



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Stefani Sabadin Pereti

**Uma análise da literatura sobre o uso de alfa-hidroxiácidos no
envelhecimento cutâneo**

Florianópolis

2024

Stefani Sabadin Pereti

**Uma análise da literatura sobre o uso de alfa-hidroxiácidos no
envelhecimento cutâneo**

Projeto de Monografia submetido ao curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Luis Felipe Costa Silva.

Florianópolis

2024

Stefani Sabadin Pereti

**Uma análise da literatura sobre o uso de alfa-hidroxiácidos no
envelhecimento cutâneo**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 12 de dezembro de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora:

Prof. Luis Felipe Costa Silva, Dr.

Orientador

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Thiago Caon, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Amanda Ellen de Athayde, Dr^a.

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024.

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Pereti, Stefani Sabadin

Uma análise da literatura sobre o uso de alfa
hidroxiácidos no envelhecimento cutâneo / Stefani Sabadin
Pereti ; orientador, Luis Felipe Costa Silva, 2024.
45 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Alfa-Hidroxiácidos. 3. Envelhecimento
Cutâneo. 4. Segurança. I. Silva, Luis Felipe Costa. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à toda minha família pelo apoio e motivação, principalmente minha mãe, Juliane, que apesar da distância sempre esteve presente com todo seu amor e dedicação, sendo fundamental para que eu pudesse realizar esta conquista.

Ao meu namorado, Bernardo, que esteve sempre ao meu lado nos momentos de ansiedade e de alegria, tornando mais leve toda a jornada.

Ao meu professor orientador, Luis Felipe, que esteve sempre disponível e com paciência me auxiliou na realização deste trabalho.

RESUMO

A crescente preocupação com a estética facial e o impacto das redes sociais na pressão estética, aliada ao envelhecimento populacional, impulsionam a popularidade de produtos cosméticos anti-idade. A pele é composta por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme, camada mais externa, desempenha um papel crucial na manutenção da hidratação e na proteção contra agentes externos, sendo predominantemente formada por queratinócitos, que, ao se diferenciarem, tornam-se corneócitos, formando o estrato córneo, que é o principal alvo dos tratamentos com alfa-hidroxiácidos (AHAs). O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial, podendo ser intrínseco, caracterizado pela degeneração natural da pele, ou extrínseco, resultante de fatores ambientais. Ambos afetam as células e os componentes da matriz extracelular (MEC), levando a mudanças estruturais e funcionais. A pele humana está continuamente sujeita a influências internas e externas que, ao longo do tempo se acumulam e se tornam evidentes por meio do surgimento de rugas, ressecamento, diminuição da integridade da barreira cutânea e afinamento da camada epidérmica. Este trabalho revisa a literatura acerca dos AHAs abordando propriedades físico-químicas, mecanismos de ação, eficácia e aspectos da segurança, considerando os riscos e regulamentações para tornar seu uso mais seguro. A revisão foi feita pela leitura dos resumos e posteriormente dos artigos, selecionando os que mais se relacionavam com o tema delimitado. Com um mercado em expansão no Brasil, os AHA surgem para atuar no combate ao envelhecimento cutâneo por esfoliação química, renovação celular e hidratação. Foi estabelecido por muitos autores que os AHAs promovem a descamação epidérmica através de mecanismos como a quebra da ligação entre os corneócitos, removendo camadas superficiais da epiderme, tendo ação também no estímulo da síntese de elementos como colágeno e glicosaminoglicanos (GAGs), responsáveis por doar firmeza e elasticidade, o que resulta no rejuvenescimento cutâneo. Entretanto, seu uso tópico pode desencadear efeitos adversos devido ao potencial irritante e fotossensibilizante desses ativos. Pesquisas mostram que os AHAs têm potencial de aumentar os danos dos raios ultravioleta, e seu uso deve ser combinado a fotoprotetores. Para aprimorar o perfil de segurança, e elucidar os exatos mecanismos bioquímicos é necessário ampliar as pesquisas para que as informações acerca de efetividade e segurança sejam atualizadas, permitindo que seu potencial terapêutico seja conhecido de forma mais ampla e que o tratamento seja seguro para os consumidores.

Palavras-chave: Alfa-Hidroxiácidos; Envelhecimento Cutâneo, Segurança.

ABSTRACT

The growing concern with facial aesthetics and the impact of social media on aesthetic pressure, combined with population aging, are driving the popularity of anti-aging cosmetic products. The skin is composed of three main layers: epidermis, dermis, and hypodermis. The epidermis, the outermost layer, plays a crucial role in maintaining hydration and protecting against external agents. It is predominantly formed by keratinocytes, which, when differentiated, become corneocytes, forming the stratum corneum, which is the main target of treatments with alpha-hydroxy acids (AHAs). Skin aging is a multifactorial process that can be intrinsic, characterized by natural degeneration of the skin, or extrinsic, resulting from environmental factors. Both affect the cells and components of the extracellular matrix (ECM), leading to structural and functional changes. Human skin is continually subject to internal and external influences that, over time, accumulate and become evident through the appearance of wrinkles, dryness, decreased skin barrier integrity, and thinning of the epidermal layer. This paper reviews the literature on AHAs, addressing their physicochemical properties, mechanisms of action, efficacy, and safety aspects, considering the risks and regulations to make their use safer. The review was done by reading the abstracts and then the articles, selecting those that were most related to the delimited theme. With a growing market in Brazil, AHAs emerge to act in the fight against skin aging through chemical exfoliation, cell renewal, and hydration. It has been established by many authors that AHAs promote epidermal desquamation through mechanisms such as breaking the bond between corneocytes, removing superficial layers of the epidermis, also having an action in stimulating the synthesis of elements such as collagen and GAGs, responsible for providing firmness and elasticity, which results in skin rejuvenation. However, their topical use may trigger adverse effects due to the irritating and photosensitizing potential of these active ingredients. Research shows that AHAs have the potential to increase damage from ultraviolet rays, and their use should be combined with photoprotectors. To improve the safety profile and elucidate the exact biochemical mechanisms, it is necessary to expand research so that information about effectiveness and safety is updated, allowing their therapeutic potential to be more widely known and the treatment to be safe for consumers.

Keywords: Alpha-Hydroxy Acids; Skin Aging, Safety.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIHPEC – Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos

AC – Ácido cítrico

AG – Ácido glicólico

AHA – Alfa-hidroxiácidos

AL – Ácido láctico

AM – Ácido mandélico

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AT – Ácido tartárico

BHA – Beta-hidroxiácidos

CATEC – Câmara Técnica de Cosméticos

CIR – *Cosmetic Ingredient Review*

FDA – *U.S. Food and Drug Administration*

GAG – Glicosaminoglicano

MEC – Matriz extracelular

PHA – Poli-hidroxiácidos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Camadas da pele.....	14
Figura 2. Camadas da epiderme.....	16
Figura 3. Morfologia da pele jovem e madura.....	19
Figura 4. Exemplos de Alfa, Beta e Poli-hidroxiácidos.....	20
Figura 5. Estrutura, pK _a , massa molar e LogP dos principais alfa-hidroxiácidos.....	23
Figura 6. Mulher, 47 anos. Antes (A) e 4 semanas depois (B) do tratamento com ácido mandélico.....	27
Figura 7. Melasma e lentigos em mulher de 48 anos antes e depois do uso de ácido mandélico (mancha abaixo do olho removida com nitrogênio líquido).....	27

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	JUSTIFICATIVA	11
3	OBJETIVOS.....	12
3.1	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4	METODOLOGIA	13
5	REVISÃO DA LITERATURA	14
5.1	A PELE	14
5.2	ENVELHECIMENTO DA PELE	17
5.3	HIDROXIÁCIDOS PARA USO TÓPICO ANTIENVELHECIMENTO	19
5.4	ALFA-HIDROXIÁCIDOS	21
5.4.1	ÁCIDO GLICÓLICO.....	23
5.4.2	ÁCIDO MANDÉLICO	26
5.4.3	ÁCIDO LÁTICO	28
5.5	SEGURANÇA DE USO DOS AHA.....	31
6	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que na atualidade, há uma crescente preocupação com a estética facial, juntamente com o avanço da influência das redes sociais no comportamento e hábitos de cuidado pessoal, além da crescente importância econômica do ramo.

De acordo com o relatório da empresa de pesquisa e monitoramento de mercado *Mordor Intelligence*, em 2024 o mercado de produtos de beleza e cuidados pessoais no Brasil está avaliado em US\$ 33,14 bilhões, e há uma projeção de que atingirá em 2029 US\$ 44,03 bilhões. Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), o Brasil importou 132,7 milhões de dólares em produtos para a pele em 2021. Nesse contexto, as formulações cosméticas são muito difundidas no segmento dos cuidados com a pele, e as que contêm ingredientes ativos como os ácidos na composição estão se tornando mais populares na busca pelo combate aos sinais de envelhecimento cutâneo.

Também com o envelhecimento da população, estudos sobre os mecanismos presentes nos produtos anti-idade e ativos com melhor risco-benefício para o combate aos seus sinais estão estimulados cada vez mais (Montagner; Costa, 2009). Indivíduos com alterações na aparência e funcionalidade da pele, decorrentes do envelhecimento, podem ter sua autoestima afetada, resultando em uma preocupação com o impacto psicológico desses sinais. Desta forma, tratamentos estéticos atuam não só para melhorar o aspecto cutâneo e a beleza em geral, mas consequentemente promove saúde, através do bem-estar psicológico (Nadin; Guterres, 1999).

Com a popularização da utilização dos ativos dermocosméticos na dermatologia para tratamentos estéticos, surge uma importante questão a ser observada: a eficácia e segurança destes compostos. Esse cenário é relevante diante do aumento significativo no número de marcas de produtos cosméticos que lançam linhas voltadas para o combate ao envelhecimento cutâneo. Essas formulações, muitas vezes destacadas como inovadoras e eficazes, têm como objetivo atender a uma demanda crescente dos consumidores por produtos que retardem os sinais do envelhecimento cutâneo, como rugas, manchas e perda de firmeza e elasticidade.

No entanto, a ampla oferta e o apelo comercial dessas propostas, inclusive por meio de influenciadores digitais nas redes sociais, exigem uma análise detalhada acerca dos ingredientes ativos, seus mecanismos de ação, concentrações, modo de

utilização adequados e potenciais efeitos adversos, especialmente em uso contínuo ou prolongado.

Os alfa-hidroxiácidos (AHA) são ativos dermocosméticos usados para promover uma esfoliação química do tecido onde é aplicado, resultando em uma melhora na textura, aparência de poros e pigmentação, tendo como desfecho o combate aos sinais que deixam a pele com aparência envelhecida (Camargo; Vanzim, 2011). Os mecanismos envolvidos nestes processos serão detalhados neste trabalho.

