

# Avaliação da eficácia e segurança de um dermocosmético contendo retinaldeído, ácido glicólico e nicotinamida no tratamento do envelhecimento corporal

*Efficacy and safety of treating body aging with a dermocosmetic containing retinaldehyde, glycolic acid, and nicotinamide*

## RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento de áreas corporais fotoexpostas apresenta padrão clínico distinto do fotoenvelhecimento facial. Das opções terapêuticas, a associação do retinaldeído, ácido glicólico e nicotinamida apresenta resultados promissores, segundo diferentes trabalhos publicados.

**Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança de nova formulação dermocosmética no tratamento do fotoenvelhecimento corporal.

**Métodos:** Estudo clínico prospectivo, aberto e unicêntrico, com avaliação de 60 voluntárias, fototipos I a III, com sinais de fotoenvelhecimento na região do colo. Medidas de avaliação clínica e instrumentais (cutometria, corneometria, evaporimetria e profilometria), foram realizadas nas visitas iniciais, 30 e 60 dias após o uso do produto teste, aplicado no período noturno em associação à aplicação diurna de fotoprotetor.

**Resultados:** Após o uso do produto teste, os parâmetros clínicos categorizados em rugas, maciez, hidratação e flacidez, assim como as medidas biofísicas de hidratação mensuradas por corneometria, apresentaram melhora estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) nas visitas intermediária e final. Apesar da melhora apresentada, as medidas biofísicas de viscoelasticidade e rugosidade da pele não foram estatisticamente significantes.

**Conclusões:** O uso da nova associação mostrou-se eficiente na melhora clínica do fotoenvelhecimento da região corporal, apresentando-se como alternativa eficaz e segura para essa indicação.

**Palavras-chave:** envelhecimento da pele; cosméticos; terapêutica.

## ABSTRACT

**Introduction:** The aging process of areas of the body that are frequently exposed to the sun has a clinical pattern different from that of facial photoaging. According to a number of published studies, the combination of retinaldehyde, glycolic acid, and nicotinamide presents promising results.

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of a new dermocosmetic formulation in the treatment of body photoaging.

**Methods:** Clinical, prospective, open, and monocentric study that evaluated 60 volunteers (phototypes I to III) with signs of photoaging in the neck region. Clinical and instrumental measurements (cutometry, corneometry, evaporimetry, and profilometry) were taken in the initial visits and 30 and 60 days after using the study product, which was applied at night, combined with the daytime application of sunscreen.

**Results:** After using the test product, the categories of clinical parameters (wrinkles, smoothness, hydration, and sagging) and biophysical hydration (measured using corneometry) presented statistically significant improvement ( $p < 0.05$ ) in the intermediate and final visits. Despite showing improvement, the biophysical measurements of skin viscoelasticity and roughness were not statistically significant.

**Conclusion:** This combination was effective in the clinical improvement of body photoaging, and is an effective and safe alternative for treating this condition.

**Keywords:** skin aging; cosmetics; therapeutics.

## Artigo Original

### Autores:

Sergio Schalka<sup>1</sup>  
Bianca Lenci Inácio Viscomi<sup>2</sup>  
Patrícia Bombarda<sup>3</sup>  
Um Sun Park<sup>4</sup>  
Vanessa de Melo Cardoso Pereira<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Médico dermatologista; mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); diretor clínico do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Médica dermatologista; médica investigadora do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Mestre em farmácia; coordenadora de pesquisa clínica do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Médica dermatologista; gerente médica do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Farmacêutica bioquímica; gerente de pesquisa clínica do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Dr. Sérgio Schalka  
Av. Carlos de Moraes Barros 304  
Campesina  
06023 000 – Osasco – SP  
E-mail: schalka@terra.com.br

Data de recebimento: 02/02/2012  
Data de aprovação: 09/06/2012

Trabalho realizado no Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Estudo patrocinado pela Theraskin Farmacêutica Ltda. – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de Interesses: Estudo patrocinado pela Theraskin Farmacêutica Ltda. – São Paulo (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é processo biológico que depende de fatores intrínsecos, como predisposição genética, e extrínsecos, sendo a exposição solar o principal destes.<sup>1</sup>

A radiação ultravioleta induz dano direto ao DNA mitocondrial de queratinócitos, promove fenômenos oxidativos no tecido, liberação de citocinas inflamatórias e metaloproteínas que degradam lípidos e colágeno. As alterações bioquímicas descritas se traduzem por meio do fotoenvelhecimento da pele, caracterizado pela perda de elasticidade e hidratação, alterações de pigmentação e superfície, com o surgimento de rugas e telangiectasias.<sup>1-3</sup>

Na região corporal, esses aspectos são bastante evidentes, principalmente na região do colo, constituindo frequente queixa no consultório dermatológico.

