alfa-hidroxi ácidos (AHAs), 117-123
 ácido salicílico vs., 123
 comparação entre tipos, 120-121
 efeito clareador, 119
 efeitos cosmeceuticos, 122
 efeitos histológicos, 118
 efeitos na textura cutânea, 120, 122, 122
 efeitos sobre a pigmentação, 122
 fotossensibilidade, 122
 funções da barreira cutânea, 120-121
 mecanismo de ação, 118
 tratamento da acne, 118, 118, 120, 183-184
 tratamentos combinados, 123
 tumores celulares induzido por raios ultravioleta-B, 121
- alho (*Allium sativum*), 84
Allium sativum (alho), 84
- aloe vera, 80, 80, 80-81
 dermatites alérgicas de contato, 162, 163
 tratamento da hiperpigmentação, 113
 tratamento de eritema facial, 175, 175
- aloesina, 113, 178
- American Contact Dermatitis Society, 162
- análise de imagens, 27-28, 28, 28
- andicilonato de zinco, 94
- anestésicos, botânicos, 88
- anidrase carbônica, 96
- antioxidantes, 5, 211
 botânicos, 76, 76-78, 211
 características desejáveis, 211
 interações, 135
 mecanismos de ação, 211
 nutrição, 133-141
 protetores solares, 158
veja também tipos específicos
- antiperspirantes, 199
- antranilatos, reações adversas, 157, 164
- arbutina, 112-113, 177
- arcorbil-6-palmitato, 53, 56
- Arctostaphylos uva ursi* (uva ursina), 112-113
- areata, 86
- argireline, 129
- Arnica*, reações adversas, 163-164, 164
- Association Cosmetics Ingredients Review, 6
- assuntos regulatórios, 4
 botânicos, 83
- avaliação visual, 27-29
 análise de imagens, 27-28, 28, 28
- avobenzona
 alcance da absorção, 153
 estabilidade, 153
 protetores solares, 152
 reações adversas, 157
- B**
- barreira epidérmica, 67-74
 anormalidades/doenças/alterações, 71, 72
 conteúdo em água normal, 101-102
 dinâmicas de recuperação, 67-68, 68, 69, 103
 tratamentos tópicos, 70

efeitos dos alfa hidróxiácidos, 119-121
efeitos não-fisiológicos dos lipídeos, 71, 72
penetração em pele envelhecida, 193
veja também tratamento de recuperação da barreira
benefícios da 'beleza', eficácia, 24
benefícios para a 'saúde', eficácia, 24
benzofenona, reações adversas, 157
dermatite de contato, 164
β-lactamase, 96
bisabolol, 175, 175
Borussonetia papyrifera (papel amora), 113
botânicos, 7, 71-78, 83-91, 88, 197-201
acne, 199
agentes calmantes da pele, 76, 79-81, 80, 85, 88
alopecia, 85, 86
bases históricas, 75
como agentes antiinflamatórios, 76, 78, 78-79, 85, 87
como antioxidantes, 76, 76-78, 77, 211
envelhecimento, 85
fabricação, 76, 75-76, 198
ferimento, 85, 88
fontes do material, 75-76
fragrância segura, 199
infecções, 85, 86
limpeza do poro, 201
mercado, 83
'natural', 198
procedência nutricional, 76
reações adversas, 83
redução sebácea, 199
regulagens, 83
seguranças, 200
'sem conservante', 197-198
tônus cutâneo, 200
tratamento de eritema facial, 175
veja também tópicos específicos