Para esta revisão, foram aprofundados os dados encontrados na literatura acerca dos AHA mais popularmente utilizados, com base na literatura e no fato de que maior parte de artigos encontrados sobre AHA e tratamento cutâneo antienvhecimento, além de maior número de estudos existentes sobre eficácia deste grupo de ativos, tratam destes: Ácido Glicólico (AG), Ácido Mandélico (AM) e Ácido Lático (AL).

Considerando o exposto, este trabalho terá como finalidade apresentar uma revisão bibliográfica sobre a atividade dos AHAs em produtos cosméticos a fim de prevenir e/ou retardar o envelhecimento cutâneo, sob uma ótica de avaliação do risco à segurança dos usuários, considerando os aspectos regulatórios nacionais e internacionais.

2 JUSTIFICATIVA

O envelhecimento da pele resulta em alterações estéticas e funcionais que afetam a qualidade de vida e a autoestima. Com a popularização dos cuidados com a pele com ativos cosméticos, os AHA são uma alternativa interessante e muito usada para atuar no combate ao envelhecimento cutâneo por propiciar esfoliação química, renovação celular e hidratação. Entretanto, o uso de ácidos na pele pode desencadear efeitos adversos devido ao potencial irritante e fotossensibilizante desses ativos.

Nesse contexto, este trabalho irá propor um estudo dos aspectos gerais dos AHA, estudos sobre sua eficácia e segurança baseados em dados da literatura e legislações acerca da concentração permitida, apresentações, seus efeitos benéficos na manutenção de uma aparência jovem da pele e possíveis efeitos adversos.

Um dos grandes meios de venda de cosméticos contendo ativos são as prateleiras das farmácias, sendo produtos de venda livre de prescrição. Como profissionais de saúde, os farmacêuticos desempenham um papel crucial na orientação dos pacientes sobre o uso adequado de produtos contendo ativos, como os AHAs, tendo a responsabilidade de fornecer informações essenciais sobre utilização correta, efeito esperado, possíveis efeitos colaterais, interações com outras formulações e cuidados específicos necessários durante o uso.

Desta forma, este trabalho se propõe a investigar os dados existentes na literatura acerca dos efeitos dos AHAs na pele, destacando aspectos do risco-benefício de seu uso, buscando a existência de evidências para auxiliar a embasar tratamentos cosméticos contendo este ativo com maior eficácia e segurança.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma revisão da literatura sobre o processo de envelhecimento cutâneo, bem como a ação dos alfa-hidroxiácidos presentes em cosméticos de uso tópico com a finalidade de combater sinais deste envelhecimento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estudar as camadas da pele e os aspectos presentes no envelhecimento em cada uma delas;
- b) Contextualizar os principais tipos de envelhecimento cutâneo;
- c) Estudar os tipos de hidroxiácidos existentes e suas diferenças;
- d) Revisar a origem dos AHA mais usados em cosméticos e os principais mecanismos de ação para combate aos sinais de envelhecimento cutâneo;
- e) Avaliar estudos existentes que demonstram efeitos benéficos e/ou prejudiciais do uso tópico de AHAs;
- f) Avaliar o impacto sobre a segurança dos usuários de cosméticos contendo AHAs;
- g) Avaliar o cenário regulatório de cosméticos contendo AHA no Brasil e no mundo.

4 METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa de livros, artigos originais, revisões, teses e legislações. Para embasar esta pesquisa bibliográfica, foram utilizadas bases de dados como *Pubmed*, *Scielo*, *Science Direct*. O *Google* acadêmico foi consultado para pontuais pesquisas. Como termos de busca foram utilizadas as palavras-chave: "*alpha hydroxy acids*", "*skin*", "*aging*", "*skin layers*". Para encontrar materiais com estudos sobre eficácia e aspectos em geral de cada AHA, foram utilizados os termos "*glycolic acid*", "*mandelic acid*", "*lactic acid*" acrescidos do termo "*skin*".

Para filtrar a pesquisa da ação dos alfa-hidroxiácidos na pele, foram usados os operadores booleanos como "*and*" para encontrar materiais que tratem dos dois termos: "*skin*" e "*alpha hydroxy acids*", essencialmente. Além disso, os termos como "*safety*" e "*side effects*" foram incluídos na pesquisa para avaliação da segurança destes produtos cosméticos.

Pela baixa quantidade de estudos recentes sobre o efeito dos AHA no envelhecimento da pele, a data da publicação não foi considerada como um critério de exclusão ou inclusão. A seleção foi realizada pela leitura dos títulos e resumos dos artigos, utilizando os que se relacionavam mais ao tema. Entretanto, foram utilizados também artigos tratando de AHA em outras condições dermatológicas, como acne e melasma, para análise dos mecanismos de ação que também podem atuar nos sinais presentes no envelhecimento cutâneo.

Após a coleta, realizou-se uma leitura aprofundada para análise, revisão e discussão de resultados e uma contextualização em relação à aplicação cosmética dos AHAs, além de aspectos sobre a segurança de sua utilização.

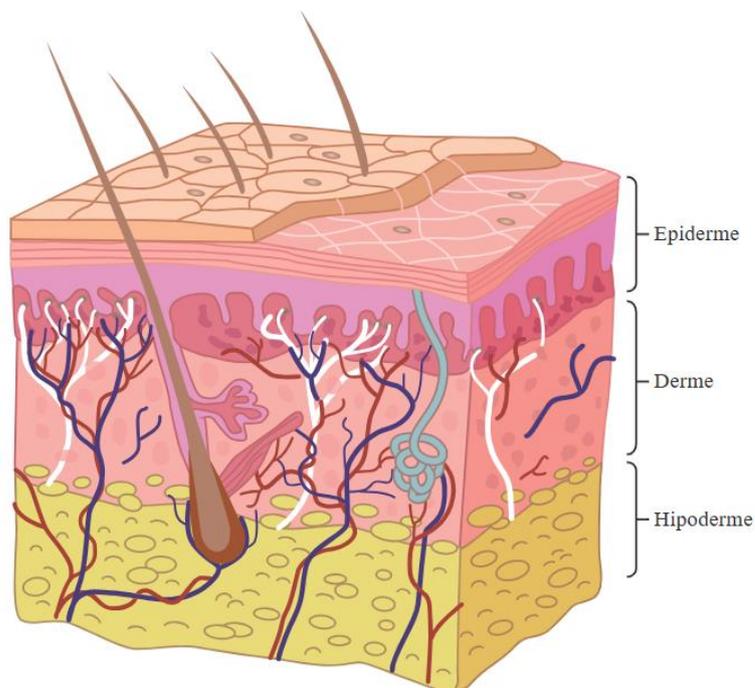
5 REVISÃO DA LITERATURA

5.1 A PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano, tendo grande importância na homeostase por participar da regulação térmica, além de exercer função de barreira contra elementos extrínsecos. Sua constituição pode ser definida por duas camadas principais sobrepostas: epiderme e derme, mas alguns autores consideram uma terceira camada, hipoderme ou tecido subcutâneo.

Na hipoderme, há a camadas de adipócitos que auxiliam na manutenção da temperatura do corpo, reserva energética, além de exercer função de sustentação para a derme e epiderme. Os adipócitos deste tecido são separados por septos fibrosos e vascularizados. Devido a sua composição, a espessura desta camada pode variar de acordo com a composição corporal de cada indivíduo (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2024; Barcaui *et al.*, 2015).

Figura 1. Camadas da pele.



Fonte: UNA-SUS (2024).

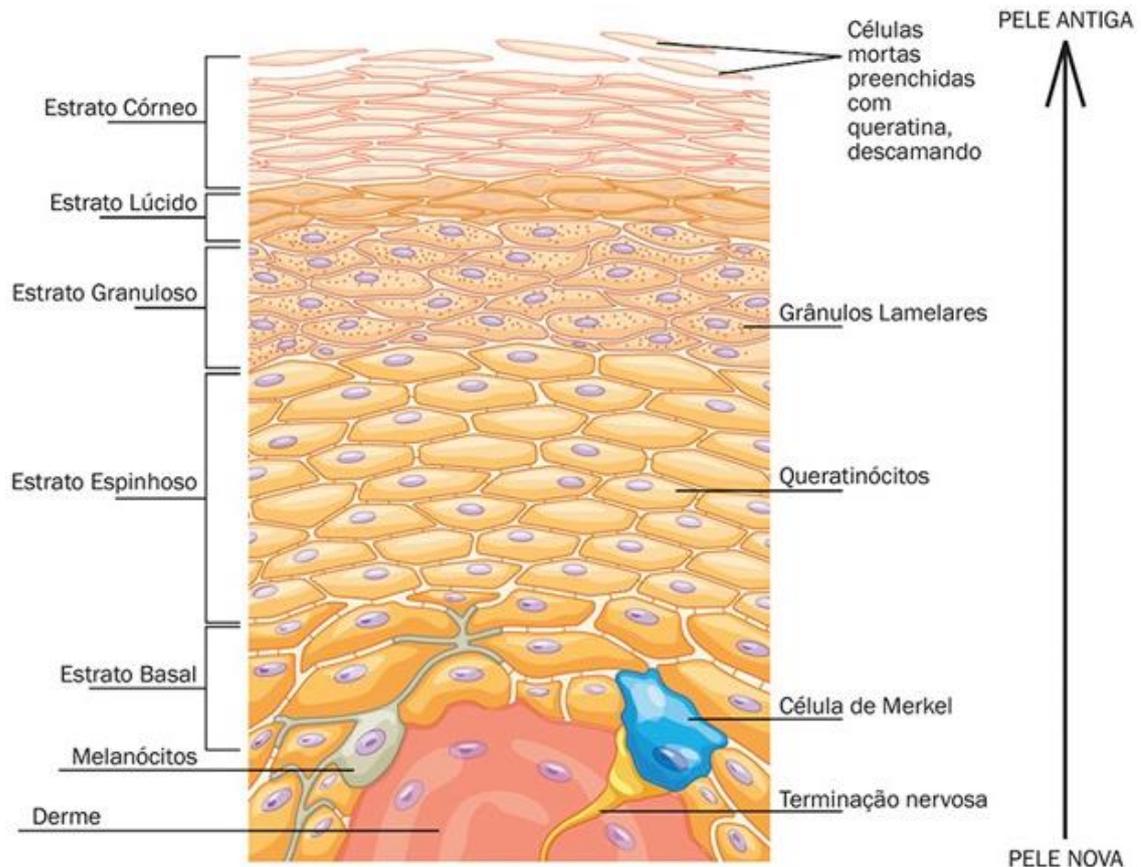
A derme é a camada superior a hipoderme e serve principalmente como sustentação e suporte para a epiderme. Em sua composição há células como

fibroblastos, células dendríticas dérmicas, mastócitos e macrófagos, elementos que desempenham papéis fundamentais nos processos de reparo, defesa imunológica e suporte estrutural. Além dos componentes celulares, a derme também é rica em componentes extracelulares com funções de estruturação e elasticidade, como glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos, fibras de colágeno e elastina, secretadas pelos fibroblastos, que conferem resistência e elasticidade, e uma substância amorfa, que atua como matriz de suporte (Tortora; Derrickson, 2016).