Seu tratamento está estritamente relacionado com a severidade do fotodano corporal.

No tratamento cosmecêutico, a estratégia de combinar diferentes ativos pode propiciar um efeito sinérgico e potencializar benefícios.

Formulação recentemente apresentada tem como ativos retinaldeído, ácido glicólico e nicotinamida combinados.

O racional para a proposta dessa nova formulação se deve ao fato de que a combinação de retinaldeído, ácido glicólico e nicotinamida diminui os efeitos do fotoenvelhecimento.

O retinaldeído é precursor natural da tretinoína, que exerce efeitos biológicos iguais aos dos retinoides ao inibir a atividade de enzimas que rompem o colágeno, aumenta a síntese de glicosaminoglicanos (GAG) e consequentemente aumenta a síntese de colágeno através do aumento de TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ). Além disso, existe a vantagem de haver menor ocorrência de efeitos adversos em relação à tretinoína.<sup>4-7</sup>

Em conjunto, tem-se a ação do ácido glicólico, um alfa hidroxiácido, derivado da cana-de-açúcar, que tem a capacidade de diminuir a adesão dos corneócitos, em concentrações de 5 a 15%, melhorando a penetração de outros agentes e reduzindo o aspecto hiperqueratótico da pele fotoenvelhecida.<sup>8</sup>

Por fim, estudos clínicos demonstram que a nicotinamida se destaca por sua ação antioxidante, pois é precursor do NADP, coenzima de fundamental importância no processo de catalisação oxidativa. A ela também se atribuem ações imunomoduladora e anti-inflamatória.<sup>9</sup>

Considerando-se a relevância de tal formulação, foi proposto um estudo para verificar sua eficácia por meio de avaliações clínicas predeterminadas e medidas biofísicas que possibilitaram observar, sob reais condições de uso, hidratação, superfície e viscoelasticidade da pele tratada, comparadas às da pele não tratada.

## MÉTODOS

### Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança de formulação dermocosmética (produto teste) quando aplicada durante 60 dias consecutivos no tratamento do fotoenvelhecimento da região do colo.

### Delineamento do estudo

Trata-se de estudo clínico, aberto, unicêntrico, com avaliações clínicas e instrumentais.

### População estudada

Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no período de abril de 2010 a julho de 2010 foram recrutados e incluídos 60 voluntários do sexo feminino com idade entre 35 e 55 anos, portadores de fotoenvelhecimento leve a moderado na região anterossuperior do tórax (colo). Todas as voluntárias expressaram sua vontade em participar do estudo por meio da assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de ser submetidas a quaisquer procedimentos previstos pelo protocolo clínico.

Para garantir a elegibilidade das voluntárias, além das características populacionais, deveriam ter fototipo de I a III, segundo classificação Fitzpatrick, e não poderiam estar em nenhuma destas situações: gestação ou potencial risco de engravidar, lactação, uso de medicamentos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores tópicos ou sistêmicos, anti-histamínicos por até 15 dias antes do início do estudo, antecedente de reação a produtos cosméticos para área corporal, antecedentes atópicos ou alérgicos, patologias cutâneas ativas (local e/ou disseminadas) que pudessem interferir nos resultados do estudo, patologias que causassem supressão da imunidade, exposição solar intensa até 15 dias antes de sua inclusão, tratamentos estéticos corporais até quatro semanas antes da seleção, tratamentos dermatológicos corporais até quatro meses antes da seleção, histórico de ineficiência a produtos dermocosméticos semelhantes em sua composição, outras condições que o investigador considerasse razoáveis para desqualificação da voluntária.