C

cacto, 79-80, 80, 80
tratamento de eritema facial, 175, 175
calamina *veja* óxido de zinco (calamina)
camada basal, 9
Camellia sinensis (chá), 89
camomila (*matricaria recutita*), 90
dermatite alérgica de contato, 164
carbômeros, 20
carbonato de zinco, 94
carboxilatos, como emulsificadores, 19
carboxipeptidase, 96
carcinoma basocelular, 152
carotenóides, 76, 211
células epidérmicas, 9
cera de abelha, 71
cera de carnaúba, 181
ceramidas
corpos lamelares epidérmicos, 69-70
estrato córneo, 14, 14, 70, 102
pele seca, 182, 182
tratamento de recuperação da barreira, 71, 72, 72, 73, 103
ceruloplasmina, 98, 98
cetiril isonanoato, 105
cetil estereato, 182
chá (*Camellia sinensis*), 89
chá verde, 78, 79, 79
tratamento da eritema facial, 175, 176
cicatriz hipertrófica
estímulos ao fator de crescimento, 147
transformação do fator beta de crescimento (TGF-β), 147
cicatrização de feridas, 13, 97, 144-145, 145
cobre, 98
estágio de proliferação, 144, 145
estágio de remodelamento, 144-145, 145
fator de crescimento epidérmico (EGF), 146
fator de crescimento, 143-145, 144
hemostasia, 144, 145
inflamação, 144, 145
pantenol (vitamina B5), 64
zinco, 95, 97
ciclometicona, 182
cinamato, reações adversas, 158
dermatite de contato, 164
cinetina, testes clínicos, 215
cinoxato
alcance da absorção, 153
protetores solares, 151
citrocromo C óxido, 98
classificação de fotossensibilidade de Fitzpatrick, 10
cobre, 97-98
biomoléculas, 98, 98
carreadores de peptídeos, 128-129
co-enzima Q *veja* ubiquinona (co-enzima Q)
colágeno
efeitos da vitamina C, 54
efeitos do ascorbil fosfato magnésio, 56
exposição ao UV, 143
fotoenvelhecimento, 53
renovação, 127-128
seqüência mimética dos peptídeos, 127, 129
colesterol
corpos lamelares epidérmicos, 69-70
estrato córneo, 14, 14, 70
pele seca, 182
tratamento de recuperação da barreira, 71, 72, 72, 103
colorímetros triestímulos, 29
condiloma, 86
consentimento do paciente, marketing, 24-25
conservantes
dermatite alérgica de contato, 165
emulsões óleo-em-água, 18
funções, 197-198
'reações da pele', 197-198
corneócitos
controle de hidratação, 101-102
estrato córneo, 11-12
pele, 9, 11-12
corneodesmosomas, 11-12
corpos lamelares epidérmicos, 69-70
corpos lamelares, estrato córneo, 102
Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (CFTA), 162
cosméticos, mercado, 4, 4

cremes clareadores, peles envelhecidas, 192, 192
curativos, restauração da barreira, 72, 72, 73
curcumina, 77, 77-78, 78
dermatite de contato, 163

D

deficiência de vitamina D, protetores solares, 156-157
Dermascan C, 30
DermaSpectrophotometer, 29
dermatite fotoalérgica de contato, 156
dermatites *veja* dermatites de contato
dermatites alérgicas
tratamento com pantenol, 64
tratamento com vitamina E, 45
tratamento de reparo da barreira, 72-73
dermatites alérgicas de contato, 161
botânicos, 162
aloe vera, 162, 163
Arnica, 163, 163-164
camomila, 164
Hamamelis, 163
óleo de chá verde, 162-163, 163
conservantes, 165
peptídeos, 129
teste de adesivos, 166, 164-166, 167
respostas, 166, 167
vitamina E, 51
vitamina A, 161
vitamina E, 162
veja também dermatites de contato
dermatites de contato, 161-168
botânicos, 87, 162-164
curcumina, 163
fragrâncias, 164-165
protetores solares, 164
tratamento com pantenol, 64
vitaminas, 161-162
vitamina E, 51
veja também dermatites alérgicas de contato; dermatites irri-
tantes de contato
dermatites de contato por irritante primário
hidroxiácidos, 162
vitaminas, 161-162
veja também dermatites de contato
dermoabrasão, 145
descamação, 10, 12
desenvolvimento de produto, 4
dibenzoilmetanos, reações adversas, 157
dermatites de contato, 164
dicaprilil maleato, 182
diidroxiacetona (DHA), 194-195
dimeticona, 181
dimetilaminoetanol (DMAE), 191-192
dioxibenzona, 151
alcance da absorção do UV, 153
dióxido de titânio, 151, 151
espectro de absorção UV, 153
reações adversas, 158

dipiridilamina, 158
DNA complementar (DNAC), 206
dopamina β -hidroxilase, 98
Doppler de fluxo, 29
dose eritematosa mínima (DEM), 153
duração na prateleira, veículos, 20

E

educação do paciente, 6
eficácia
benefícios para a 'beleza', 24
benefícios para a 'saúde', 24
definições, 4
marketing, 24
recursos legais, 5
elasticidade, 6
elasticidade dérmica, 29
elastina
efeitos da vitamina C, 54
exposição ao UV, 143
renovação, 128
seqüência mimética de peptídeos, 127, 129, 130
elastose solar, 143
eletrólise, 220
eletrólitos, emulsões, 19
Eleutherococcus senticosus (ginseng da Sibéria), 84
emblica, 114
emolientes
pele seca, 181, 182
emolientes lipídicos, 13
emulsificantes, 19
emulsões, 17-19
água-em-óleo, 17-18
alcance da temperatura, 19
emulsificantes, 19
múltiplas, 18
óleo-em-água, 17
componentes, 20
emulsões-água-em-óleo, 17, 17-18
envelhecimento cutâneo, 191-195
a reavoltagem do colágeno, 127-128
ácido glicólico, 192-193, 221
botânicos, 85
cremes despigmentantes, 192, 193
efeitos do ácido lactobiônico, 222, 223
efeitos dos polihidroxiácidos, 222
fotoenvelhecimento vs., 127
gluconolactona, 221, 221, 222
hidratantes, 191
metaloproteínas da matriz, 216
músculos faciais, 191-192
penetração na barreira epidérmica, 193
retinol, 193-194
teoria dos radicais livres, 212
tratamento com ácido α -lipóico, 134
tratamento com genisteína, 140
tratamento com vitamina C, 53-54
vitaminas sistêmicas e tópicas vs., 193