De forma estrutural, a derme é subdividida em derme papilar e derme reticular. A derme papilar, mais acima e próxima da epiderme, é caracterizada por fibras colágenas mais delicadas e finas. Já na derme reticular, localizada mais profundamente, as fibras de colágeno são organizadas em feixes mais densos e espessos, garantindo maior resistência mecânica. Na divisão entre a derme e a epiderme, existe a zona da membrana basal, estrutura que conecta os queratinócitos da camada basal da epiderme às fibras colágenas da derme papilar (Barcaui, 2015).

A epiderme (figura 2) é a camada mais externa, sendo a principal responsável pela propriedade de manutenção da hidratação do organismo e barreira contra agentes externos. É constituída majoritariamente por queratinócitos (cerca de 95%) e em menor número por outras células como melanócitos, responsáveis pela pigmentação da pele, células de Langerhans, importantes para a resposta imune, e células de Merkel, com função sensorial (Tortora; Derrickson, 2016).

Na epiderme (figura 2), os queratinócitos estão distribuídos em outras quatro subcamadas, na ordem de mais interna para mais externa: basal, espinhosa, granular e córnea. Também pode haver o estrato lúcido, uma camada de células translúcidas encontrado em peles mais espessas como as da palma das mãos e das solas dos pés. Na epiderme não há vascularização direta, portanto, sua nutrição na camada basal é proveniente da derme (Prost-squarcioni, 2006; Tortora; Derrickson, 2016).

Figura 2. Camadas da epiderme.

Fonte: UNIFAL-MG (2024).

Na passagem de uma camada a outra, as células sofrem alterações bioquímicas em sua morfologia para desempenhar funções principalmente protetoras e impermeabilizantes do tecido. Mais internamente na epiderme, temos a camada basal ou germinativa. Nesta, há as células tronco que posteriormente irão se diferenciar nas demais camadas que serão descritas. A medida em que as células desta camada vão se diferenciando, sobem para camadas superiores onde desempenham diferentes funções de acordo com seu estágio de diferenciação celular (Yousef *et al*, 2022).

O estrato espinhoso é a camada mais espessa da epiderme. Os queratinócitos desta camada são mitoticamente ativos, portanto, têm papel, juntamente com o estrato basal, na renovação celular. Há mais feixes de tonofilamentos (filamentos de queratina) que conferem aparência “espinhosa” às células desta camada, em comparação a camada basal. Esta camada é abundante

em células de Langerhans, apresentadoras de antígenos com função imunológica (Kamibeppu, 2011; Montanari, 2016).

No estrato granuloso, tecido subjacente, os grânulos basófilos dos queratinócitos estão repletos de querato-hialina, compostos por proteínas com cistina e histidina fosforilada, que fazem parte dos componentes responsáveis por deixar a pele impermeável. Os grânulos lamelares, também presentes nesse estrato, contêm lipídeos importantes que ajudam na impermeabilização, função de barreira protetora e manutenção da hidratação da pele (Almeida, 2020).

Na camada mais externa da epiderme, o estrato córneo, os queratinócitos anucleados e queratinizados, representados por células mais achatadas chamadas corneócitos, também atuam compondo a barreira devido à sua constituição, que, no seu estágio mais avançado de diferenciação, se tornam ricas em proteína e envelope lipídico, além de estarem unidas por corneodesmossomos. Em virtude destas características, esta camada confere ao organismo uma estrutura de proteção contra micro-organismos e patógenos em geral presentes no meio externo, agentes agressores mecânicos e desidratação (Almeida, 2020).

Os principais componentes, além dos corneócitos, que formam a barreira semipermeável do estrato córneo são ácidos graxos, lipídeos, ceramidas, e em menor quantidade fosfolipídeos, colesterol e glicosilceramidas. Estes componentes formam diversas camadas no espaço intercelular, e são responsáveis por manter as características de permeabilidade à água, atuando na hidratação da pele, proteção mecânica e em propriedades descamativas, coesivas e mecânicas do estrato córneo (Rogers *et al.*, 1996; Rawlings *et al.*, 1996).

5.2 ENVELHECIMENTO DA PELE

O envelhecimento é um processo multifatorial e intrínseco à existência humana, podendo ocorrer em velocidades variadas de indivíduo para indivíduo, tendo influência de fatores genéticos, estilo de vida e doenças. Entretanto, a pele, por ser o maior órgão do corpo e com maior superfície exposta ao meio ambiente, é um dos órgãos em que os sinais do envelhecimento são mais visíveis (Fechine; Trompieri, 2012, Gama; Souza, 2023).

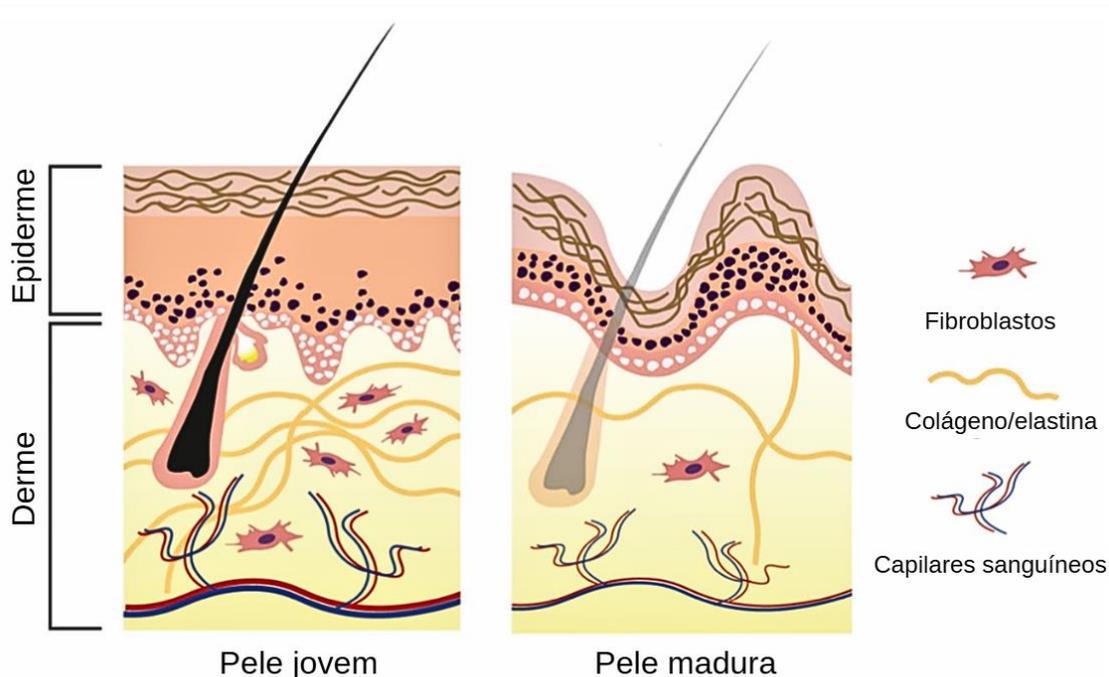
Podemos caracterizar o envelhecimento em intrínseco e extrínseco. O envelhecimento intrínseco ou cronológico ocorre pela degeneração natural da pele, podendo sofrer influência de fatores hormonais, tempo e fatores genéticos, e resulta, dentre outras consequências, em perda de tecido lipídico, de hidratação e surgimento de linhas finas. Já o envelhecimento extrínseco ocorre por fatores externos, principalmente pela ação da radiação solar dos raios UVB (fotoenvelhecimento), poluição, tabagismo e demais hábitos e fatores ambientais oxidativos, que estão relacionados com hiperpigmentação e rugas espessas, principalmente em locais mais expostos como colo, mãos e rosto (Krutmann *et al.*, 2017; Boismal, *et al.*, 2020).

Deste modo, podemos observar que a pele humana está continuamente sujeita a influências internas e externas que, ao longo do tempo, afetam sua funcionalidade. Com o avanço da idade, essas alterações se acumulam e se tornam evidentes a olho nu por meio do surgimento de rugas, ressecamento, diminuição da integridade da barreira cutânea e afinamento da camada epidérmica (Csekes; Račková, 2021).

Dentre as mudanças que decorrem deste processo, há uma descompactação do arranjo dos queratinócitos e um aplanamento das papilas da derme, resultando numa diminuição da superfície de contato que deixa a junção derme-epiderme mais frágil e menos elástica. Também com o passar dos anos, há diminuição no nível de lipídeos e ceramidas do estrato córneo, o que contribui para a redução das propriedades de barreira da pele (Rogers *et al.*, 1996; Oriá *et al.*, 2003).

Tanto as células quanto os componentes da matriz extracelular (MEC) são afetados pelo envelhecimento. Devido a isso, podemos observar uma epiderme mais fina em peles envelhecidas, além de ocorrer redução da renovação celular. Na derme, entre outras alterações, há uma diminuição da capacidade da pele em reter água e atrofia de glândulas sebáceas e capilares responsáveis por nutrir as células viáveis epidérmicas (Figura 3) (Boismal *et al.*, 2020, Mello; Argenta; Caon, 2024).

Figura 3. Morfologia da pele jovem e madura.



Fonte: Traduzido de Mello, Argenta e Caon (2024).

Com o avanço da idade, também há uma diminuição dos melanócitos, que auxiliam na proteção da pele contra os efeitos dos raios solares, e das células de Langerhans, podendo aumentar a chance de processos infecciosos ou inflamatórios. As rugas também podem resultar de alterações na hipoderme e na massa muscular, o que não pode ser revertido através de peelings químicos (Fortes; Suffredini, 2014).

5.3 HIDROXIÁCIDOS PARA USO TÓPICO ANTIENVELHECIMENTO

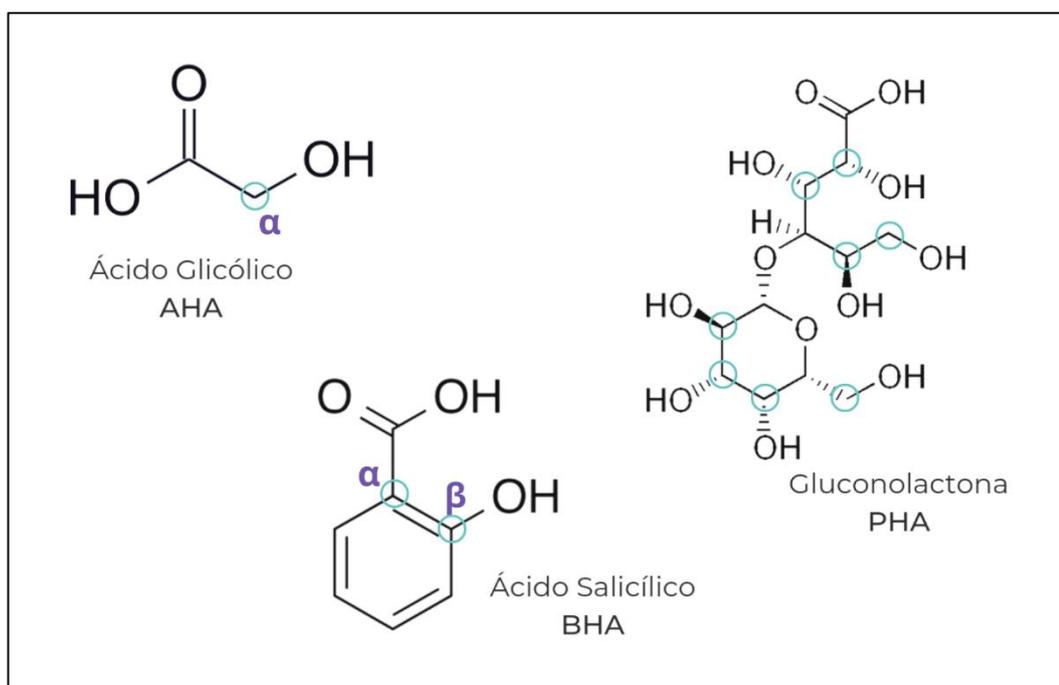
Dentre os ácidos de uso tópico conhecidos para fins de rejuvenescimento, os hidroxiácidos (HA) são frequentemente utilizados. Os HA são pertencentes ao grupo dos ácidos carboxílicos (-COOH) que contém em sua molécula também o grupo hidroxila (-OH). Dentre estes compostos temos os subgrupos α , β e poli-hidroxiácidos (figura 4).