Todos os voluntários foram submetidos à avaliação dermatológica inicial, para observação das características do fotoenvelhecimento da região do colo, seguindo escala de cinco pontos (1 a 5) para os parâmetros: rugas, hidratação, flacidez e maciez.

Após avaliação clínica, cada voluntário foi encaminhado para registro fotográfico da região do colo, com equipamento Omnia (Canfield Imaging Systems) e medidas de cutometria, corneometria, evaporimetria e profilometria.

Foram programadas mais duas visitas ao Centro de Pesquisa, 30 e 60 dias após uso diário do produto teste, para novo registro fotográfico, avaliação clínica, tomada de novas medidas instrumentais e observação de eventos adversos.

Para avaliação mais adequada das medidas biofísicas – hidratação, elasticidade e rugosidade da pele – foram feitas medidas instrumentais através dos seguintes métodos:

- Evaporimetria: com o equipamento Tewameter<sup>®</sup> TM 300 (Courage & Khazaka), quantificou-se a perda de água transepidermal e, por consequência, a integridade funcional da barreira córnea. Quanto melhor a integridade da barreira cutânea, menor é a perda de água transepidermal.

- Corneometria: com o uso do equipamento Corneometer<sup>®</sup> MPA 580 (Courage & Khazaka), avaliou-se o nível de hidratação através da medida da condução elétrica na pele, que se dá pela presença da água. Quanto maior a medida encontrada, maior teor de água está presente na superfície cutânea.

- Cutometria: o equipamento Cutometer® MPA 580 (Courage & Khazaka) quantificou as variações de viscoelasticidade da pele por meio de diferentes medidas intrínsecas, dependentes do objetivo da avaliação. Para o presente estudo, as medidas de firmeza (R0) e elasticidade (R2 e R7) foram as escolhidas. A medida R0 identifica a capacidade de deformação da pele pela sucção e, portanto, quanto menor seu valor mais firme é a pele. As medidas R2 e R7 identificam a capacidade de readequação da pele ao seu estado original, após a deformação causada pela sucção. Quanto mais próxima de 1 e, portanto, retorno completo ao estado original, mais elástica é a pele. A pele fotoenvelhecida apresenta deformação mais acentuada e menor capacidade de recuperação.

- Profilometria: avaliou-se o relevo da pele com o equipamento SkinVisiometer® (Courage & Khazaka). Foi aplicado silicone de secagem rápida sobre a pele, produzindo molde, sobre o qual foram emitidos feixes de luz; como parte dessa luz é absorvida de forma diferente em cada ponto, de acordo com a espessura, foi possível determinar a profundidade de linhas e sulcos, de forma precisa.

Os parâmetros considerados no presente estudo foram o volume, o contraste e o parâmetro R1. O Volume indica a quantidade (mm<sup>3</sup>) necessária para o preenchimento de todos os “sulcos” da superfície até o nível do mais alto “pico”. Assim, quanto menor o volume, mais lisa a pele.

O contraste indica a variação da profundidade dos sulcos e picos da superfície cutânea através da variação do cinza da imagem do molde. Quanto menor seu valor, menor variação de superfície e, portanto mais lisa a pele. Finalmente, o parâmetro R1 indica a diferença entre o mais alto pico e o mais profundo vale da área avaliada, medida por diferentes perfis. Quanto menor seu valor, mais uniforme e lisa a superfície.

Em todas as avaliações instrumentais, foram realizadas medidas na área tratada e na área-controle (sem tratamento).

#### Produto estudado

O produto teste foi fornecido para cada voluntária juntamente com fotoprotetor, para uso exclusivo durante o período do estudo.

O tratamento iniciou-se em T0, com aplicação tópica do produto na pele limpa, na região do colo, à noite. Foi orientada

a retirada do produto pela manhã com posterior aplicação do fotoprotetor durante o dia, com reaplicação a cada três horas, durante 60 dias consecutivos.

## RESULTADOS

### A – Eficácia Clínica

Das 60 voluntárias que iniciaram o estudo, 57 finalizaram, e três desistiram da participação por motivos pessoais.