epidermólise bolhosa, tratamento com vitamina A, 45
eritema facial, 175
 botânicos, 175
 produtos para a pele recomendados, 176
Erythema Meter, 29
escabiose, botânicos, 86
Escala de Glogau, 10
escurecimento imediato do pigmento (IPD), 154
escurecimento persistente do pigmento (PPD), 154
esfoliantes, 117-124
espessadores, emulsões óleo-em-água, 18
espinho de seda (*Silbum marianum*), 78
esqualeno, tratamento de reparação da barreira, 71
estágio de proliferação, curando feridas, 144, 145
estágio de remodelação, cicatrização de feridas, 144-145, 145
estradiol, alfa-hidroxiácido combinado, 122
estrato córneo, 9-15
 ácidos graxos livres (FFAs), 70
 ceramidas, 70, 102
 colesterol, 70
 descamação, 12
 desenvolvimento, 9, 10, 11, 11-12, 101-102
 efeitos ambientais, 9-10, 67
 efeitos cosmeceuticos, 13
 efeitos do petrolatum, 70-71
 estrutura/função, 9, 9, 11-12, 101
 funções protetoras, 67
 fator hidratante natural (NMF), 11-12
 matriz lipídica, 14, 14, 69
 controle da hidratação, 102
 corpos lamelares, 69, 102
 síntese, 68, 69-70, 70
 penetração cosmeceutica, 14
 penetração do ascorbil fosfato de magnésio, 55
 penetração do hidratante, 13
 tipo de pele, 10, 13
estresse oxidativo, 53-55
estrôncio, 99
estudos sobre segurança ecológica, 23
extrato de licorice, 112
 tratamento da hiperpigmentação, 112

F

farmacogenéticos, 216
fator de crescimento beta transformado (TGF- β), 144
 cicatriz hipertrófica, 147
 cicatrização de feridas, 145, 146
 estímulo para o melanoma, 147
fator de crescimento da queratinose (KGF), 144
fator de crescimento de hepatócitos (HGF), 144
fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), 144, 145, 146
fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 144
 estímulo para o melanoma, 146-147
fator de crescimento epidérmico (EGF), 144
 curando feridas, 146
fator de estimulação da colônia de granulócitos (G-CSF), 144
fator de hidratação natural (NMF)
 composição, 102
 controle da hidratação, 102
 estrato córneo, 11-12
 fator V, 98
fatores de crescimento, 4, 143-148, 144
 aplicação tópica, 146
 cicatrização de feridas, 143-145, 144
 efeitos clínicos, 147
 riscos, 146-147
 tratamento combinado, 146-147
 veja também fatores de crescimento individuais
ferimentos, botânicos, 85, 88
fitoestrógenos, 77
 genisteína, 137, 140
flavonóides, 211
 botânicos, 76
 Ginkgo biloba, 79
 soja, 77
fluxo sanguíneo, mensuração de eficácia, 29
fonoforese, 220
Food and Drug Administration (FDA), ingredientes dos protetores solares, 151-152
formaldeído
 conservantes, 19
 dermatites alérgicas de contato, 165
formulações, 17-20
fosfatase alcalina, 96
fosfato de ascorbil magnésio (MAP), 53
 efeitos sobre o colágeno, 56
 penetração no estrato córneo, 55
fosfatos, como emulsificantes, 19
fosfolipase C, 96
fosfotriesterase, 96
fotocarcinogênese, 213, 214
fotoenvelhecimento
 ácido retinóico, 41
 botânicos, 85
 efeitos da genisteína, 213, 214
 envelhecimento vs., 127
 Escala de Glogau, 10
 luz ultravioleta, 152
 metaloproteinases da matriz, 53
 produtos auto-bronzeadores, 194-195
 recuperação do colágeno, 53, 127-128
 rejuvenescimento natural, 13
 tratamento com ubiquinona, 136
 vitaminas, 193
 vitamina C, 57
 vitamina E, 47-49
 radicais livres, 53-54
 veja também lesão fotoinduzida; luz ultravioleta (UV)
fotossensibilidade
 ácido salicílico, 123-124
 alfa-hidroxi ácidos (AHAs), 121
'fracionamento forçado', 229
fracionamento transdérmico, 229, 230
fragrâncias
 botânicos, 198-199
 composição, 165
 dermatites de contato, 164-165
 emulsões óleo-em-água, 18