Os beta-hidroxiácidos (BHA) possuem um grupo hidroxila na posição β da molécula, separado da função ácida por dois átomos de carbono. São exemplos: ácido salicílico, ácido beta hidroxibutanoico (Estados Unidos, 2024). São frequentemente

utilizados para tratamento de acne devido aos seus efeitos fungicidas e bacteriostáticos (Măgeruşan; Hancu; Rusu, 2023).

Os poli-hidroxiácidos (PHA) podem possuir dois ou mais grupos hidroxila na sua molécula, conseqüentemente, são mais volumosos e sua massa é geralmente maior que as moléculas anteriormente mencionadas. Desta forma, possuem maior dificuldade para atravessar o estrato córneo, penetrando mais lentamente e, portanto, tendo um efeito mais suave e com menor potencial irritante. Um exemplo de PHA é a gluconolactona, esfoliante químico que promove uma leve renovação celular (Zerbinati *et al.*, 2023).

Figura 4. Exemplos de Alfa, Beta e Poli-hidroxiácidos.



Fonte: Adaptado de *The Skin Balance*, 2019.

Já os alfa-hidroxiácidos (AHAs), objeto deste estudo, são ácidos orgânicos podendo ter um ou mais grupos hidroxila ligados na posição alfa do carbono presente na molécula (Tang; Yang, 2018). Dentre os AHAs, temos: ácido glicólico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico e ácido láctico. Em geral, seu uso proporciona renovação celular, hidratação, devido a higroscopicidade, além de preenchimento cutâneo, sendo o estrato córneo o principal alvo dos tratamentos com AHA (Camargo; Vanzim, 2011).

5.4 ALFA-HIDROXIÁCIDOS

Os alfa-hidroxiácidos (AHAs) são ácidos orgânicos de origem natural, muito populares no mercado dos cosméticos. Eles são usados em produtos voltados para diversos objetivos: suavizar linhas finas e rugas leves, melhorar a textura e uniformidade da pele, limpar e desobstruir os poros, auxiliar no controle da oleosidade e da acne e, de maneira geral, aprimorar a aparência da pele (Vorarat; Aromdee; Podokmai, 2002).

Historicamente, os doutores Ruey Yu and Eugene Van Scott descobriram os efeitos benéficos dos AHA no combate aos sinais de envelhecimento em 1974, e no ano seguinte, foi emitida a primeira patente de AHA. Foram primeiramente usados para tratar ictiose, doença cutânea relacionada com hiperqueratinização que causa descamação. Em 1988 fundaram a NeoStrata, empresa hoje reconhecida por sua contribuição no desenvolvimento de dermocosméticos. Em 2016, foi vendida para a companhia Johnson&Johnson, que buscava fortalecer sua linha de produtos de cuidado com a pele e agregar experiência científica ao seu portfólio (Lewis, 2016).

A profundidade do *peeling* de AHA depende de algumas variáveis, dentre elas: espessura da pele, integridade do estrato córneo, frequência das aplicações, volume aplicado, molécula aplicada e tempo de contato com a pele. Os tipos de esfoliação podem ser classificados de acordo com o nível histológico da necrose que causam e sua profundidade. A esfoliação classificada como “muito superficial”, envolve apenas a destruição da camada córnea, sem atingir camadas abaixo do estrato granuloso. No nível superficial, a destruição pode abranger parte ou toda a epiderme, entre o estrato granuloso e a camada basal. A esfoliação de média profundidade afeta toda a epiderme e pode avançar parcial ou totalmente até a derme papilar. Por fim, a esfoliação profunda atinge não apenas a epiderme e a derme papilar, mas também se estende à derme reticular, promovendo um impacto mais intenso nas estruturas cutâneas (Clark, Scerri, 2008).

Os AHA mais comumente usados são o ácido glicólico e o mandélico. O seu mecanismo de ação não está completamente elucidado, porém, foi demonstrado que, quando aplicados topicamente, podem diminuir a coesão entre os corneócitos em concentrações baixas, desencadeando descamação que resulta num afinamento do estrato córneo, normalizar a proliferação dos queratinócitos, reduzir sua espessura e

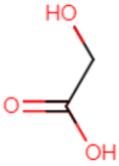
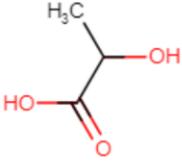
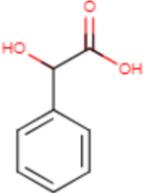
espessar a camada granular. Na derme, pode aumentar o conteúdo de colágeno e glicosaminoglicanos (GAGs). Em concentrações elevadas (acima de 35%), os AHAs podem promover efeitos epidérmicos com risco de epidermólise (Tung *et al.*, 2000; Lee, 2016).

Usuki e colaboradores (2003) evidenciaram, em estudos *in vitro* utilizando modelo de células de melanoma B16 de camundongos e humanos, que os AHA podem promover redução na pigmentação da pele por diminuição da deposição de melanina, de forma dose dependente. Este efeito pode estar relacionado a remodelação epidérmica e descamação acelerada do tecido, o que resultaria em rápida dispersão do pigmento. O estudo descreve que os ácidos láctico e glicólico atuam na melhora de lesões pigmentares tanto por acelerar a renovação da epiderme quanto por inibir diretamente a atividade da enzima tirosinase, suprimindo a formação de melanina, independente do pH da formulação (Usuki *et al.*, 2003).

Segundo Van Scott, Ditre e Yu (1996), no estrato córneo, os AHA reduzem a adesão entre os corneócitos. No entanto, aplicações contínuas restauram sua espessura, alcançando nova homeostase. Na epiderme, especialmente em peles fotoenvelhecidas, o uso sustentado auxilia na recuperação da espessura e aparência naturais. No entanto, a resposta dos AHAs na derme pode ocorrer de forma mais lenta, geralmente apresentando resposta após 2 ou 3 meses de uso. Com boa adesão ao tratamento, pode ocorrer aumento da espessura da pele, devido ao acúmulo de glicosaminoglicanos como o ácido hialurônico, além de melhora na elasticidade (Van Scott; Ditre; Yu, 1996).

Os efeitos desses ácidos podem ser avaliados em métodos diferentes, sendo um deles a aplicação em maior concentração em um período curto: os *peelings*. Neste método, os AHA comparados com outros agentes como ácido salicílico ou fenol, são bem mais compatíveis com a estrutura cutânea, sendo, portanto, menos agressivos e mais seguros (Green; Yu; Van Scott, 2009).

Figura 5. Estrutura, pKa, massa molar e LogP dos principais alfa-hidroxiácidos.

AHA	Estrutura	pKa	Peso Molecular (g/mol)	LogP
Ácido Glicólico		3.83	76.05	-1.11
Ácido Láctico		3.86	90.08	-0.72
Ácido Mandélico		3.75	152.15	0.66

Fonte: elaborado pelo autor (Drugbank: 2024a-c).

5.4.1 Ácido glicólico

O ácido glicólico (AG) (figura 4) é a menor molécula dentre os AHAs, e devido a isso, penetra mais profundamente na pele, sendo, portanto, um esfoliante mais potente. É o AHA mais usado, sendo um ácido orgânico derivado da cana de açúcar, mas atualmente é fabricado através de uma reação entre monóxido de carbono e formaldeído, mas também pode ser sintetizado a partir da reação entre ácido cloroacético e hidróxido de sódio (Clark, 1996; Bhalla; Kumar; Bhatia, 2014; Camargo; Vanzim, 2011).

É uma molécula muito hidrofílica. Os *peelings* de ácido glicólico podem ser comercializados como ácidos livres, parcialmente neutralizados ou tamponados, sendo que as concentrações variam de 20% a 70%. De maneira geral, quanto maior a concentração do ácido e menor o pH da formulação, mais intenso será o efeito. Este age no corneodesmossoma (complexos de proteína nos envelopes dos corneócitos), diminuindo a coesão entre os corneócitos, e conseqüentemente gerando descamação da camada mais superficial da epiderme (Sharad, 2013).

Muitos dos estudos realizados com AHA datam da década de 1990. Em 1998, um estudo avaliou o impacto do ácido glicólico na síntese de colágeno e na

proliferação de fibroblastos e demonstrou que o tratamento com ácido glicólico, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, tem um efeito diretamente nos fibroblastos, estimulando sua proliferação. Comparações *in vivo* (com ácido láctico em camundongos) e *in vitro* (com ácido málico em culturas de fibroblastos humanos) mostraram que o AG aumentou significativamente a produção de colágeno, conforme revelado por ensaios de biologia molecular, análise histométrica e testes de proliferação celular. A estimulação da síntese de colágeno é de forma dose-dependente e promove a ativação funcional dos fibroblastos, sugerindo ser esse o mecanismo responsável por seus efeitos anti-idade. Podemos concluir que este ácido pode atuar na melhora do tônus da pele, visto que os fibroblastos sintetizam e secretam a matriz extracelular, como colágeno e elastina, responsáveis pela firmeza e elasticidade (Kim *et al.*, 1998; Pagnano *et al.*, 2008).

Segundo Clark e Scerri (2008), *peeling* de AG com ácido livre a 70% permanecendo em contato com a pele por 15 minutos, ocorre um efeito semelhante ao *peeling* médio com ácido tricloroacético (ATA) na concentração de 40%, podendo ter ação até mesmo em rugas mais profundas. Entretanto, existe risco de hiperpigmentação, pois, segundo os autores, o AG aumenta a dispersão dos grânulos de melanina na epiderme (Clark; Scerri, 2008).