Dez voluntárias apresentaram, no decorrer do estudo, eventos adversos e foram excluídas da população de análise pelo uso não contínuo do produto teste.

Portanto, para compor os dados de eficácia clínica e instrumental, foram consideradas as informações obtidas das 47 voluntárias que finalizaram o estudo sem constatação ou referência de evento adverso. A avaliação clínica foi realizada na região do colo das voluntárias.

A figura 1 representa as imagens captadas de uma voluntária nos períodos inicial (T0) e final (T60).

O gráfico 1 mostra as médias das avaliações clínicas de eficácia obtidas inicialmente – visita 1 (T0), na visita intermediária – visita 2 (T30) e no final – visita 3 (T60) do estudo, segundo os critérios estabelecidos para essas avaliações e análise fotográfica da região tratada:

A tabela 1 mostra a porcentagem de variação das médias dos tempos experimentais e os dados estatísticos de cada item avaliado:

Os resultados demonstram que houve melhora estatisticamente significativa entre os tempos T30 e T60 se comparados ao tempo inicial, em todos os parâmetros avaliados.

Observamos ainda que a melhora foi progressiva entre os tempos intermediário e final.

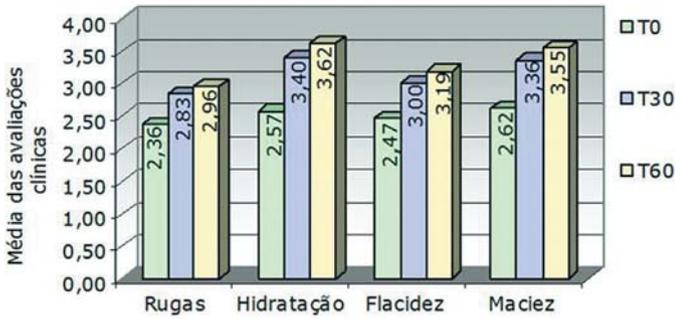
### B – Eficácia Instrumental por Corneometria

Para eliminar o efeito da área-controle, foi calculada a razão entre os valores da área tratada e da área-controle (Área Tratada/Área-controle) para cada voluntário e em cada tempo experimental.

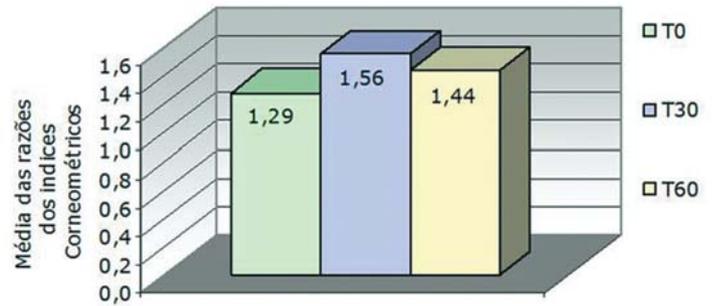
O gráfico 2 mostra as médias das razões (Área Tratada/Área-controle) obtidas inicialmente – visita 1 (T0), na visita intermediária – visita 2 (T30) e no final – visita 3 (T60)



**Figura 1:** Demonstração fotográfica da região tratada, nos tempos inicial (T0) e final (T60)



**Gráfico 1:** Médias obtidas através da avaliação clínica da região do colo no decorrer dos tempos experimentais dos itens: rugas, hidratação, flacidez e maciez



**Gráfico 2:** Médias das razões (Área Tratada/Área-controle) obtidas através da avaliação instrumental por corneometria no decorrer dos tempos experimentais

Tabela 1: Porcentagem de variação das médias dos tempos experimentais e teste estatístico de cada item avaliado				
Itens de avaliação	Tempo experimental	Variação (%)	Teste t de Student (valor de p)	Conclusão*
Rugas	T0 – T30	19,82	<0,0001	Rejeita a hipótese**
	T0 – T60	25,23	<0,0001	Rejeita a hipótese
Hidratação	T0 – T30	32,23	<0,0001	Rejeita a hipótese
	T0 – T60	40,50	<0,0001	Rejeita a hipótese
Flacidez	T0 – T30	21,55	<0,0001	Rejeita a hipótese
	T0 – T60	29,31	<0,0001	Rejeita a hipótese
Maciez	T0 – T30	28,46	<0,0001	Rejeita a hipótese
	T0 – T60	35,77	<0,0001	Rejeita a hipótese

