

Artigo Original

Autores:

Lucia Helena Favaro de Arruda¹
 Ana Carolina B. Bazan Arruda²
 Paula L. Stocco³
 Fernanda S. Ota⁴
 Elvira C. Assumpção⁴
 Sthephani S.B. Langen⁴
 Adilson Costa⁵
 Un Sun Park⁶
 Carla A. H.V. Myashiro⁷

- ¹ Médica-colaboradora do ambulatório de psoríase do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.
- ² Coordenadora dos ambulatórios de psoríase, colagenoses e dermatologia pediátrica do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.
- ³ Residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) – Brasília (DF), Brasil; ex-estagiária de pesquisa clínica em Dermatologia Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.
- ⁴ Especializanda de Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.
- ⁵ Dermatologista; chefe do Serviço de Dermatologia e coordenador dos ambulatórios de acne, cosmia, dermatologia da gravidez, vitiligo e pesquisa clínica dermatológica da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil; mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (EPM/UNIFESP); doutor em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Diretor-clínico da KOLDERMA Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.
- ⁶ Dermatologista e gerente médica da Theraskin Farmacêutica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.
- ⁷ Coordenadora de pesquisa clínica da Theraskin Farmacêutica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Lucia Arruda
 Rua Fernando Orsini de Castro, 132
 13201-837 Jundiá SP
 Tel.: (11) 4521-8834
 E-mail: luciarruda@hotmail.com

Recebido em 10/02/2012
 Aprovado em 12/03/2012

Trabalho realizado na Kolderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: O estudo recebeu suporte financeiro da Theraskin Farmacêutica Ltda
 Conflito de Interesses: O estudo recebeu suporte financeiro da Theraskin Farmacêutica Ltda - São Paulo (SP), Brasil.

Avaliação de dermocosmético com retinaldeído, nicotinamida e *vitis vinifera* no fotoenvelhecimento cutâneo de mulheres entre 25 e 40 anos de idade

Assessment of dermocosmetics containing retinaldehyde, nicotinamide and Vitis vinifera in the cutaneous photoaging of women between 25 and 40 years old

RESUMO

Introdução: A pele está sujeita ao envelhecimento intrínseco e extrínseco. Desse modo, tratar o fotoenvelhecimento cutâneo representa desafio clínico.

Objetivo: Avaliar, através de parâmetros objetivos e subjetivos, segurança, tolerabilidade e eficácia clínica de produto cosmético contendo retinaldeído 0,05%, nicotinamina 4% e extrato de *Vitis vinifera* 1% no tratamento do envelhecimento da pele.

Métodos: Estudo monocêntrico, prospectivo, intervencional, aberto que avaliou 40 voluntárias do sexo feminino de 25 a 40 anos, fototipos I a IV de Fitzpatrick, que aplicaram produto dermocosmético durante 60 dias consecutivos. As avaliações foram realizadas de forma subjetiva pelo médico, voluntária e exame ultrassonográfico e de forma objetiva por fotografias pelo Visia®, biópsias cutâneas, corneometria, pHmetria e sebumetria.

Resultados: 36 voluntárias completaram o estudo. Avaliações subjetivas demonstraram melhora nas rugas, linhas finas, flacidez, viço e aparência geral. Ultrassom e biópsia cutânea evidenciaram aumento de colágeno em 94,4% e 30,6% respectivamente. Fotos do aparelho Visia® demonstraram redução de manchas, rugas, poros e melhora da textura cutânea. Sebumeter revelou diminuição da oleosidade, e houve redução do pH. As medidas do Corneometer mantiveram-se constantes.

Conclusões: o produto dermocosmético analisado foi eficaz e seguro para combater o fotoenvelhecimento.

Palavras-chave: retinoides; retinaldeído; niacinamida; envelhecimento da pele.

ABSTRACT

Introduction: The skin is subject to intrinsic and extrinsic aging processes, which makes treating cutaneous photoaging clinically challenging.

Objective: To use objective and subjective parameters to evaluate the safety, tolerability, and clinical efficacy of a cosmetic product containing 0.05% retinaldehyde, 4% nicotinamide, and 1% *Vitis vinifera* extract in the treatment of skin aging.

Methods: A monocentric, prospective, open study evaluated 40 female volunteers (25-40 years old) with Fitzpatrick skin types I to IV, who used the dermocosmetic product for 60 consecutive days. Subjective assessments were carried out by the physician and the volunteer patients. In addition, ultrasound examination and objective assessment of photographic records using the Visia® imaging system, skin biopsies, corneometry, pH metry, and sebumetry were conducted.

Results: Thirty-six volunteers completed the study. Subjective evaluations revealed improvements in wrinkles, fine lines, sagging, vitality, and overall appearance. Ultrasound and skin biopsies showed increased collagen (94.4% and 30.6%, respectively). Pictures from the Visia® device demonstrated a reduction in stains, wrinkles, and pores, and improvements in the skin's texture. Sebumetry revealed a decrease in the oiliness and the pH. Measurements taken with the corneometer remained constant.