Com foco na avaliação do AG para melhora clínica de sinais de fotoenvelhecimento, Newman e colaboradores (1996) desenvolveram um estudo duplo-cego, com 41 voluntários, onde foi aplicado um *peeling* de Ácido Glicólico na concentração de 50%, por 4 semanas. Após o período foi possível observar mudanças histológicas através de biópsias, como o afinamento do estrato córneo, espessamento da epiderme e da camada granular, além do aumento na espessura do colágeno em algumas amostras, resultando em efeitos visíveis ao olho nu como melhora de parâmetros como quantidade de queratoses, intensidade de lentigos e rugas finas. Em geral, demonstrou melhora leve no fotoenvelhecimento da pele. Não foi demonstrada atividade sobre pigmentação severa da pele e rugas profundas (Newman *et al.*, 1996).

Em um estudo *in vivo* realizado por Ditre e colaboradores (1996), os participantes utilizaram uma loção com ácido glicólico (AG) na concentração 25% em um lado do antebraço e no outro, um placebo. Foi demonstrado que a espessura da pele aumentou em 25%, e maior densidade de fibras de colágeno, além de promover

a regeneração de componentes da matriz extracelular devido a estimulação da síntese de pró-colágeno I e GAGs, principalmente o ácido hialurônico (Ditre *et al.*, 1996).

Denda e colaboradores (2010) realizaram estudos *in vitro* com modelo equivalente de pele para investigar o efeito do AG na proliferação celular, medida por incorporação com BrdU, um nucleotídeo capaz de se ligar a células em proliferação, além de métodos imunohistoquímicos. Os resultados demonstraram que o ácido glicólico ativa o TRPV1 (receptor transitório vaniloide-1), um canal iônico sensível a estímulos químicos e térmicos. A ativação desse receptor promoveu a liberação de fatores de crescimento e sinalização intracelular que favorecem a renovação celular de forma dependente do pH. Deste modo, é sugerido que um mecanismo proposto para a indução da proliferação dos queratinócitos na epiderme é uma consequência do aumento da concentração de íons H⁺ na camada basal, ativando o TRPV1, o que causa influxo de Cálcio e liberação de ATP, gerando variações na fisiologia epidérmica como proliferação e diferenciação de células (Denda *et al.*, 2010).

Um estudo de Horikoshi e colaboradores investigou o mecanismo do Ácido Glicólico no estrato córneo humano. Seis indivíduos participaram do estudo, onde foram submetidos à aplicação de uma solução de 50% AG, que após 30 minutos foi neutralizada com bicarbonato de sódio. As amostras foram coletadas em fita adesiva, e os resultados mostraram que os AHAs atuam através de dois mecanismos principais. Primeiramente, suas propriedades ácidas reduzem o pH do estrato córneo, ativando a Catepsina D-like (CD), uma proteína desmossômica com pH ótimo em torno de 2,8. Essa ativação promove a degradação dos desmossomos, resultando no enfraquecimento da coesão entre os corneócitos, separando o estrato córneo em fragmentos como “folhas”. Um segundo mecanismo envolve o aumento gradual da expressão da Catepsina D-like nas duas semanas seguintes ao tratamento com AHA, podendo gerar esfoliação a longo prazo. Os AHAs também podem atuar como agentes quelantes, interferindo no gradiente de íons de cálcio na epiderme. Essa interferência afeta a estrutura dos desmossomos, já que os íons de cálcio formam complexos com a desmogleína, protegendo-a da degradação. Ao interferir nesse processo, os desmossomos ficam mais suscetíveis à degradação, potencializando ainda mais o processo de esfoliação (Horikoshi *et al.*, 2005).

No ano de 1996, um estudo *in vivo* com 20 participantes avaliou os efeitos histológicos e clínicos do AG em diferentes concentrações e pHs. Foram divididos em

2 grupos: I – 8.0% AG e 3 diferentes níveis de pH (3.25, 3.80 e 4.40) e II – pH 3.8 e 4 concentrações diferentes de AG (3.25%, 5.50%, 9.75% e 13.00%). Os produtos foram aplicados na pele em locais mapeados, diariamente, por 3 semanas. Após o período, foram observados os seguintes resultados: no grupo I, houve diminuição da aspereza da pele em 41%, 66% e 73% para os crescentes níveis de pH, o teor de hidratação melhorou em 197%, 203 e 302% respectivamente e a espessura do estrato córneo diminuiu em 22%, 32% e 25%. O conteúdo de GAG aumentou em 350%, 33% e 300% e a deposição de colágeno aumentou 54%, 128% e 160%, respectivamente. No grupo II, a aspereza diminuiu 38%, 36%, 38% e 44%. O teor de hidratação melhorou em 162%, 144%, 163% e 144%. A espessura do estrato córneo foi reduzida 44%, 55%, 22% e 23%. O conteúdo de GAG melhorou em 267%, 167%, 25% e 167%, além de melhorar a deposição de colágeno em 29%, 21%, 55% e 250% para as respectivas concentrações (Dinardo; Grove; Moy, 1996).

5.4.2 Ácido mandélico

O ácido mandélico (AM) (figura 4) é obtido a partir do extrato da amêndoa amarga, mas também pode ser sintetizado quimicamente a partir de benzaldeído e acetofenona. Tem propriedades antibacterianas, importantes no tratamento da acne, além de ser usado em outras condições dermatológicas como melasma e rugas, tendo a vantagem de promover uma esfoliação com menor potencial irritativo devido ao seu maior tamanho molecular em comparação a outros AHA (Bhalla; Kumar; Bhatia, 2014; Camargo; Vanzim, 2011).

Este AHA tem sua estrutura parecida com alguns antibióticos, e inicialmente foi utilizado como antisséptico urinário. Já estabelecido seu potencial antibacteriano, posteriormente foi utilizado em cosmecêuticos para sinais de envelhecimento e acne (Egner *et al.*, 2023).

Entretanto, existem relatos do uso de formulações contendo ácido mandélico há 3600 anos, pelos egípcios, visando a atenuação de sinais de envelhecimento da pele, conforme descrito, em 1930, no “The Edwin Smith Surgical Papyrus”, um conjunto de livros sobre métodos cirúrgicos da antiguidade. Em um dos papiros deste conjunto, foi encontrada uma seção que pode ser traduzida como “Receita para transformar um velho em um jovem”, que descrevia etapas como “descascagem”,

moagem e lavagem de amêndoas amargas, resultando em uma forma do composto ácido mandélico (Hart, 2012; Jacobs; Culbertson, 2018).

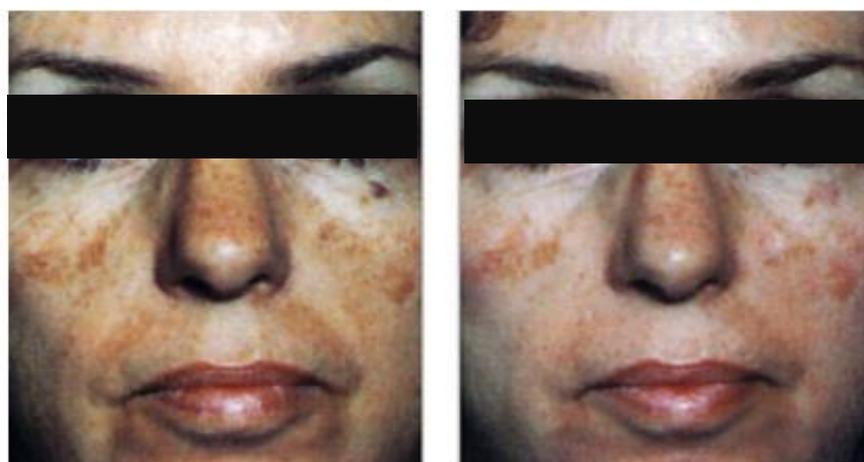
Jacobs e Culbertson (2018) avaliaram a elasticidade da pele em indivíduos com idades de 42 a 68 anos, antes e depois do uso do AM. Neste estudo os pacientes receberam um creme com 6% de AM para uso diurno e um com 4% para uso noturno, ou seja, duas vezes ao dia. A elasticidade da pele, especialmente na área da pálpebra inferior, foi medida semanalmente com um *Cutometer*, um instrumento padrão para medição da viscoelasticidade e outros parâmetros biomecânicos cutâneos. Após 4 semanas de tratamento, a elasticidade da pele aumentou em 25,4% e a firmeza em 23,8%. Foi demonstrada também pelas avaliações fotográficas uma melhora nas linhas finas, linhas orbitais laterais e pálpebra inferior (figuras 6 e 7).

Figura 6. Mulher, 47 anos. Antes (A) e 4 semanas depois (B) do tratamento com ácido mandélico.



Fonte: Adaptado de Jacobs e Culbertson, 2018.

Figura 7. Melasma e lentigos em mulher de 48 anos antes e depois do uso de ácido mandélico (mancha abaixo do olho removida com nitrogênio líquido).



Fonte: Adaptado de Jacobs e Culbertson, 2018.

Em um estudo em modelo humano, realizado ao longo de 3 anos e envolvendo mais de 1100 pacientes, foi avaliado os efeitos do ácido mandélico através de acompanhamento por fotografias e avaliações globais. O ácido mandélico foi aplicado em concentrações de 2% a 1% em formulações de gel ou loção, além de serem realizados *peelings* com o ácido nas concentrações de 30% e 50%. O presente estudo mostrou resultados positivos em tratamento de acne, rugas, textura, lentigos (manchas marrons na pele que podem ser decorrentes de exposição ao sol) e melasma. Os resultados são descritos subjetivamente, e mostraram melhora notável principalmente em linhas finas, textura, e menor efeito irritante do ácido mandélico em comparação a outros AHA como o ácido glicólico. Todos os fototipos toleraram bem as formulações sem efeitos adversos como hiperpigmentação pós-inflamatória (Taylor, 1999).

5.4.3 Ácido láctico

O ácido láctico (AL) (figura 4) tem propriedades hidratantes em cosméticos de uso tópico (Camargo; Vanzim, 2011). É um pouco maior que o ácido glicólico, com peso molecular de 90,08 comparado a este outro (76,05). Seu mecanismo é similar aos outros AHAs, esfoliando o estrato córneo através de mecanismos que incluem uma sinalização que aumenta atividade de enzimas, como as peptidases semelhantes à Catepsina D (*Catepsin D-like*), que degrada desmossomos e deixa mais fraca a adesão entre as células. O ácido láctico pode inibir a tirosinase, o que reduz a síntese de melanina, além de dispersar a melanina da camada basal e aumentar a síntese de colágeno (Feng *et al.*, 2024).