\* Nível de significância: 5%

\*\* Hipótese: não existe diferença entre os tempos experimentais.

do estudo, segundo a avaliação instrumental por corneometria:

A tabela 2 mostra os dados estatísticos e a porcentagem de variação das médias dos tempos experimentais:

Os resultados demonstram que houve aumento estatisticamente significativo no teor de água presente na superfície epidérmica, nos tempos intermediário e final do estudo, quando comparados ao tempo inicial.

**C – Eficácia Instrumental por Evaporimetria**

O gráfico 3 mostra as médias das razões (Área Tratada/Área-controle) obtidas inicialmente – visita 1(T0), na visita intermediária – visita 2 (T30) e no final – visita 3 (T60)

do estudo, segundo a avaliação instrumental por evaporimetria (TEWL):

A tabela 3 apresenta os dados estatísticos e a porcentagem de variação das médias para as medidas de perda de água transepidermal (TEWL).

Assim, observamos que houve aumento estatisticamente significativo da perda de água transepidermal, quando comparados os tempos inicial, T30 e T60.

**D – Eficácia Instrumental por Cutometria**

O gráfico 4 mostra as médias das razões (Área Tratada/Área-controle) obtidas inicialmente – visita 1(T0), na visita intermediária – visita 2 (T30) e no final – visita 3 (T60) do estudo, segundo a avaliação instrumental por cutometria:

A tabela 4 apresenta os dados estatísticos e a porcentagem de variação das médias dos tempos experimentais:

Apesar da melhora em todos os parâmetros e nos tempos experimentais T30 e T60, não foi observada diferença estatisticamente significativa nessa avaliação, em virtude da maior dispersão dos resultados.

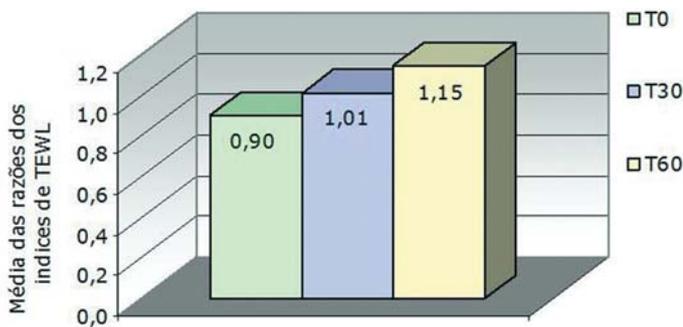
**E – Eficácia Instrumental por Profilometria**

O gráfico 5 mostra as médias obtidas inicialmente – visita 1(T0), na visita intermediária – visita 2 (T30) e no final – visita 3 (T60) do estudo, segundo a avaliação instrumental por profilometria.

Tabela 2: Percentual de variação e análise estatística das medidas de corneometria				
Itens de avaliação	Tempo experimental	Variação (%)	Teste t de Student (valor de p)	Conclusão*
Índice corneométrico	T0 – T30	21,10	<0,0001	Rejeita a hipótese**
	T0 – T60	12,23	0,0014	Rejeita a hipótese

\* Nível de significância: 5%

\*\* Hipótese: não existe diferença entre os tempos experimentais.

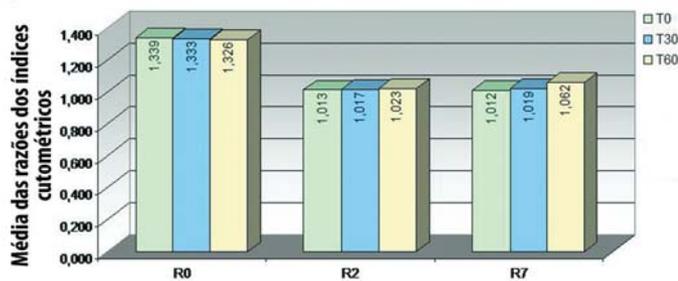


**Gráfico 3:** Médias das razões (Área Tratada/Área-controle) obtidas através da avaliação instrumental por evaporimetria (TEWL) no decorrer dos tempos experimentais

Tabela 3: Teste estatístico e porcentagem de variação das médias dos tempos experimentais, para as medidas de evaporimetria				
Itens de avaliação	Tempo experimental	Variação (%)	Teste t de Student (valor de p)	Conclusão*
Índice de TEWL (evaporimetria)	T0 – T30	11,80	0,0054	Rejeita a hipótese**
	T0 – T60	26,97	0,0003	Rejeita a hipótese

\* Nível de significância: 5%

\*\* Hipótese: não existe diferença entre os tempos experimentais.