Conclusions: This dermocosmetic product is effective and safe in the treatment of photoaging.

Keywords: retinoids; retinaldehyde; niacinamide; skin aging.

INTRODUÇÃO

Fatores ambientais e genéticos estão envolvidos sinergicamente no processo de envelhecimento cutâneo. A exposição à radiação ultravioleta é o principal fator ambiental relacionado às mudanças ocorridas na pele e causadora de fotoenvelhecimento cutâneo prematuro. Os raios UV alteram o DNA mitocondrial e o núcleo celular, atacam os queratinócitos e os fibroblastos, ocasionando mudanças moleculares que destroem o colágeno extracelular e diminuem a síntese de colágeno novo.¹⁻⁵ Clinicamente a pele envelhecida é caracterizada por pigmentação mosqueada, xerose e rugas finas.¹⁻⁴ Os sinais presentes na pele envelhecida estão associados à diminuição da microcirculação, à elastose, à atipia celular, à displasia pré-neoplásica e à atrofia epidérmica.⁶

Raios ultravioletas também estão associados ao aumento dos radicais livres, que apresentam papel importante no envelhecimento.^{7,8} Essas moléculas danificam estruturas cutâneas importantes como fibras colágenas e elásticas, membranas celulares e segmentos do DNA. Os proteossomas, uma protease multicatalítica, são responsáveis pela degradação de produtos oxidados. Com o passar dos anos, a atividade dessa protease parece diminuir, provocando degradação incompleta das proteínas oxidadas, aumento de agregados proteicos e aceleração da disfunção celular.^{7,8}

A pele fotodanificada apresenta alterações importantes no componente celular e na matriz extracelular do tecido conectivo com acúmulo de elastina desorganizada e perda de colágeno, resultantes da ativação das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs).⁹ As MMPs medeiam os efeitos oxidativos dos raios ultravioletas, e o aumento da expressão das MMPs está relacionado à redução da síntese do colágeno e tecido conectivo.⁵

Na sociedade atual, na qual há um culto à beleza, o envelhecimento cutâneo tem importante impacto psicoemocional, e, por essa razão, muitas terapias são desenvolvidas com finalidade de diminuir ou prevenir esse efeito.⁵

Os retinoides tópicos, expressão usada para designar moléculas que apresentam ações biológicas características da vitamina A, são importantes para tratamento da pele fotodanificada, pois são capazes de melhorar a aparência cutânea ao produzir alterações moleculares e bioquímicas que levam às alterações visíveis.^{5,10}

A vitamina A tópica inibe expressão das MMP e estimula a síntese de colágeno tanto na pele fotodanificada quanto na pele fotoprotetida.⁵

Essas substâncias também aumentam a hidratação cutânea, e diferentes mecanismos são sugeridos para essa ação, incluindo deposição de glicosaminoglicanos na epiderme, compactação do estrato córneo e modificações na proliferação e espessamento epidérmico.⁵ Os compostos retinoides melhoram a pigmentação cutânea, sendo sua ação na discromia da pele complexa e inclusiva de diversos mecanismos, como inibição da atividade da tirosinase, diminuição do tamanho das organelas celulares relacionadas com a síntese de melanina e inibição dos melanossomas.^{5,11,12}

Apesar de os retinoides tópicos serem efetivos em várias alterações cutâneas, alguns deles, como o ácido retinoico, apresentam eventos adversos locais, vistos especialmente durante o

início do tratamento, incluindo descamação, eritema, ressecamento, queimação e prurido. O grau dessa intolerância varia entre pacientes e está muitas vezes relacionado ao veículo usado na fórmula. A irritação pode ser atenuada pela diminuição da exposição solar, evitando-se temperaturas extremas e pelo uso de cremes emolientes.¹³

O retinaldeído é derivado da vitamina A, precursor natural do ácido retinoico com ação biológica e que apresenta boa tolerância ao ser usado no tratamento da pele envelhecida. Produz ações semelhantes às do ácido retinoico, mas com menor efeito irritante.^{5,6,10}

Além dos retinoides, outros produtos cosmeceúticos têm sido desenvolvidos com intuito de melhorar a pele fotoenvelhecida, entre eles as vitaminas e os produtos fitoterápicos.¹⁴

Vitaminas são constituintes naturais da pele humana e fazem parte do sistema antioxidante que protege a pele do estresse oxidativo.¹⁵ Há aumento do interesse no uso de vitaminas como antioxidantes naturais para ajudar na ação antioxidante.¹⁵

A nicotinamida, também conhecida como niacinamida, é vitamina hidrossolúvel (vitamina B3) que é parte integral da coenzima nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD).¹⁴ A aplicação tópica de nicotinamida reduz perda de água transepidermica, melhora a hidratação da camada córnea, aumenta a síntese de queratina e estimula a síntese de ceramidas. Também possui efeitos na redução de rugas, manchas hiperpigmentares, palidez e pele amarelada.^{14,16,17}