G

- géis, 20
- genisteína, 77, 137, 140, 213
 - como fitoestrogênio, 137, 140
 - efeitos anticarcinogênicos, 137, 138
 - efeitos antioxidantes, 137
 - efeitos clínicos, 213, 213, 215
 - efeitos do fotoenvelhecimento, 137, 138, 139, 213, 214
 - efeitos fotocarcinogênicos, 212-213, 214
 - mecanismos de ação, 212, 212
 - tratamento do envelhecimento, 140
- Ginkgo biloba*, 78, 78-79, 79
 - dermatites alérgicas de contato, 162
 - tratamento de eritema facial, 175
- ginseng da Sibéria (*Eleutherococcus senticosus*), 84
- glabridina, 112
 - tratamento da hiperpigmentação, 112, 177, 178
- glândulas sudoríparas, efeitos antiperspirantes, 199
- glicerina, 181, 182
- glicosaminoglicanas, lesões foto-induzidas, 143
- gluconolactona
 - atividade antioxidante, 220
 - efeitos antienuvelhecimento, 220, 221, 222
 - efeitos clínicos, 220, 221-222, 224
 - efeitos sobre acne, 221-222
 - eficácia, 224
 - estrutura, 219
- glutathione peroxidases, 98-99
- Glycyrrhiza glabra linneva*, 112
- grãos de soja inibidores de tripsina no (SIS), 113
- guias de prescrição, 6
 - American Academy of Dermatology, 6

H

- hamamelis, 80, 81, 81
 - dermatite de contato alérgica, 163
 - pele oleosa, 179
- Helix aspersa*, 114
- hidratação da pele, 30, 30
- hidratantes, 5, 105-106
 - componentes, 103-105, 104
 - emolientes lipídicos, 13
 - emolientes, 104, 105, 105
 - oclusivos, 103-104, 105
 - umectantes, 13, 104, 105, 105
 - efeitos nas rugas/linhas finas, 191, 191, 192
 - eficácia vs. custo, 191
 - estéticos, 106
 - freqüência de aplicação, 103, 104
 - impacto clínico, 103, 103
 - lanolina, 104
 - óleo mineral, 104
 - pele envelhecida, 191
 - pele oleosa, 180
 - pele seca, 182
 - penetração no estrato córneo, 13
 - petrolatum, 104
 - tratamento de eritema facial, 175, 176

- hidroquinona, 110-111, 177-178
 - restrições, 111
 - tratamento da hiperpigmentação, 177, 178
- hidroxiaácido, 4
 - dermatites irritantes de contato, 162
- hiperpigmentação, 110, 177-178
 - etiologia, 109
 - prevalência, 109
 - veja também agentes clareadores da pele
- homosalato, 152
 - alcance da absorção de UV, 153
- Hypericum perforatum* veja St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)

I

- ictiose, tratamento com pantenol, 65
- idebenona, 213, 215
- iluminação com lâmpada de Wood, 28
- imunoestimulação, botânicos, 88
- infecções, botânicos, 85, 86
- inflamações, curando feridas, 144, 145
- inibidor Bowman-Birk (IBB), 113
- insuficiência venosa crônica, 88
- interleucinas, 144
- isopropil miristato, 105

L

- lanolina
 - hidratantes, 104
 - pele seca, 181
 - reparação da barreira, 71, 72
- laser de resurfacing ablativo, 145
- laser resurfacing não-ablativo, 145
- lavanda (*Lavendula angustifolia*), 90
- Lavendula angustifolia* (lavanda), 90
- lesões foto induzidas, 143
 - glicosaminoglicanos, 143
 - irradiação UV, 143
 - laser resurfacing ablativo, 145
 - laser resurfacing não-ablativo, 145
 - protetores solares, 156-157
 - reparação, 145
 - tratamento com dermoabrasão, 145
 - tratamento com retinil propionato, 40
 - tratamento da pele com ácido, 145
 - tratamento tópico com retinóide, 37
 - tretinoína, 41
 - veja também fotoenvelhecimento
- leucina aminopeptidase, 96
- limpadores
 - pele oleosa, 180
 - tratamento de eritema facial, 176
- limpeza de poro, botânicos, 201
- linhas finas veja rugas/linhas finas
- lipídeos, 5

lipídeos fisiológicos, tratamento de reparação da barreira, 72, 72, 73

lipídeos não-fisiológicos (NPLs), 71, 72, 72, 73, 103

lisil oxidase, 98, 98

luz ultravioleta (UV)

 alfa-hidroxiácidos (AHAs), 121

 comprimentos de onda perigosos, 152

 depleção de vitamina C, 54

 doenças/desordens, 152, 158

 efeitos no estrato córneo, 10

 genisteína, 137, 138, 139

 lesão foto induzida, 143

M

marketing, 23-25

 consentimento do paciente, 24-25

 eficácia, 24

 teste de segurança, 23-24

marketing médico, 3

Matricaria recutita veja camomila (*Matricaria recutita*)