Os tratamentos faciais com este ácido iniciaram desde a antiguidade. Há relatos indicando que Cleópatra realizava tratamentos para deixar a pele mais macia utilizando leite de cabra, rico em ácido láctico (Blanco-Dávila, 2000). O AL, que difere em estrutura ao ácido glicólico devido à adição de um grupo metil, pode ser produzido através da fermentação bacteriana de leite ou carboidratos e possui pH que pode variar entre 3,5 e 4. Comumente encontrado em concentrações de 5% a 10% em produtos cosméticos e até 50% em produtos para *peelings* químicos de uso profissional, sua ação antienvhecimento, assim como os demais AHA, envolve a quebra da coesão entre os corneócitos. Além disso, tem efeito hidratante que fortalece

a função de barreira da pele. É indicado para peles sensíveis e pode tratar hiperpigmentações devido ao seu potencial de inibir a tirosinase, enzima importante na síntese de melanina. O tratamento deve começar com baixas concentrações para minimizar possíveis irritações (Măgeruşan; Hancu; Rusu, 2023; Silvério; Castro; Miranda, 2013).

Temos na natureza dois isômeros desta molécula: ácido L-lático e D-lático, sendo que o isômero L possui maior eficácia. Com o objetivo de determinar os efeitos do ácido lático na síntese de ceramidas, Rawlings e colaboradores (1996) realizaram um estudo comparativo duplo-cego com os isômeros levogiro e dextrogiro do ácido lático. *In vitro*, ambos aumentaram a produção de ceramidas, entretanto o isômero L-lático aumentou em 300%, e o D-lático, em 100%. *In vivo*, houve aumento de 48% e 25%, respectivamente. Concluiu-se que o ácido L-lático em uso tópico estimula a biossíntese de ceramidas, resultando em melhor resistência contra xerose e melhora na função de barreira da pele de forma mais eficaz em comparação ao isômero D (Rawlings *et al.*, 1996).

Em 2011 foi realizado um estudo prospectivo comparativo no serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro, onde foi avaliada a eficácia do *peeling* de ácido lático a 82% no tratamento do melasma facial, condição em que há uma desordem na pigmentação da pele ocasionando manchas hiperpigmentares, sendo a radiação UV o principal fator responsável pelo desencadeamento deste quadro. Dezesseis mulheres foram tratadas com *peeling* de ácido lático a 82%, permanecendo na pele por no máximo 10 minutos. O tratamento foi dividido em 3 sessões com intervalo de 15 dias. Todas as pacientes reduziram seu valor de Masi, índice baseado no cálculo de uma avaliação subjetiva de fatores como área de envolvimento, homogeneidade e pigmentação. A média inicial do valor de Masi era 17 e após o tratamento, reduziu 64%. Pelo contexto de que o fotoenvelhecimento tem potencial de causar pigmentação da pele, os resultados deste estudo podem indicar possíveis benefícios desse ativo na melhora desses sinais (Sandin *et al.*, 2014).

Um estudo comparativo *in vivo* avaliou a eficácia entre *peeling* superficial com ácido lático a 85% e ácido glicólico a 70% no tratamento de rugas finas na região periorbital. Os participantes foram separados em três grupos, cada um com 9 participantes: o grupo controle apenas utilizando fotoprotetor, outro grupo utilizou o AL

associado a fotoprotetor, e o último, AG com fotoprotetor. Essa associação, segundo o autor, é importante para prevenir hiperpigmentação pós-inflamatória e devido ao risco de os AHAs desencadearem sensibilidade da pele à luz ultravioleta. As aplicações eram feitas mensalmente por médica dermatologista. Ao longo de três meses, foi feito monitoramento por microscopia CCD e análise planimétrica. Os resultados indicaram que no grupo controle não houve melhora. Já nos grupos que utilizaram os ativos, tanto o ácido láctico quanto o glicólico, foram eficazes na redução das rugas finas, com respostas visíveis a partir da segunda aplicação para o ácido láctico e já após a primeira aplicação para o ácido glicólico em determinadas áreas (Prestes; Oliveira; Leonardi, 2013).

Um estudo demonstrou efeitos epidérmicos e dérmicos do ácido láctico tópico, realizado com pacientes de 35 a 50 anos e sem histórico de sensibilidade. Neste estudo, 10 pessoas utilizaram o Ácido Láctico na concentração de 5%, enquanto 14 fizeram uso do AL a 12%. Todos os indivíduos avaliados após 4, 8, 12 e 16 semanas de tratamento. A cada avaliação foi observado que o aspecto em geral da pele parecia mais firme e com maior espessura de epiderme. Clinicamente, foi observada uma melhora significativa na hidratação, maciez e textura em pacientes que utilizaram ambas as concentrações do ativo. Os pacientes que utilizaram a concentração 12% tiveram mais reações de irritação, entretanto, foi possível observar melhoras na derme, como firmeza integral da pele e aumento na espessura da derme, o que não ocorreu no grupo onde foi utilizado AL na concentração 5%, onde os efeitos foram apenas na epiderme, sendo mais superficiais (Smith, 1996).

Ainda sobre o estudo de Smith, foi observado que, após 4 semanas de tratamento, ambos os produtos com 5% e 12% de ácido láctico resultaram em melhora na aparência de rugas e linhas de expressão para 18% e 22% dos pacientes, respectivamente. O mecanismo, descrito pelos autores, é de redução da adesão celular na epiderme, principalmente na superfície (estrato córneo), deste modo, ocorre remoção de células mais antigas, com substituição por células mais jovens subjacentes. Essa substituição de células, ou regeneração celular, resulta em uma pele com as melhorias estéticas detalhadas no estudo, possibilitando uma aparência mais jovem da pele (Smith, 1996).

5.5 SEGURANÇA DE USO DOS AHA

Um fator muito relevante na utilização de qualquer ativo tópico é a segurança, principalmente quando se trata de produtos ácidos. Portanto, para garantir um uso seguro dos produtos contendo AHA é necessário ter estabelecida uma legislação que garanta a qualidade desde a fabricação até a utilização, tanto de produtos cosméticos de uso diário, com menor concentração de ativo, até os *peelings* mais concentrados, realizados por profissionais.

Entre os anos de 1992 e 2004, a FDA (Food and Drug Administration) recebeu mais de 100 reclamações de pessoas que fizeram uso de produtos com AHAs relatando efeitos adversos como aumento de queimaduras solares, coceira, dermatite de contato, inchaço e vermelhidão da pele. Em resposta aos relatos de caso, o FDA estabeleceu normas quanto às concentrações destes ativos em produtos para uso dermatológico para garantir sua segurança (ESTADOS UNIDOS, 2022).

Em 2005, a FDA emitiu um guia com fins informativos tanto para os fabricantes, para a rotulagem correta dos produtos com AHAs, quanto para os consumidores, acerca do aumento da sensibilidade da pele ao sol com o uso destes produtos. Os rótulos devem ter o aviso de “Alerta de Queimadura Solar”, informando ao consumidor que ele deve se proteger do sol e utilizar fotoprotetor enquanto utiliza e por mais uma semana depois. A FDA também incluiu a recomendação da frase “Este produto contém um alfa-hidroxiácido (AHA)” nos rótulos (ESTADOS UNIDOS, 2005).

No Brasil há uma norma responsável por estabelecer Boas Práticas de Cosmetovigilância para empresas de cosméticos, a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 894 de 27/08/2024, com foco no monitoramento e segurança pós-comercialização dos produtos. A regulamentação define as obrigações das empresas, incluindo a implementação de sistemas de vigilância que garantam a coleta e análise de dados sobre eventos adversos e a notificação de casos graves à Anvisa (BRASIL, 2024).

No contexto de definições na legislação cosmética, produtos Grau 1 possuem “[...] propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso [...]”. Já os produtos de Grau 2 “[...] possuem indicações

específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso [...]” (BRASIL, 2024).

Para uma utilização segura dos AHA, a CATEC (Câmara Técnica de Cosméticos) recomenda que a concentração máxima em produtos cosméticos dos AHAs, e seus derivados, seja de até 10% e que tenha um pH igual ou maior que 3,5. Se o pH for maior de 5,0 o produto é categorizado como um produto cosmético Grau 1, e mais ácido, entre 3,5 e 5, Grau 2 (BRASIL, 2006).

A efetividade da ação dos tratamentos cosméticos com AHA tem grande influência do seu pH. Ele deve estar ácido para promover seus efeitos esfoliativos e de regeneração celular. Entretanto, produtos tópicos com pH baixo costumam estar relacionados com irritações cutâneas. Por outro lado, os cosméticos contendo AHA com um pH mais alto não terão a atividade desejada, dessa forma é necessário um equilíbrio para prevenir irritações, mas sem prejudicar a ação do produto, ou seja, manter a eficácia do produto sem comprometer a segurança do usuário. Portanto, um pH em torno de 3,8 seria o recomendado para atingir o resultado sem efeitos irritantes significativos (BRASIL, 2006 *apud* Rubin, 1996).

Segundo o CIR (*Cosmetic Ingredient Review*), os produtos com AHA são seguros para os consumidores utilizarem se estiverem em uma concentração de no máximo 10%, pH final de 3,5 ou maior, assim como consta na legislação brasileira, além disso, é obrigatório que tenha embalagem com informativos sobre a sensibilidade ao sol causada pelo produto com este ingrediente ou que a formulação proteja a pele do aumento da sensibilidade ao sol causada pelo produto (ESTADOS UNIDOS, 2022).

O Programa Nacional de Toxicologia do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos publicou, em 2007, um estudo sobre fotocarcinogênese dos ácidos glicólico e salicílicos quando aplicados topicamente em indivíduos expostos à luz artificial. O estudo avaliou a aplicação tópica desses ativos no aumento da incidência de câncer de pele por exposição solar simulada (SSL). Os resultados mostraram que o ácido glicólico não aumentou a incidência de fotocarcinogenicidade e que o ácido salicílico tem um certo efeito protetivo em intensidades mais baixas dessa luz. Maiores intensidades da SSL estiveram relacionadas com maior incidência de câncer de pele em camundongos não expostos aos cremes aplicados topicamente (ESTADOS UNIDOS, 2007).

Krstonosic e Cirin (2022), utilizaram uma relevante plataforma de comércio digital para, utilizando o termo de pesquisa “*AHA anti-aging*”, analisar as informações dispostas nas páginas dos 50 primeiros produtos encontrados. Foi observado que a maioria das formulações cosméticas continham o ácido glicólico como ativo, contendo concentrações que variavam amplamente, entre 2,5 e 70%, sendo que em 31 dos 50 produtos, as concentrações eram superiores a 10%, valor determinado pelo CIR como seguro. Apenas 16 dos 50 produtos analisados continham o alerta sobre risco de queimaduras solares, um aviso obrigatório nos rótulos de produtos contendo AHA, segundo o FDA (ESTADOS UNIDOS, 2005).

Tendo em vista o contexto de segurança da utilização de ativos antienvhecimento no Brasil, a Resolução nº 2.384/2024 proibiu o uso e a comercialização do fenol, molécula também utilizada topicamente como esfoliante. O fenol é um agente de *peeling* profundo que pode induzir queimaduras químicas na pele, que após cicatrização resulta em rejuvenescimento tecidual por reposição da camada por células mais novas. Entretanto, o procedimento com esta molécula pode ocasionar efeitos adversos graves como toxicidade ao miocárdio, além de infecções por microrganismos devido redução do efeito barreira da pele. Os AHA, por sua vez, apresentam um perfil de segurança mais favorável, posicionando-se como uma alternativa potencialmente mais segura para tratamentos de renovação celular. Em relação a outros ativos que promovem *peeling* profundo e necrose tecidual, os AHAs se caracterizam por agirem de forma mais superficial, agindo predominantemente na epiderme, e por isso a segurança de seu uso é consideravelmente maior (BRASIL, 2024; Velasco *et al.*, 2004).