Vitaminas A e B3 têm demonstrado ação anti-inflamatória e antioxidante potente, e produtos que contêm essas substâncias já se mostraram efetivos no tratamento do envelhecimento cutâneo e também no tratamento de dermatoses inflamatórias como acne, alterações da pigmentação e cicatrização.^{14,15} Existem evidências de que essas substâncias quando utilizadas de modo associado apresentam efeitos aditivos. No entanto, para se obter ação efetiva devem ser preparadas e combinadas em formulações apropriadas.¹⁵

Fitoterápicos também se apresentam como importantes ingredientes para produtos cosmeceúticos. O extrato de *Vitis vinifera*, derivado da semente de uva, é flavonoide rico em proantocianidinas que são excelentes antioxidantes e também diminuem os danos causados pelos radicais livres.^{18,19}

Nesse contexto, pesquisas clínicas e o incentivo ao uso de cosmeceúticos têm sido práticas crescentes na dermatologia moderna.

MÉTODOS

Realizado estudo clínico monocêntrico, aberto, prospectivo e interveniente aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Foi conduzido de acordo com os princípios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Recebeu aprovação de um Comitê de Ética antes de ser iniciado (CAAE n. 04450000142-10) e seguiu as Boas Práticas Clínicas.

Este estudo consistiu na aplicação de produto cosmético, à base de retinaldeído, nicotinamina e extrato de *Vitis vinifera*.

Teve duração de 75 dias, durante os quais as voluntárias compareceram ao centro de pesquisa quatro vezes (D-15, D0, D30, D60) e fizeram uso do produto investigado ao longo de 60 dias.

O estudo previu a inclusão de 40 voluntárias. Participaram do ensaio clínico as voluntárias que consentiram mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após explicação completa do estudo. As voluntárias foram submetidas à avaliação dermatológica geral, verificando se atendiam aos critérios de inclusão necessários: mulheres com idade entre 25 e 40 anos, usuárias habituais de fotoprotetor facial, de fototipos I a IV de Fitzpatrick, com sinais de fotoenvelhecimento leve a moderado – Escala de Glogau de I e II –, livres de doenças que, a critério do investigador, pudessem interferir na avaliação do envelhecimento cutâneo, capacitadas a seguir o esquema de visitas e o tratamento instituído, e sem histórico sabido de reação alérgica aos componentes do produto investigado.

Também foram esclarecidas sobre as exigências durante o período do estudo e foram retiradas aquelas que durante o período não aderiram ao protocolo (deixaram de utilizar qualquer um dos produtos por cinco dias seguidos ou dez dias intercalados, durante os 60 dias previstos de uso do produto investigado). Foram considerados critérios de exclusão apresentar: qualquer dermatose, doença sistêmica ou necessidade de uso de medicamentos que atrapalhassem a avaliação clínica do tratamento em questão; exposição solar intensa durante o estudo e nos 60 dias anteriores; uso de drogas ilícitas; tabagismo; HIV positivas.

Nas quatro visitas as voluntárias foram submetidas a exame físico e avaliação dos sinais vitais. Nas visitas 1 (D-15) e 4 (D60), foi realizada biópsia cutânea com *punch* nº 2 na área fotoexposta da face. Para análise da amostra retirada foram usadas estas colorações – fibras colágenas: tricrômio de Masson; fibras elásticas: Verhoeff; mucina: Alcian Blue.

Nas visitas 2, 3 e 4 foram obtidas medidas de corneometria, sebumetria e pHmetria (Derma Unit SSC3, CK eletrônico GmbH[®] – Cologne, Alemanha), ultrassom da face (DUB[®]-USB, SkinScanne – Luneburg, Alemanha) na região em que seriam realizadas as biópsias; e obtenção da foto do rosto através do aparelho Visia[®] (Canfield System[®] – Fairfield, Estados Unidos).

O ultrassom analisou o padrão existente de fibras elásticas e colágenas. Esses resultados foram transmitidos para um programa de software que analisou os dados obtendo como resposta: “aumentou muito”, “aumentou”, “inalterado” e “diminuiu”.

As fotos obtidas pelo aparelho Visia[®] analisaram as variáveis “manchas”, “manchas UV”, “manchas marrons”, “área vermelha”, “rugas”, “textura”, “poros” e “porfirina”. Para cada variável foram analisados os parâmetros contagem, pontuação e percentil, sendo contagem o número de elementos; pontuação o tamanho total/área e intensidade desses elementos; percentil a comparação entre a voluntária e pessoas de iguais idade, sexo e fototipo. Também foi realizada avaliação de segurança através de um questionário de evento adverso.