matriz lipídica, estrato córneo, 14, 14

Melaleuca alternifolia veja óleo das três árvores (tea tree)
(*Malaleuca alternifolia*)

melanina

 biossíntese, 98

 efeitos do alfa-hidroxiácido, 122

melanomas

 estímulos ao fator de crescimento, 146-147

 incidência, 151

 protetores solares, 157

melasma, tratamento com hidroquinona, 110, 111

melatonina, 113

mensuração da eficácia, 27, 27-31

 processos fisiológicos, 29-30

 propriedades físicas

 turgor cutâneo/elasticidade, 29, 29

 ultrassom de alta frequência, 30

mentil antranilato, 151

 alcance da absorção, 153

mequinol, 178

mercado (para cosmeceúticos), 3-4

metais, 93-100

 perspectiva histórica, 93

 veja também metais específicos

metaloproteinase da matriz (MMPs)

 efeitos da vitamina C, 54

 efeitos do ácido lactobiónico, 223

 fotoenvelhecimento, 53

 zinco, 96, 96

metalotionina (MT)

 cicatrização de feridas, 95

 zinco, 96, 96

metilcloroisotiazolinona, 165

MicroColor, 29

minerais, acne, 199

Minolta ChromaMeter, 29

mousses, 20

mucilagens, cactos, 79-80

músculos faciais, pele envelhecida, 192

N

neurotransmissores inibidores, peptídeos, 127, 129, 130

niacinamida (vitamina B3), 61-64

 efeitos cosmeceúticos, 61-64

 função de barreira, 62, 62

 redução da irritação, 62

 rugos, 63-64, 64

 textura, 63

 tratamento da hiperpigmentação, 63

 tratamento do amarelamento, 63, 63

 efeitos terapêuticos, 61

 metabolismo, 61

 usos

 pele oleosa, 179

 tratamento da acne, 61, 183-184, 184

 tratamento da hiperpigmentação, 114, 177, 178

 tratamento do pénfigo bolhoso, 61

nuclease P1, 96

O

oclusivos

 hidratantes, 103, 104, 105

 pele seca, 181, 181

octil estearato, 106

octil metoxicinamato, 152, 228

 alcance da absorção de UV, 153

octil salicilato, 152

 alcance da absorção de UV, 153

 reações adversas, 157

octisalato, 228

octocrileno, 152

oleato, 106

óleo da árvore de chá (*Melaleuca alternifolia*), 90

 dermatite alérgica de contato, 162-163, 163

 tratamento de eritema facial, 175

óleo de prímula, 175

óleo mineral

 acne, 187-188

 hidratantes, 104

 mecanismos de ação, 193

 pele seca, 181

onicomicose, 86

orto-fenantrolina, 159

oxibenzona, 152

 alcance da absorção de UV, 153

 estabilidade, 153

óxido de zinco (calamina)

 espectro de absorção UV, 153

 protetores solares, 152, 152

 reações adversas, 159

P

padimato A (ácido para-aminobenzóico), 157

Panax ginseng, 84

Panax quinquefolius, 84

pantenol (vitamina B5), 64-65
efeitos de barreira, 64-65, **65**
metabolismo, 61, 64
usos
 cicatrização de feridas, 64
 pele seca, **182**
 redução da irritação, 64-65
 tratamento da acne, 61
 tratamento da ictiose, 64
 tratamento da psoríase, 64
 tratamento de eritema facial, **175, 175-176**
 tratamento de terapia de contato, 64

papaia, **80, 80, 80**
 pele oleosa, **179**

paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*), **113, 177**

parabenos, dermatite alérgica de contato, 165

parafina líquida, **181**

patch teste *veja* dermatites alérgicas de contato

peeling ácido, 145

pele, 9, 9-15
 camada de células basais, 9
 categorização, 10
 células epidérmicas, 9
 classificação de sensibilidade de Fitzpatrick, 10
 coloração, mensuração da eficácia, 30, **30**
 corneócitos, 9, **11-12**
 envelhecimento *veja* envelhecimento da pele
 hidratação, mensuração da eficácia, 30, **30**
 penetração da ubiquinona, 135-136
 penetração do ácido alfa-lipóico, 133-134
 prevenção do câncer, botânicos, 85
 queratinócitos, **11-12**
 rejuvenescimento natural, 14
 textura, efeitos dos alfa-hidroxiácidos, **120, 122, 122**
 variação de tipos, 10

pele oleosa, 179-180
 controle, **180**

pele seca, 181-182
 desenvolvimento, 10, **10**

penfigóide bolhoso, tratamento com niacinamida, 61

peptídeos, 127-132
 atividade biológica, 127-129, **130-131**
 indicações, 127-129
 mecanismos de ação, 129
 neurotransmissores inibidores, 127, 129
 peptídeos carreadores, 127, 128-129
 reações adversas, 129
 sinais dos peptídeos, 128-129
 terminologia/definições, 127

perda de água transepidérmica
 avaliação da eficácia de um cosmecêutico, 30, **30**
 teste de eficácia "saudável", 24

petrolatum
 efeitos no estrato córneo, 70-71
 hidratantes, 104
 pele seca, 181, **181**
 tratamento de reparação da barreira, **72, 103**

pH, emulsões, 19

PHAs *veja* poli-hidroxi ácidos (PHAs)