**Gráfico 4:** Médias das razões (Área Tratada/Área-controle) obtidas através da avaliação instrumental por cutometria no decorrer dos tempos experimentais

A tabela 5 mostra os dados estatísticos e a porcentagem de variação das médias dos tempos experimentais.

Dessa forma, podemos concluir que houve melhora nos parâmetros avaliados, pois houve redução em sua variação entre os tempos experimentais. Essa melhora, porém, não foi estatisticamente significativa.

**DISCUSSÃO**

O fotoenvelhecimento se manifesta de forma variada,

dependendo das características fenotípicas do indivíduo, como cor de pele, resposta eritematogênica ao sol e também da região corporal afetada, bem como do histórico de exposição ao sol.<sup>10</sup>

Na região corporal, áreas extremamente fotoexpostas, como a região cervical anterior e posterior, região do tórax superior (também conhecido por colo) e faces extensoras de antebraços, são áreas que apresentam mais predisposição ao envelhecimento, particularmente nos indivíduos de pele mais clara.<sup>11</sup>

Clinicamente, podemos evidenciar pele mais flácida, decorrente do processo de elastose solar, aspecto mais áspero e ressecado, além da presença de rugas e alterações pigmentares, como melanoses e leucodermias solares.<sup>2</sup>

Produtos cosméticos destinados ao tratamento dos sinais e sintomas decorrentes do processo de envelhecimento devem promover melhora parcial das características descritas, através da melhora da hidratação cutânea e da reversão, ainda que parcial, dos mecanismos de dano tecidual, como a degeneração do colágeno, as alterações superficiais de epiderme e da atividade dos melanócitos.

No presente estudo, avaliamos formulação dermocosmética destinada ao tratamento do fotoenvelhecimento corporal, através de critérios clínicos e instrumentais (medidas biofísicas de rugosidade, hidratação e viscoelasticidade da pele).

Na avaliação de segurança, identificou-se 10 voluntárias apresentaram quadro identificado como fotodermatite na região pré-esternal e do “V” do decote, em quatro delas caracterizado com definida relação com o uso do produto; nos demais a relação denexo causal foi provável ou possível.

Por se tratar de formulação contendo ácido glicólico, o quadro acima descrito pode ser justificado pela leve ação irritativa do AHA, principalmente em condições do baixo pH e particularmente em áreas de maior exposição ao sol, apesar do fornecimento do fotoprotetor e orientação de não exposição ao sol com a epiderme mais adelgada, como a região do colo.<sup>12</sup>

Na maioria dos casos, a suspensão seguida da reintrodução não promoveu a recidiva do quadro, mostrando que o potencial irritativo do produto teste é limitado, e é dependente das condições de aplicação e da sensibilidade individual dos voluntários.

Com relação às avaliações clínicas de eficiência, os resultados apontam para eficácia do produto teste na redução de importantes sinais do fotoenvelhecimento da região, com melhora estatisticamente significativa dos critérios de hidratação, maciez, rugas e flacidez, tanto na avaliação em 30 dias como na de 60 dias, com resultados bastante expressivos.

São destacáveis os efeitos positivos observados na hidratação da pele (medida por corneometria) e as avaliações clínicas realizadas por dermatologistas, todas elas com significância estatística.

As medidas de evaporimetria, na avaliação da perda de água transepidermal, são medidas indiretas da integridade da barreira cutânea. O aumento dos índices observado no estudo está provavelmente relacionado à ação do ácido glicólico na capa córnea, desestruturando a adesividade dos corneócitos e promovendo a renovação celular.