Nas visitas 3 e 4 avaliou-se subjetivamente a tolerabilidade e foram realizadas avaliações clínicas, através de questionários

de resposta subjetiva dos médicos e uma autoavaliação realizada pela voluntária. No questionário de avaliações clínicas foram avaliados os parâmetros rugas, linhas finas, melanoses solares, outras hiperpigmentações, eritema, flacidez da pele, hidratação, viço, oleosidade, suavidade ao toque e aparência geral. Os critérios avaliados pelo questionário de tolerabilidade e pelo questionário de resposta subjetiva dos médicos e pela própria voluntária estão apresentados nos quadros 1 e 2, respectivamente.

Em todo o trabalho, utilizaram-se testes estatísticos não paramétricos, posto que as variáveis não tinham distribuição-padrão normal (curva de Gauss), segundo teste de Anderson-Darling. Estabeleceu-se para este estudo nível de significância de 0,05 ($p < 0,05$), com intervalos de confiança de 95%. Para analisar as respostas obtidas pela corneometria, pHmetria, sebumetria e Visia[®] foram usados testes de Wilcoxon. Para analisar respostas obtidas dos questionários médicos e das voluntárias, da avaliação de eventos adversos, da avaliação subjetiva da tolerabilidade e do ultrassom utilizou-se teste de Igualdade de Duas Proporções.

RESULTADOS

Das 40 voluntárias incluídas, 36 completaram o estudo (90%), tendo uma voluntária sido excluída por evento adverso em decorrência do uso do produto investigado (ardor, vermelhidão e descamação de grau leve); uma por violação do protocolo; e duas por retirada do consentimento.

A análise dos questionários de autoavaliação das voluntárias revelou prevalência de ausência de eventos adversos em 83,3%. Além disso, mostrou predomínio na resposta “Excelente”, entre D0 e D60, para parâmetros de agradabilidade, sendo 25% cheiro ($p 0,058$), 58,3% espalhabilidade ($p 0,099$) e 33,3% absorção. A análise dos questionários de tolerabilidade (eritema, ressecamento, descamação, coceira/ardor) não apresentou diferença estatística durante as visitas, indicando que o produto foi bem tolerado durante todo estudo. A ausência de diferença estatística para eritema indica que o produto não produziu qualquer reação que fosse traduzida por avermelhamento da pele.

Avaliações subjetivas das voluntárias revelaram aumento progressivo no número de voluntárias que responderam “Melhora acentuada”, atingindo-se em D60 valores de 38,9% para rugas ($p 0,006$), 36,1% para linhas finas ($p 0,029$), 63,9% para flacidez ($p 0,009$), 66,7% para viço ($p 0,018$), 47,2% para melanoses solares ($p 0,005$), 47,2% para outras hiperpigmentações (p

Quadro 1: Avaliação de tolerabilidade subjetiva

Excelente	Ausência total de eventos adversos
Boa	Eventos adversos que podem ser facilmente tolerados
Regular	Eventos adversos que podem ser tolerados e que não levam à descontinuação do tratamento
Ruim	Quando os eventos adversos obrigam a interrupção do tratamento

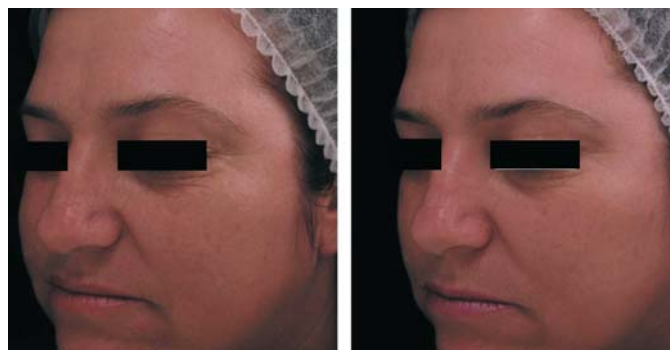
Quadro 2: Avaliação subjetiva de eficácia

Melhora completa	Sinais de envelhecimento cutâneo ausentes
Melhora acentuada	Sinais de envelhecimento cutâneo muito melhores (qualitativamente, de 50% a 99% melhor que o basal do estudo)
Melhora moderada	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes, mas notavelmente melhores (qualitativamente, de 25% a 50% melhor que o basal do estudo)
Melhora discreta	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes com apenas mínima melhora (qualitativamente, até 25% melhor que o basal do estudo)
Manutenção	Sem melhora; sinais de envelhecimento cutâneo inalterados ou piores em relação à visita inicial
Piora discreta	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes com apenas mínima piora (qualitativamente, até 25% pior que o basal do estudo)
Piora moderada	Sinais de envelhecimento cutâneo presentes, mas notavelmente piores (qualitativamente, de 25% a 50% pior que o basal do estudo)
Piora acentuada	Sinais de envelhecimento cutâneo muito piores (qualitativamente, de 50% a 99% pior que o basal do estudo)
Piora completa	Sinais de envelhecimento cutâneo muito piores (qualitativamente, 100% pior que o basal do estudo)

0,005) e 75% para aparência geral (p 0,002). Houve aumento no número de voluntárias que responderam “Melhora completa” para hidratação (11,1% em D60; p 0,04), oleosidade (13,9% em D60; p 0,088) e suavidade ao toque (13,9% em D60; p 0,020).