Lai e colaboradores (2011) avaliaram os efeitos fototóxicos sinérgicos do ácido glicólico *in vitro*, em uma linhagem de queratinócitos humanos (HaCaT). Neste estudo, foi utilizado microscópio de contraste de fase e citometria de fluxo. Os resultados mostraram que a radiação UVB e o AG tanto sozinhos quanto em conjunto, inibiram a proliferação celular de forma dose-dependente, tendo efeito apoptótico por meio de múltiplas vias e gerando aumento do dano oxidativo da radiação, podendo indicar que o uso do AG juntamente com exposição ao sol pode agravar os efeitos fototóxicos dos raios UVB e induzir apoptose dos queratinócitos. Claerhout e colaboradores (2006) sugerem que este é um mecanismo de proteção

anticarcinogênica, prevenindo transformações malignas que possam ocorrer nessas células (Claerhout *et al.*, 2006; Lai *et al.*, 2011).

Com um objetivo semelhante, outro estudo foi desenvolvido, porém *in vivo*, para determinar se o tratamento com AG a curto prazo pode aumentar os efeitos dos danos UV. Foi utilizado AG com pH 3,5 na concentração 10% diariamente em 29 indivíduos, posteriormente divididos em 2 grupos, um com 13 participantes, nos quais foi avaliado os dímeros de ciclobutilpirimidina (CPDs) no DNA, e outro com 16 participantes, onde nesses foram enumeradas as células de queimadura solar (SBCs) e dose mínima de eritema (MED). Após cerca de 4 semanas, a sensibilidade dos indivíduos à luz UV foi aumentada, devido ao aumento das células BSCs e diminuição da MED. No outro grupo, foi observado aumento de 8% na formação de CPD, mas sem significância estatística. Foi feita uma nova avaliação após 1 semana de interrupção do tratamento, a qual revelou que houve normalização dos fatores alterados. Com esses resultados, podemos concluir que a aplicação de AG a curto prazo sensibiliza a pele em relação aos efeitos danosos da luz solar, entretanto, após descontinuar o tratamento, a fotossensibilidade retorna à normalidade após uma semana. Isso nos mostra a importância da utilização de fotoprotetores durante o tratamento com este ácido na prevenção de fotodanos (Kaidbey *et al.*, 2003).

Dr. Albert Kligman, um dos pioneiros no estudo dos cosmecêuticos e quem popularizou este termo (produtos cosméticos com suposta ação terapêutica/farmacológica), formulou três perguntas que devem ser consideradas ao analisar a eficácia de cosméticos, incluindo aqueles com AHAs: Penetração do Ingrediente Ativo: se é capaz de penetrar adequadamente na pele para proporcionar os efeitos desejados. Mecanismo Bioquímico: se o ativo é reconhecido por seu mecanismo bioquímico específico em células ou tecidos da pele humana. Evidências Clínicas: se existem estudos clínicos os quais suportam as alegações de eficácia dos produtos que contêm AHAs (Pandey; Jatana; Sonthalia, 2019 *apud* Kligman, 2000).

Observando as perguntas determinadas por Kligman e a revisão realizada, é possível concluir que os AHA descritos neste trabalho possuem características, como tamanho de molécula e pH que favorecem a penetração na epiderme, onde terão seu maior efeito. Apesar de não possuírem uma alta lipofilicidade, característica que auxilia na penetração do ativo através dos lipídeos presentes no estrato córneo, o seu pH ácido permite, conforme muitos estudos, enfraquecer a coesão entre os

corneócitos, o que facilita a permeação do ativo neste estrato para atingir camadas adjacentes e exercer seu efeito esfoliante, com intensidade dependente da concentração e pH.

Em relação ao segundo aspecto, do mecanismo bioquímico, conforme os estudos encontrados nesta revisão, é possível concluir que o mecanismo exato dos AHA ainda não está completamente elucidado, porém, foi estabelecido por muitos autores que os AHAs melhoram as condições da pele por promover a descamação epidérmica, através de mecanismos como a quebra da ligação entre os corneócitos da pele humana, removendo camadas superficiais da epiderme, tendo ação também no estímulo da síntese de elementos como colágeno e GAGs que resultam em firmeza e elasticidade aumentadas e conseqüentemente, rejuvenescimento cutâneo.

Conforme evidências presentes na literatura, pode ser concluído que os estudos presentes sobre a eficácia dos AHA suportam as alegações em relação à sua atividade antienvhecimento. Entretanto, conforme pesquisas relacionadas à segurança, é possível observar que seu uso exige cautela em relação a efeitos irritantes e fotossensibilidade da pele, efeito adverso que favorece os danos da radiação solar nesse tecido. Devido aos estudos serem a maioria da década de 1990 e início dos anos 2000, torna-se necessário a realização de novas pesquisas atualizadas para avaliar de forma mais eficiente os exatos mecanismos bioquímicos presentes tanto nos efeitos benéficos quanto nos prejudiciais do uso desses ácidos a curto ou a longo prazo.

6 CONCLUSÃO

Com base na revisão da literatura realizada, é possível concluir que os AHA são substâncias com efeito geralmente superficial em diversas condições estéticas insatisfatórias de pele como acne, hiperpigmentação, linhas finas e textura irregular, e seu uso pode contribuir para uma melhora desses aspectos, com nível de esfoliação controlado conforme variáveis, como concentração, pH, além de associação com outros ativos.

Foi possível observar evidências de que os AHAs utilizados de forma tópica, apresentam eficácia no combate ao envelhecimento cutâneo, principalmente pela sua ação esfoliante, estimuladora da renovação celular e potencial de induzir a síntese de colágeno.

Diversos estudos destacaram benefícios significativos na melhora da textura, firmeza e diminuição de lentigos, bem como na redução de rugas e hiperpigmentações. A literatura recente sobre estes compostos é escassa e, portanto, o embasamento científico geralmente se dá por estudos mais antigos sobre o assunto.

Avaliando os resultados das pesquisas encontradas na literatura, é possível concluir que o uso por peles sensíveis de um AHA mais tolerável, de maior tamanho molecular, por penetrar menos facilmente no estrato córneo, pode ser uma vantagem para garantir a adesão ao tratamento, devido a existirem menos efeitos adversos agressivos à pele, podendo assim ser usado por mais tempo para exercer e manter seu efeito antienvhecimento. Ao utilizar um AHA de menor tamanho molecular, ocorre uma esfoliação de maior intensidade pois penetra mais facilmente na epiderme, entretanto, esta característica facilita a ocorrência de efeitos adversos como irritação.

Desta forma, o uso de AHAs não está isento de riscos. Seu uso pode causar irritação, fotossensibilidade e reações adversas como hiperpigmentação pós-inflamatória, principalmente em concentrações elevadas, em indivíduos com pele sensível ou com a função de barreira alterada. A legislação é bem estabelecida em relação às concentrações seguras, recomendações de uso e manual de boas práticas na indústria e vigilância pós-comercialização. Nesse contexto, as regulamentações são essenciais e devem ser seguidas, pois ditam os parâmetros na fabricação e comercialização desses ativos em formulações cosméticas.

É de grande importância que o desenvolvimento e a promoção dos cosméticos contendo AHA sejam fundamentados nas evidências científicas de seus efeitos tópicos como os antienvhecimento e observando os cuidados necessários, para evitar possíveis danos ao tecido cutâneo. Normas que estabelecem concentrações máximas permitidas e recomendações de uso, como a aplicação de fotoprotetor concomitante ao uso desses ácidos, são fundamentais para assegurar que os benefícios sejam alcançados minimizando os riscos para os consumidores.

Portanto, o uso de alfa-hidroxiácidos com enfoque no rejuvenescimento é uma abordagem consolidada no manejo dos sinais decorrentes do envelhecimento cutâneo. Entretanto, é necessário ampliar as pesquisas para elucidar mais detalhadamente os mecanismos moleculares de ação dos AHA de forma atualizada, para, assim, aprimorar o perfil de segurança, permitindo que seu potencial no tratamento tópico dos sinais de envelhecimento seja alcançado de maneira segura para os consumidores.

REFERÊNCIAS

BLANCO-DÁVILA, F. Beauty and the body: the origins of cosmetics. **Plastic & Reconstructive Surgery**, v. 105, n. 3, p. 1196–1204, mar. 2000.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, **Parecer Técnico nº 7, de 28 de setembro de 2001 (atualizado em 16/2/2006)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/cosmeticos/pareceres/parecer-tecnico-no-7-de-28-de-setembro-de-2001-atualizado-em-16-2-2006>>.

Acessado em: 10 de junho de 2024. *Apud* RUBIN, M.G. pH is an important element in determining the safety and efficacy of AHA's. **Cosmetic Dermatology.**, v.3, p.14-15, n.5, May 1996.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 894, de 27 de agosto de 2024**. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-894-de-27-de-agosto-de-2024-580844192>>. Acessado em: 30 de novembro de 2024.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 907, de 19 de setembro de 2024**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/setorregulado/regularizacao/cosmeticos/pareceres/parecer-tecnico-no-7-de-28-de-setembro-de-2001-atualizado-em-16-2-2006>>. Acessado em: 02 de dezembro de 2024.

BHALA, T. C.; KUMAR, V.; BHATIA, S. K. Hydroxy Acids: Production and Applications. **Advances in Industrial Biotechnology**, IK International Publishing House Pvt Ltd, n. 4, p. 56-76, jan 2014.

BOISMAL, F. *et al.* Vieillissement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes. **Med Sci (Paris)**, v. 36, n. 12, p. 1163–1172, 1 dez. 2020. DOI: <<https://doi.org/10.1051/medsci/2020232>>.

CAMARGO, C. P., VANZIN, S. B.; **Entendendo Cosmecêuticos - Diagnósticos e Tratamentos**, 2 ed. Santos, 2011.

CLAERHOUT, S. *et al.* Pathways involved in sunburn cell formation: deregulation in skin cancer. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v. 5, n. 2, p. 199–207, 2006.

CLARK, E.; SCERRI, L. Superficial and medium-depth chemical peels. **Clinics in Dermatology**, v. 26, n. 2, p. 209–218, mar. 2008.

CSEKES, E.; RAČKOVÁ, L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12641, 23 nov. 2021. DOI: <10.3390/ijms222312641>.

DENDA, S. *et al.* Glycolic acid induces keratinocyte proliferation in a skin equivalent model via TRPV1 activation. **Journal of Dermatological Science**, v. 57, n. 2, p. 108–113, fev. 2010. <DOI: 10.1016/j.jdermsci.2009.11.007>.