Phyllanthus emblica, 114

piritionato de zinco, **94**

Pityosporum ovale, 114

polifenóis, 211
 botânicos, 76
 Ginkgo biloba, 79
 tratamento de eritema facial, 176

poli-hidroxiácidos (PHAs), 117, 121, 219-225
 aplicações combinadas, 223
 efeitos antienvhecimento, 221
 efeitos antioxidantes, 221
 estrutura, 219, 219
 propriedades de ligação a água, 220
 uso, 223, 224

procura (por cosmecêuticos), 3

produtos de auto-bronzeamento, efeitos de fotoenvelhecimento, 194-195

produtos hipoalergênicos, 197

Profilmétrie Óptica, 28, 28

propileno glicol, pele seca, **182**

proteínas, 5

protetores solares, 6, 151-159
 acne, 188
 agentes quelantes, 158
 antioxidante, 158
 classificando eficiência, 152-154, **153**
 dosagem, 154-156
 eficácia, 154
 estabilidade, 153
 fator de proteção solar (FPS), 153, **194**
 alto grau, 194
 determinação, **153**
 proteção UVA vs. UVB, 153-154, **154**
 quantidade utilizada, 154-156, **155**

físico, 152, **152**
 reações adversas, 158

ingredientes ativos, 151-152, **152**
 alcance de absorção, **153**
 combinações, 153
 veja também ingredientes específicos

prevenção doença/desordem, 152

químicos, 151-152
 reações adversas, **156, 156-158**
 dermatites de contato, 164
 relacionado ao ingrediente, 157-158

reclassificação, 151

tratamento de eritema facial, 176

uso, 154-155
 vitamina C, 45
 vitamina E, 45

prurido, botânicos, **88**

psoríase
 botânicos, **87**
 tratamento com pantenol, 64
 tratamento com retinóide tópico, 37
 tratamento com tazaroteno, 41

Punica granatum (pomegranato), 91

Q

Quartérnio-15, 165

queimaduras, 88

queratinose, 11-12
queratoses actínicas, luz ultravioleta, 152

R

radicais livres (ROS), fotoenvelhecimento, 53-54
raiz de confrei, 80, 81
reações alérgicas
 cinâmicos, 157
 fatores de desenvolvimento, 146
 protetores solares, 156-157
'reações da pele'
 conservantes, 197
 veja também tipos específicos
receptores de ácido retinóico (RAR), 35
 metabolismo do ácido retinóico, 37
recursos legais, eficácia, 4
redução de sebo, botânicos, 199
resurfacing a laser
 combinação do fator de crescimento, 146
 lesões pelo sol, 145
retinaldeído, 39
 dermatite irritante de contato, 161
 estrutura, 36
 metabolismo, 37, 38
retinil acetato, reações adversas, 41
retinil ésteres, 35
 metabolismo, 37
retinil palmitato
 estrutura, 36
 metabolismo, 38
 reações adversas, 39
 dermatites de contato não alérgicas, 139
retinil propionato, 39
 estrutura, 36
 reações adversas, 39, 41
 tratamento de acne, 184, 184
retinóides, 35-42
 aplicações médicas, 37
 combinações de alfa-hidroxiácidos, 123-124
 mecanismo de ação, 193
 metabolismo, 35-37
 reações adversas, 37, 41
 tratamento da hiperpigmentação, 184
 tratamento de acne, 184
 veja também tipos específicos
retinóides X receptores (RXR), 35
 metabolismo do ácido retinóico, 36-37
retinol (vitamina A), 35, 37-38
 estrutura, 36
 mecanismo de ação, 37-38
 metabolismo, 35-36, 38, 38
 pele envelhecida, 192-193
 pele oleosa, 179
 reações adversas, 37, 41
 dermatites de contato, 161
 tratamento da hiperpigmentação, 114, 177
 tratamento de acne, 184, 184
RNA mensageiro (RNAm), expressão nas células, 205
romã (*Punica granatum*), 91
rotulação de produtos, acne, 187

rugos/linhas finas
 efeitos hidratantes, 191, 191, 192
 tratamento com niacinamida, 64, 64
 tratamento com ubiquinona, 136, 136
 tratamento com vitamina C, 56-58