Avaliações subjetivas do médico revelaram elevação para resposta “Melhora moderada” em todas as visitas. Assim, em D60, obteve-se este resultado: 27,8% para rugas (p 0,032), 33,3% para linhas finas (p 0,009), 33,3% para flacidez (p 0,001), 30,6% para oleosidade (p 0,017), 75% para viço (p <0,001), 72,2% para sensação de suavidade ao toque (p <0,001), 72,2% para hidratação (p 0,001) e 80,6% para aparência geral (p 0,002) (Figura 1). Não houve diferença estatística para outras hiperpigmentações, melanoses solares e eritema.

O ultrassom evidenciou aumento da quantidade de colágeno, demonstrado pelo padrão “Aumentou muito”, em 77,8% das voluntárias entre D0 e D30 (p<0,001) e em 94,4% delas entre D0 e D60 (p<0,001) (Gráfico 1). Esses dados foram corroborados pela quantidade de colágeno que continuou aumentando até D60 (Figuras 2 e 3).

**Figura 1:** Comparativo da aparência geral entre D0 e D60**Gráfico 1:** Avaliação da quantidade de colágeno demonstrado pelo ultrassom em D60

A biópsia cutânea revelou quantitativamente o aumento do percentual de fibras colágenas de, aproximadamente, 10% em relação à média inicial (p<0,001). As avaliações para fibras elásticas e mucina não evidenciaram diferenças estatísticas, uma vez que para a primeira houve variação de 14% (D -15) para 13,3% (D60), e a última apresentou porcentagem de 19,8% (D -15) e 22,6% (D60). A análise subjetiva, por sua vez, demonstrou aumento do percentual de fibras colágenas em 30,6% das voluntárias entre as visitas inicial (D-15) (Figura 4) e final (D60) (Figura 5). As avaliações de fibras elásticas e mucina permaneceram inalteradas em 61,1% e 94,4% das voluntárias, respectivamente.

As fotos obtidas pelo aparelho Visia® indicaram diferenças estatísticas significantes para contagem, pontuação e percentil de melhora nas variáveis “manchas”, “rugos”, “textura”.

Na avaliação de “manchas” houve redução em contagem de 41,7 (D0) para 36 (D60) (p<0,001) e pontuação de 1,598 (D0) para 1,352 (D60) (p<0,001), além de melhora do percentil 60,9 (D0) para 68,3 (D60) (p<0,001). Para “manchas UV” encontrou-se piora dos parâmetros contagem de 10 (D0) para 25,3 (D60) (p 0,001) e pontuação 0,25 (D0) e 0,654 (D60) (p 0,001).

Em relação a “manchas marrons”, não ocorreu alteração na contagem.

Para “rugos” houve redução de contagem de 5,7 (D0) para 4,7 (D30) (p 0,041) estabilizando-se até D60. A pontuação manteve igual padrão: redução de 0,962 (D0) para 0,776 (D30) (p 0,023), estabilizando-se até D60. Em relação ao percentil de melhora, houve aumento de 73,4% (D0) para 77,3% (p 0,014)

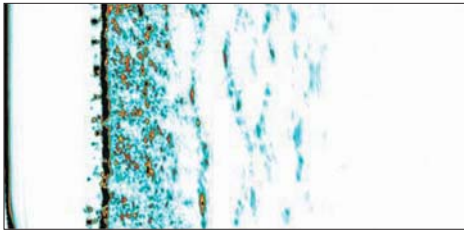


Figura 2:
Quantidade de colágeno demonstrado pelo ultrassom em D0 – pontos amarelos

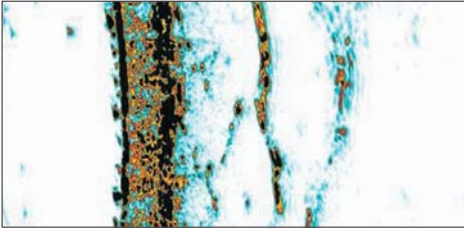


Figura 3:
Quantidade de colágeno demonstrado pelo ultrassom em D60 – pontos amarelos

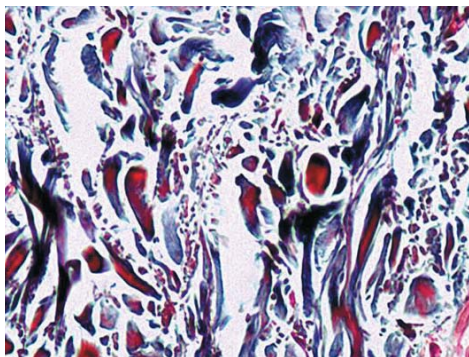


Figura 4:
Percentual de fibras colágenas em D -15 – coloração tricrômio de Masson

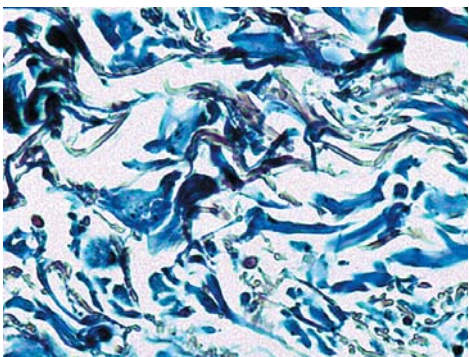


Figura 5:
Percentual de fibras colágenas em D60 – coloração tricrômio de Masson

estabilizando-se após D30.