DITRE, C. M. *et al.* Effects of alpha-hydroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 34, n. 2 Pt 1, p. 187–195, 1 fev. 1996. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)80110-1](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)80110-1)>.

DRUGBANK, a. Mandelic acid. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB13218>>. Acessado em: 10 de junho de 2024.

DRUGBANK, b. Glycolic acid. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB03085>>. Acessado em: 10 de junho de 2024.

DRUGBANK, c. Lactic acid. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB04398>>. Acessado em: 10 jun. 2024.

EGNER, P. *et al.* Non-alcohol hand sanitiser gels with mandelic acid and essential oils. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3855, 1 jan. 2023.

ESTADOS UNIDOS, FDA - U. S. Food and Drug Administration. **Alpha Hydroxy Acids**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/alpha-hydroxy-acids>>. Acessado em: 29 de novembro de 2024.

ESTADOS UNIDOS, FDA - U. S. Food and Drug Administration. **Beta Hydroxy Acids**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/beta-hydroxy-acids>>. Acessado em: 10 de junho de 2024.

ESTADOS UNIDOS, FDA - U. S. Food and Drug Administration. **Guidance for Industry: Labeling for Cosmetics Containing Alpha Hydroxy Acids. Janeiro de 2005**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-labeling-cosmetics-containing-alpha-hydroxy-acids>>. Acessado em: 10 de junho de 2024.

FECHINE, B. R. A., TROMPIERI, N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Inter Science Place**, v. 1, n. 20, p. 106–132, 13 fev. 2012. DOI: <<http://dx.doi.org/10.6020/1679-9844/2007>>.

FENG, *et al.* Lactic acid chemical peeling in skin disorders. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. Volume 17, p. 901–909, 1 abr. 2024.

FORTES, T. M. L.; SUFFREDINI, I. B. Avaliação de pele em idoso: revisão da literatura. **J Health Sci Inst**, v. 32, n. 1, p. 94–101, 2014.

GAMA, V.; SOUZA, E. Ação dos antioxidantes no retardamento do envelhecimento cutâneo ocasionado pelos radicais livres. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 10, p. 3253–3268, 17 nov. 2023. DOI: <doi.org/10.51891/rease.v9i10.11837>.

GREEN, B. A.; YU, R. J.; VAN SCOTT, E. J. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. **Clinics in Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 495–501, 1 set. 2009.

HART, K. How far would you go for younger looking skin? **Northway Biz**, 2012. Disponível em: <https://www.northbaybiz.com/2012/02/24/ancient-inspiration-modern-thinking/>. Acessado em: 15 de outubro de 2024.

HORIKOSHI, T. *et al.* Effects of glycolic acid on desquamation-regulating proteinases in human stratum corneum. **Experimental Dermatology**, v. 14, n. 1, p. 34–40, jan. 2005. DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.00224.x>>.

HUERTAS, A. C. M. *et al.* Molecular-level insights into aging processes of skin elastin. **Biochimie**, v. 128-129, p. 163–173, set. 2016. DOI: <[10.1016/j.jdermsci.2015.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.07.016)>.

JACOBS, S.; CULBERTSON, E. Effects of topical mandelic acid treatment on facial skin viscoelasticity. **Facial Plastic Surgery**, v. 34, n. 06, p. 651–656, dez. 2018. DOI: <[10.1055/s-0038-1676048](https://doi.org/10.1055/s-0038-1676048)>.

KAIDBEY, K. *et al.* Topical glycolic acid enhances photodamage by ultraviolet light. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 19, n. 1, p. 21–27, fev. 2003

KAMIBEPPU, L. **Imunoexpressão de caderinas e integrinas no desenvolvimento do epitélio cutâneo humano.** Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5133/tde-22082011-140004/publico/LeonardoKamibeppu.pdf>>. Acessado em: 27 de novembro de 2024.

KIM, S. J. *et al.* Increased in vivo collagen synthesis and in vitro cell proliferative effect of glycolic acid. **Dermatologic Surgery**, v. 24, n. 10, p. 1054–1058, 1 out. 1998. DOI: <[10.1111/j.1524-4725.1998.tb04074.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1998.tb04074.x)>.

KRUTMANN, J. *et al.* The skin aging exposome. **Journal of Dermatological Science**, v. 85, n. 3, p. 152–161, 1 mar. 2017. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.09.015>>.

LAI, W. *et al.* Synergistic phototoxic effects of glycolic acid in a human keratinocyte cell line (HaCaT). **Journal of Dermatological Science**, v. 64, n. 3, p. 191–198, 1 dez. 2011.

LEE, C. M. Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 4, p. 527–539, 6 ago. 2016. DOI: <[10.1111/jocd.12261](https://doi.org/10.1111/jocd.12261)>.

LEWIS, W. The reign of Neostrata from AHA to JNJ, **PRIME Journal**. Disponível em: <<https://www.prime-journal.com/the-reign-of-neostrata-from-aha-to-jnj/>>. Acessado em: 07 de novembro de 2024.

MĂGERUȘAN, Ș. E.; HANCU, G.; RUSU, A. A comprehensive bibliographic review concerning the efficacy of organic acids for chemical peels treating acne vulgaris. **Molecules**, v. 28, n. 20, p. 7219–7219, 22 out. 2023. DOI: <<https://doi.org/10.3390/molecules28207219>>

MELLO, T.; ARGENTA, D. F.; CAON, T. Revisiting the effect of aging on the transport of molecules through the skin. **Pharmaceutical research**, 13 maio 2024. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11095-024-03710-5>>.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 263–269, jul. 2009.

MONTANARI, T. **Histologia: Texto, atlas e roteiro de aulas práticas**. 3a edição. Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/livrodehisto/pdfs/livrodehisto.pdf>>. Acessado em: 20 de novembro de 2024.

MORDOR INTELLIGENCE, **Análise do tamanho e participação do mercado de beleza no Brasil – Tendências e previsões de crescimento (2024 – 2029)**. Disponível em: <<https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/brazil-cosmetics-products-market-industry>>. Acessado em: 10 de junho de 2024.

NEWMAN, N. et al. Clinical improvement of photoaged skin with 50% glycolic acid A double-blind vehicle-controlled study. **Dermatologic Surgery**, v. 22, n. 5, p. 455–460, maio 1996. DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1996.tb00347.x>>.

NADIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-hidroxiácidos: aplicações estéticas e dermatológicas. **Cad Farm**, v. 15, n. 1, p. 7-14, 1999.

ORIÁ, R. B. *et al.* Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, p. 425–434, 1 ago. 2003.

PAGNANO, L. DE O. et al. Morfometria de fibroblastos e fibrócitos durante o processo cicatricial na pele de coelhos da raça Nova Zelândia Branco tratados com calêndula. **Ciência Rural**, v. 38, p. 1662–1666, 1 set. 2008.

PANDEY, A.; JATANA, G. K.; SONTHALIA, S. **Cosmeceuticals**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334943/>>. *apud* KLIGMAN, D. Cosmeceuticals. **Dermatologic Clinics**, v. 18, n. 4, p. 609–615, out. 2000.

PRESTES P. S.; OLIVEIRA, M. M.; LEONARDI, G. R. Randomized clinical efficacy of superficial peeling with 85% lactic acid versus 70% glycolic acid. **An Bras Dermatol**. 2013;88(6):900–905. DOI: <10.1590/abd1806-4841.20131888>.

PROST-SQUARCIONI, C. Histologie de la peau et des follicules pileux. **Médecine/sciences**, v. 22, n. 2, p. 131–137, fev. 2006.

RAWLINGS, A. V. *et al.* Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function. **Archives of Dermatological Research**, v. 288, n. 7, p. 383–390, jun. 1996.

ROGERS, J. *et al.* Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons. **Archives of Dermatological Research**, v. 288, n. 12, p. 765–770, nov. 1996.

SANDIN, J. *et al.* Aplicação de peeling de ácido láctico em pacientes com Melasma – Um estudo comparativo. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 6, p. 255–260, 2014.

SHARAD, J. Glycolic acid peel therapy – a current review. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 6, p. 281, nov. 2013.

SILVÉRIO, M. D. O.; CASTRO, C. F. S.; MIRANDA, A. R. Avaliação da atividade antioxidante e inibitória da tirosinase das folhas de *Dipteryx alata* Vogel (Baru). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 1, p. 59–65, 2013.

SMITH, W. P. Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, n. 3, p. 388–391, 1 set. 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Conheça a pele**. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/cuidados/conheca-a-pele/>>. Acessado em 10 de outubro de 2024.

TANG, S. C.; YANG, J. H. Dual effects of alpha-hydroxy acids on the skin. **Molecules**, v. 23, n. 4, 10 abr. 2018. DOI: <10.3390/molecules23040863>.

THE SKIN BALANCE, 2019. **AHA, BHA e PHA: quais as diferenças?** Disponível em: <https://theskinbalance.com/aha-bha-e-pha-quais-as-diferencas/>. Acessado em: 31 de outubro de 2024.

TAYLOR, M. B. Summary of mandelic acid for the improvement of skin conditions. **Cosmetic Dermatology**, p. 26-28, jun. 1999. Disponível em: <<https://nucelle.com/wp-content/uploads/2019/12/MandelicAcid-Efficacy.pdf>>. Acessado em: 10 de outubro de 2024.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Tegumento comum. In: TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. Tradução de Dilza Balteira Pereira de Campos. 14. ed. Guanabara Koogan LTDA., 2016.

TUNG, R. C. *et al.* Hydroxy Acid Based Cosmetic Procedures. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 1, n. 2, p. 81–88, mar. 2000. DOI: <10.2165/00128071-200001020-00002>.

UNA-SUS, **Anatomia e fisiologia da pele**. Disponível em: <<https://moodle.unasus.gov.br/vitrine29/mod/page/view.php?id=5061>>. Acessado em: 20 de novembro de 2024.

UNIFAL-MG. **Histologia integrativa: Universidade Federal de Alfenas**. Disponível em: <<https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>>. Acessado em: 06 de junho de 2024.

VAN SCOTT, E. J.; DITRE, C. M.; YU, R. J. Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. **Clinics in Dermatology**, v. 14, n. 2, p. 217–226, mar. 1996. DOI: <10.1016/0738-081x(95)00157-b>.

VELASCO, M. V. R. *et al.* Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, p. 91–99, 1 fev. 2004.

VORARAT, S.; AROMDEE, A; PODOKMAI, Y. Determination of alpha hydroxy acids in fruits by capillary electrophoresis. **Analytical Sciences**, v. 18, n. 8, p. 893–896, 1 ago. 2002. DOI: <10.2116/analsci.18.893>

YOUSEF, H. *et al.* **Anatomy, Skin (Integument), Epidermis**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>>. Acessado em: 26 de novembro de 2024.

ZERBINATI, N. *et al.* Investigation on the biological safety and activity of a gluconolactone-based lotion for dermocosmetic application. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 5, p. 655–655, 27 abr. 2023. DOI: <<https://doi.org/10.3390/ph16050655>>.