S

Saint John's Wort (*Hypericum perforatum*), 93
 tratamento de eritema facial, 175
salgueiro (*Salix*), 91
salicilato de trolamina, 152
 espectro de absorção UV, 153
 reações adversas, 157
salicilismo, 124
Salix, 91
saw palmetto (*Serenoa repens*), 84, 89
 tratamento de eritema facial, 175
selênio, 98-99
 protetores solares, 158
'sem conservantes', botânicos, 197-198
seqüências marcadas expressas (ESTs), 205-206
Serenoa repens ver saw palmetto (*Serenoa repens*)
silicones, hidratantes, 104
silmarina, 77, 78
síndrome da unha amarela, tratamento com vitamina A, 46
sistema de transporte transdérmicos (STTs), 227-230
 ativo, 218, 218
 "fracionamento forçado", 229, 229
 passivos, ativos vs., 227-228
sitosteróis, 84
soja, 77, 77, 77, 78, 80
 pele oleosa, 179
 tratamento da hiperpigmentação, 113, 177
sulfato de zinco, 94
sulfatos, como emulsificantes, 19
sulisobenzona, 152
 alcance de absorção do UV, 153
superóxido dismutase
 cobre, 98, 98
 zinco, 96, 97

T

tamanho da partícula, emulsões, 19
tazaroteno, 36
tecnologia de arranjo gene, 205-209, 213, 215
 identificação da molécula antienvhecimento, 207, 208
 identificação da molécula antiinflamatória, 207, 208
 princípios, 205-206, 206
teoria dos radicais livres, envelhecimento cutâneo, 212
terapia de reposição hormonal, 190
termolisina, 96
terpenóides, *Ginkgo biloba*, 79
terpineno, 90
testagem de irritação, 23-24
teste de estabilidade, veículos, 20, 20
teste de estresse cutâneo, 68-69
teste de ingredientes, 23-24
teste de segurança, marketing, 23-24
testes de sensibilização, 23-24

tetra-hidrocurcumina, 78
tinea, 86
tirosinase, 98, 98
tirostato, 114
tocoferóis, 45, 215
 veja também vitamina E
tonalidade da pele, 28-29, 29
tonalizantes, emulsões óleo-em-água, 18
tonificantes
 pele oleosa, 180
 tratamento de eritema facial, 176
tônus da pele, botânicos, 200
transcrição reversa, 206
tratamento da alopecia, 85, 86
tratamento da caspa, selênio, 98
tratamento de restauração da barreira, 67-68, 71-73, 72
 ácidos graxos livres (AGLs), 72, 72-73, 103
 cera de abelha, 72
 ceramidas, 71, 72, 72, 73, 103
 colesterol, 71, 72, 72, 103
 curativos, 72, 72, 73
 dermatites alérgicas, 72-73
 efeitos do lipídio, 71, 72, 73
 esqualeno, 71
 fotoenvelhecimento, 73
 lanolina, 71, 72
 lipídios fisiológicos, 72, 72, 73
 lipídios não-fisiológicos, 71, 72, 72, 73, 103
 petrolatum, 72, 103
 veja também barreira epidérmica
tretinoína
 combinações de alfa-hidroxiácidos, 123
 estrutura, 36
 metabolismo, 38
 reações adversas, 41
 tratamento da acne, 184, 189
 tratamento da hiperpigmentação, 114
 usos, 41
trietanolamina, 19
turgor cutâneo 29
turmerico, 77-78, 78

U

ubiquinona (coenzima Q), 135-126
 estrutura, 136
 penetração na pele, 135-136
 testes clínicos, 215
 tratamento das rugas, 136, 136
 tratamento do fotoenvelhecimento, 136
úlceras, botânicos, 88
ultrassom de alta frequência, 30
umectantes
 hidratantes, 104, 105, 105
 pele seca, 181, 182
uréia, 182, 182
urticária, protetores solares, 156
uva (*Vitis vinifera*), 90
uva ursina (*Arctostaphylos uvas ursi*), 112-113

V

veículos, 17-20
 duração na prateleira, 20
 sistemas de transporte, 20, 227-231
 passivo *vs.* ativo, 227-228
 veja também sistemas de transporte transdérmicos (STTs)