Na análise da “textura” constatou-se redução de contagem e pontuação entre todas as visitas. Para contagem os valores variaram de 350,7 (D0) para 295,6 (D30) (p 0,012) e, posteriormente, 267 (D60) (p 0,088); e na pontuação de 2,399 (D0) para 1,915 (D30) (p 0,015) e, após, 1,649 (D60) (p 0,043). Quanto ao percentil de melhora, houve aumento significativo entre todas as visitas sendo 57% (D0), 62,1% (D30) e 65,8% (D60).

Em “poros” também foi observada redução de contagem

e pontuação entre todas as visitas, apresentando contagem de 201,5(D0), 184,5(D30) e 171,7(D60) e pontuação 1,556(D0), 1,356 (D30) e 1,253D(60). As “porfirinas” indicaram tendência de aumento entre as visitas, tanto para contagem como pontuação, porém, apenas em D0 e D60 essa diferença mostrou-se estatisticamente significativa: contagem 17,2(D0) para 43(D60) (p 0,035) e pontuação 0,096 (D0) para 0,241 (D60) (p 0,040).

As medições de “sebumetria” demonstraram redução da oleosidade da pele entre D0 e D30 (de 72,74 para 58,45; p 0,016), com estabilização dos valores obtidos após os 30 dias. Diferenças estatísticas significativas também foram observadas em relação a “pHmetria”. Houve redução entre D0 e D30 (de 4,91 para 4,75; p 0,018) e retorno aos parâmetros iniciais em D60. As medições de “corneometria” mantiveram-se constantes.

DISCUSSÃO

Em 1986, Kligman e colaboradores sugeriram, pela primeira vez, que o uso de derivado da vitamina A, o ácido retinoico ou tretinoína, era eficaz para tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo.²⁰

Posteriormente, em 1988, Weiss e colaboradores demonstraram, em estudo duplo-cego controlado, que o uso de creme contendo 0,1% de isotretinoína era capaz de reduzir os efeitos do fotoenvelhecimento cutâneo como linhas de expressão e rugas. Porém, apontaram a ocorrência de diversos eventos adversos, entre eles, eritema, xerose, sensação de pinicação e queimação, além de inchaço.²¹

A partir de então, outras fórmulas contendo tretinoína surgiram almejando serem mais bem toleradas.²² No entanto, ainda é frequente na prática clínica diária o encontro de pacientes que não mantêm seu uso prolongado devido a esses efeitos colaterais.²³

Um precursor natural da tretinoína, o retinaldeído, começou a ser estudado com o intuito de verificar sua ação benéfica na atenuação do envelhecimento cutâneo produzindo menores efeitos colaterais.²⁴ Saurat, em 1994, demonstrou que o retinaldeído possuía efeito biológico na pele humana semelhante à tretinoína e ainda destacou que o composto era mais bem tolerado.²⁵

Em 1999, Creidi e colaboradores, por meio da análise de estudos abertos e controlados, comprovaram que o uso regular de cosméticos contendo retinaldeído era capaz de melhorar os efeitos do fotoenvelhecimento cutâneo sem, entretanto, causar eventos adversos.²³

Paralelo ao uso da vitamina A e seus derivados, outras vitaminas vêm-se destacando no mercado dos cosmeceuticos. Dentre elas ressalta-se a vitamina B3 (nicotinamida).¹⁵

Assim como a vitamina A, a vitamina B apresenta importante ação antioxidante e anti-inflamatória, demonstrando-se, portanto, eficaz na melhora dos efeitos clínicos causados pelo fotoenvelhecimento.^{14,15} Em estudo duplo-cego placebo controlado com 50 mulheres entre 40 e 60 anos utilizando produto contendo, isoladamente, nicotinamida a 5%, análises quantitativas de imagens computadorizadas, demonstraram redução em linhas finas e rugas de, aproximadamente, 5,5%, melhora na tex-

tura e clareamento da pele.¹⁷

Outros produtos naturais, entre eles os fitoterápicos, também se mostram capazes de combater os efeitos do fotoenvelhecimento cutâneo. Entretanto, não sendo necessária a avaliação da eficácia clínica e segurança pela Food and Drug Administration (FDA), não é possível afirmar com segurança os benefícios a eles atribuídos.¹⁹