Tabela 4: Teste estatístico e porcentagem de variação das médias dos tempos experimentais

"R"	Tempo experimental	Expectativa	Varição (%)	Teste t de Student (valor de p)	Conclusão*
R0	T0 – T30	Redução	-0,44	0,9483	Não rejeita a hipótese**
	T0 – T60	Redução	-0,96	0,9049	Não rejeita a hipótese
R2	T0 – T30	Aumento	0,48	0,8229	Não rejeita a hipótese
	T0 – T60	Aumento	0,99	0,6714	Não rejeita a hipótese
R7	T0 – T30	Aumento	0,66	0,8849	Não rejeita a hipótese
	T0 – T60	Aumento	4,89	0,1832	Não rejeita a hipótese

\* Nível de significância: 5%

\*\* Hipótese: não existe diferença entre os tempos experimentais.

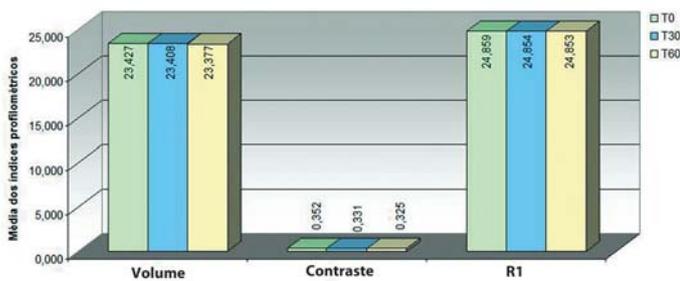


Gráfico 5: Médias obtidas através da avaliação instrumental por profilometria no decorrer dos tempos experimentais

As medidas de cutometria e profilometria, apesar dos resultados positivos observados, não demonstraram significância estatística, possivelmente pelo tempo relativamente curto do estudo.

Como é habitual em estudos clínicos com avaliação de parâmetros biofísicos, as medidas relacionadas a fenômenos epidérmicos, como hidratação, são mais precocemente influenciadas pelo uso de produtos tópicos do que medidas relacionadas a fenômenos dérmicos, como a viscoelasticidade da pele e a rugosidade.

## CONCLUSÃO

O uso de associação de retinaldeído, ácido glicólico e niacinamida no tratamento cosmético do fotoenvelhecimento da região corporal produziu no grupo de voluntárias avaliadas e dentro do prazo do estudo resultados positivos nas medidas clínicas e biofísicas da pele, e com o perfil de segurança recomendável a essa categoria de produto.

A recomendação para que o tratamento seja acompanhado por um programa de fotoproteção deve ser reforçada tendo em vista os eventos adversos de fotoirritação observado em algumas voluntárias. ●

## REFERÊNCIAS

- Stratigos A, Katsambas A. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs*. 2005;65(8):1061-72.
- Yaar M. The chronic effects of ultraviolet radiation on the skin: photoaging. In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p 91-106.
- Landau M. Exogenous factors in skin aging. *Curr Probl Dermatol*. 2007;35:1-13.
- Creidi P. Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin – Creidi. *Dermatology* 1999;199(sup1):49-52.
- Creidi P, Vienna MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Legarde JM, Dupuy P. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):960-5.
- 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*. 2004;103(6):770-4.
- Hofmeister H, Miki C, Nunes LP, Cotta-Pereira G, Azulay RD. Ácido glicólico no fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 1996; 71(1):7-11.
- Hofmeister H, Miki C, Nunes LP, Cotta-Pereira G, Azulay RD. Ácido glicólico no fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 1996; 71(1):7-11.
- Namazi M. Nicotinamide in dermatology: a capsule summary. *Int J Dermatol*. 2007;46(12):1229-31.
- Gilchrist BA. Skin aging: recent advances and current concepts. *Cutis* 2003; 72 (3 Suppl.): 5-10.
- Lavker RM. Cutaneous aging: chronologic versus photoaging. In: Gilchrist BA, editor. *Photodamage*. Cambridge (MA): Blackwell Science Inc.; 1995. P.123-35.
- Kaidbey K, Sutherland B, Bennett P, Wamer W, Barton C, Dennis D, et al. Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003; 19(1): 21-5.