verruca, botânicos, 86
vitamina(s), 4
 dermatite de contato, 161-162
 fotoenvelhecimento, 193
 tópico *vs.* sistêmico, 193
 veja também tipos específicos
vitamina A *veja* retinol (vitamina A)
vitamina B, 61-66
vitamina C (ácido ascórbico), 53-59
 depleção por luz ultravioleta, 54
 derivados, 55-56
 ascorbil-6-palmitato, 53, 56
 magnésio-ascorbil-fosfato, 53, 56
 dermatite de contato por irritante primário, 161-162
 efeitos antiinflamatórios, 55
 efeitos da elastina, 54
 efeitos das metaloproteinases da matriz, 54
 efeitos no colágeno, 54
 estresse oxidativo, 53-54
 estudos clínicos, 56-57, 215
 fotoproteção, 54-55
 metabolismo, 53-54
 regeneração da vitamina E, 45, 54
 tópico, 53
 usos
 acne, 56-57
 fotoenvelhecimento, 57
 hiperpigmentação, 56, 58
 pele envelhecida, 53-54
 protetores solares, 56, 158
 rugas, 56-58
 tratamento da hiperpigmentação, 113, 177
vitamina E, 45-52
 estrutura, 45
 fontes naturais, 45
 fotoproteção, 45-46, 47-49, 50
 sinergismo da vitamina C, 54-55
 indicações/atividade biológica, 46
 mecanismo de ação, 46
 metabolismo, 46
 patch teste, 51
 pesquisa/aplicações futuras, 51
 reações adversas
 dermatite de contato por irritante primário, 162
 dermatites de contato alérgicas, 162
 regeneração pela vitamina C, 54
 sistêmico, suplementos dietéticos, 50-51
 suplementos tópicos, 50
 terminologia/definições, 45
 tocoferóis, 45
 tocotrienóis, 45
 usos
 acne, 188
 protetores solares, 46, 158
Vitis vinifera (uva), 90

Z

zinco, 93-97
 atividade antiinflamatória, 95
 atividade antioxidante, 95, 97
 biomoléculas, 95-97, 96
 cicatrização de feridas, 95-96, 97
 compostos usados, 93, 94
 forma iônica, 93-94
 terapia da acne, 183-184, 184
zinco com bacitracina, 94

Outras maneiras fáceis de receber informações sobre nossos lançamentos e ficar atualizado.

- ligue grátis: **0800-265340** (2ª a 6ª feira, das 8:00h às 18:30 h)
- preencha o cupom e envie pelo correios (o selo será pago pela editora)
- ou mande um e-mail para: **info@elsevier.com.br**



Nome: _____
Nasc. ____/____/____ Masc. Fem. E-mail: _____
Endereço residencial: _____
Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____
CEP: _____ Tel.: _____ Fax: _____
Instituição: _____
CPF/CGC: _____

Costuma comprar livros através de: Livrarias Congressos Mala direta
 Internet

Sua área de interesse é:

Livros importados Área: _____
 Livros em Português Área: _____



CARTÃO RESPOSTA
Não é necessário selar

O selo será pago por
Elsevier Editora Ltda.

Série Procedimentos em Dermatologia Cosmética

Editor da Série Jeffrey S. Dover

Cosmecêuticos

Zoe Diana Draelos, MD

Cada vez mais pacientes estão procurando procedimentos minimamente invasivos para melhorar os efeitos das ações do tempo ou da pele fotoenvelhecida, e nenhuma especialidade está mais bem qualificada para liderar o campo do que a dermatologia.

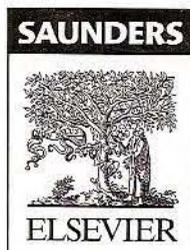
É por isso que estou tão satisfeito em apresentar a Série Procedimentos em Dermatologia Cosmética. Se você é um cirurgião dermatológico habilidoso interessado em expandir seu repertório cirúrgico, um novato desejando aprender alguns procedimentos simples, ou está entre os dois, esta série é para você.

O propósito de cada livro é servir como fundamento prático em diversas áreas dos procedimentos dermatológicos. É editado por especialistas renomados em suas áreas específicas, que recrutaram outros médicos, também com habilidade técnica, para contarem sucintamente o que eles fazem. A ênfase é nas técnicas terapêuticas, métodos de tratamento são discutidos tendo em vista as indicações apropriadas, efeitos adversos e casos incomuns.

Nós trabalhamos incansavelmente para garantir que cada volume fosse conciso, bem diagramado, e fácil de usar. Os capítulos foram organizados de maneira uniforme para lhe ajudar a localizar rapidamente a informação, e centenas de ilustrações totalmente em cores descrevem casos como eles se apresentam na prática. A maioria dos livros da série está acompanhada de um DVD de alta qualidade, demonstrando os procedimentos discutidos no texto.

Espero que você goste da Série Procedimentos em Dermatologia Cosmética e que se beneficie das muitas horas de aprendizado clínico que foram utilizadas para produzi-lo. Mantenham estes livros à mão para consultarem sempre que for preciso.

Jeffrey S. Dover, MD, FRCPC.



Visite o site
www.elseviermedicina.com.br
e conheça nossos lançamentos

Classificação de Arquivo Recomendada
DERMATOLOGIA

ISBN 85-352-1795-9



9 788535 217957