A *Vitis vinifera* teve seu poder antioxidante demonstrado recentemente através do estudo realizado por Cornichionne e colaboradores. Esse estudo revelou também que o extrato do broto da *Vitis vinifera* apresentava, *in vitro*, maior poder antioxidante do que as vitaminas C e E, sendo, portanto, um excelente agente no combate ao danos cutâneos gerados pela formação de radicais livres.^{18,19}

A análise dos questionários subjetivos das voluntárias demonstrou prevalência de ausência de eventos adversos e boa tolerabilidade do produto, semelhante aos resultados obtidos por Saurat²⁵ e Creid e colaboradores.²³ Destaca-se no presente estudo o predomínio da resposta “Excelente” para os parâmetros de agradabilidade e a ausência de diferença estatística para o sinal eritema. Desse modo, pode-se inferir que o produto investigado, além de agradável, não produziu irritação cutânea, que poderia ser traduzida pela presença do eritema.

Os mesmos autores demonstraram ainda que o retinaldeído é capaz de melhorar aspectos clínicos do fotoenvelhecimento.^{23,25} Resultados deste estudo, obtidos a partir das análises subjetivas dos questionários de médicos e voluntários, corroboraram os autores referidos ao demonstrar que o produto foi capaz de melhorar rugas, linhas finas, flacidez, viço e aparência geral.

O presente estudo foi capaz, também, de demonstrar objetivamente, através das fotos obtidas pelo aparelho Visia[®], a eficácia do produto em reduzir “manchas”, “rugos”, “poros” e melhorar a “textura”. Para “manchas” houve redução significativa do número de elementos (contagem), tamanho total/área e intensidade desses elementos (pontuação). Para “rugos”, além da redução em contagem e pontuação, ocorreu melhora do percentil, ou seja, melhora clínica da voluntária em comparação às pessoas de iguais idade, sexo e fototipo. “Poros” e “textura”, mantendo o padrão demonstrado para “rugos”, apresentaram redução em contagem e pontuação, e simultaneamente melhoraram o percentil. Assim, fotos do aparelho Visia[®] demonstraram, de forma objetiva, melhora da aparência geral da pele.

A análise dessas fotos demonstrou piora dos parâmetros “manchas marrons” e “manchas UV”. O mesmo não ocorreu nas avaliações subjetivas, uma vez que a análise dos questionários das voluntárias demonstrou melhora para melanoses solares e outras hiperpigmentações.

Embora médicos e voluntárias tenham notado, durante as avaliações subjetivas, melhora da hidratação cutânea, as medidas de corneometria, que são objetivas, não corroboraram esses achados, uma vez que não ocorreram diferenças estatísticas significativas durante todo o estudo.

As medidas obtidas através da pHmetria demonstraram diminuição entre D0 e D30, retornando aos valores iniciais em D60. Esse aumento na acidez da pele, porém, tem relevância na

hidratação cutânea, posto que a acidez cutânea tem a capacidade de controlar a coesão e integridade da camada córnea da epiderme, sendo essencial para estabelecer a permeabilidade da barreira epidérmica e conseqüentemente, a hidratação da pele.²⁶ Desse modo, apesar de a corneometria não ter demonstrado diferenças estatísticas significativas, talvez tenha ocorrido melhora clínica da hidratação provocada pela diminuição do pH cutâneo.

Houve redução da oleosidade da pele, avaliada pela sebumetria, entre as visitas D0 e D30, de acordo com o que já foi demonstrado na literatura.²⁷ Destaca-se que a formulação dermocosmética analisada não apresentou poder comedogênico e que não induziu a formação de acne, conforme observado na avaliação clínica.

Destacam-se também os resultados obtidos pelo ultrassom e pela biópsia cutânea, que demonstraram aumento na quantidade de colágeno da pele. Estudos anteriores já haviam sugerido que o uso do retinaldeído induz alterações morfológicas na pele. Porém, afirmavam ser necessária a realização de mais estudos para que tal fato fosse comprovado e detalhado.^{23,25,28}

O aumento da quantidade de colágeno evidenciado pela biópsia, avaliado de modo subjetivo, foi de 30,6% e foi superior ao valor demonstrado, em 1999, por Bosnic e colaboradores,²⁸ em cujo estudo houve aumento na quantidade de colágeno de 18,9% após uso de formulação contendo retinaldeído 0,05%. Porém, o estudo aqui focalizado não demonstrou aumento estatístico significativo no número de fibras elásticas, enquanto Bosnic demonstrou aumento de 3,88%. Ressalta-se, porém, que Bosnic utilizou amostra menor (oito indivíduos), o que pode ter colaborado para a diferença estatística no estudo. Não foram encontrados na literatura pesquisada estudos que demonstrassem aumento na quantidade de colágeno através do ultrassom. Este estudo, todavia, demonstrou aumento da quantidade de colágeno em 94,4% das voluntárias, dado obtido pelas medidas com ultrassom.

Ao demonstrar que houve aumento das fibras colágenas por meio da biópsia cutânea e ultrassom, este estudo corrobora a hipótese de que o retinaldeído, isolado ou associado às duas outras substâncias, induz alterações morfológicas na pele.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o produto contendo retinaldeído, nicotinamida e extrato de *Vitis vinifera* em sua formulação foi seguro no tratamento do fotoenvelhecimento em mulheres entre 25 e 40 anos. A presente formulação dermocosmética também melhorou vários parâmetros do envelhecimento cutâneo, tais como rugas, linhas finas, flacidez, viço e aparência geral, avaliados subjetivamente por médicos e voluntárias e corroborados pela avaliação do Visia[®], além de aumento da quantidade de colágeno demonstrado de forma subjetiva pelo ultrassom e biópsia. A formulação dermocosmética mostrou-se, portanto, uma opção no tratamento e na prevenção das manifestações cutâneas produzidas pelo fotoenvelhecimento. ●

REFERÊNCIAS

1. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, Kraus EW. Preventive treatment of sunburn dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds.). *Dermatology In General Medicine* 1987 3rd ed. McGraw-Hill: New York. p. 1507-22.
2. Larnier C, Ortonne JP, Venot A, Faivre B, Béani JC, Thomas P, et al. Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. *Br J Dermatol*. 1994; 130(2):167-73.
3. Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, Herrmann G, Ma W, Kuhr L, et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol*. 2000; 35(3):307-16.
4. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1119:40-50.
5. Darlenski R, Surber C, Fluhr JW. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *Br J Dermatol*. 2010;136(6): 1157-65.
6. Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM, et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 39(6):960-5.
7. Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 2009; 84(3): 263-9.
8. Widmer R, Ziaja I, Grune T. Protein oxidation and degradation during aging: Role in skin aging and neurodegeneration. *Free Radic Res*. 2006; 40(12):1259-68.
9. Schieke SM. Photoaging and infrared radiation. Novel aspects of molecular mechanisms. *Hautarzt*. 2003; 54(9):822-4.
10. Diridollou S, Vienne MP, Alibert M, Aquilina C, Briant A, Dahan S, et al. Efficacy of topical 0.05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques. *Dermatology*. 1999; 199(1):37- 41 .
11. Kang S. Photoaging and tretinoin. *Dermatol Clin*. 1998; 16(2):357-64.
12. Orlow SJ, Chakraborty AK, Pawelek JM. Retinoic acid is a potent inhibitor of inducible pigmentation in murine and hamster melanoma cell lines. *J Invest Dermatol*. 1990; 94(4):461-4.
13. Phillips TJ. An update on the safety and efficacy of topical retinoids. *Cutis* 2005; 75(2 suppl): 14-24.
14. Kawada A, Konishi N, Oiso N, Kawara S, Date A. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. *J Dermatol*. 2008;35(10):637-42.
15. Burgess C. Topical Vitamins. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7 (7 Suppl):2-6.
16. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide. *J Cosmet Dermatol*. 2004;3(2):88-93.
17. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge CA. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci*. 2004; 26(5):231-8.
18. Katiyar S. Grape seed proanthocyanidines and skin cancer prevention: inhibition of oxidative stress and protection of immune system. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52(Suppl 1): S71-6.
19. Cronin H, Draelos ZD. Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. *J Cosmet Dermatol*. 2010; 9(3):218-25.
20. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 pt 2):836-59.
21. Weiss JS, Ellis CN, Headington JT, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Topical tretinoin improves photoaged skin: A Double-blind vehicle-controlled study. *JAMA* 1988;259(4):527-32.
22. Onsen EA, Katz HI, Levine N, Shupack J, Billys MM, Praver S, Gold J, Stiller M, Lufuranol, Thorne EG: Tretinoin emollient cream: A new therapy for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992;26(2 pt 1):215-24.
23. Creid P, Humbert Ph. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin. *Dermatology*. 1999;199 (suppl 1):49-52.
24. Shiegenthaler G, Saurat JH, Ponc M. retinol and retinal metabolism; Relationship to the state of differentiation of cultured human keratinocytes. *Biochem J*. 1990;268(2):371-378.
25. Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, et al. Topical retinaldehyde on human skin. Biologic effects and tolerance. *J Invest Dermatol*. 1994;103(6):770-4.
26. Mauro TM. SC pH: Measurement, Origins, and Functions. In: Elias PM, Feingold KR. *Skin Barrier*. New York: Taylor & Francis Group; 2006. p.223-9.
27. Didierjean L, Saurat JH, Tran C, Sorg O: Biological activities of topical retinaldehyde. *Dermatology*. 1999;199(suppl1):19-24.
28. Boisnic S, Branchet-Gumila MC, Charpentier Y, Segard C: Repair of UVA-Induced Elastic fiber and collagen damage by 0,05% retinaldehyde cream in a ex vivo human skin model. *Dermatology* 1999;199 (Suppl 1):43-48.