

CLARA EMANUELE DE MELO PRADO | ANA CELIA DE CARVALHO FERREIRA

ANA JÚLIA EREIRA DE MORAIS AGUIAR | ELIENE CARVALHO DA SILVA

JÚLIA MARQUES DE MOURA | FELLIPE JOSE GOMES QUEIROZ



Peelings Ácidos

1ª edição



2024



FANTÁSTICA

- EDITORA CIENTÍFICA -

CLARA EMANUELE DE MELO PRADO | ANA CELIA DE CARVALHO FERREIRA

ANA JÚLIA EREIRA DE MORAIS AGUIAR | ELIENE CARVALHO DA SILVA

JÚLIA MARQUES DE MOURA | FELLIPE JOSE GOMES QUEIROZ



Peelings Ácidos

1ª edição



2024



FANTÁSTICA

- EDITORA CIENTÍFICA -

Clara Emanuele De Melo Prado
Ana Celia De Carvalho Ferreira
Ana Júlia Ereira De Moraes Aguiar
Eliene Carvalho Da Silva
Júlia Marques De Moura
Fellipe Jose Gomes Queiroz

Peelings Ácidos

1ª edição

2024

FANTÁSTICA

Editora Científica

FANTÁSTICA
Editora Científica

Peelings Ácidos

1ª edição

2024

Editora chefe

Prof^a Esp. Jéssica M. R. Xavier

Assistente editorial

Mauro Anastácio Mendes

Projeto gráfico

Fellipe José Gomes Queiroz

Imagens da capa

DALL-E

IA Meta

Edição de arte

Fellipe José Gomes Queiroz

2024 by Fantástica Editora Científica

Copyright © Fantástica Editora Científica

Copyright do texto © 2024 O autor

Copyright da edição © 2024 Fantástica

Editora Científica

Direitos para esta edição cedidos à Fantástica

Editora Científica pelo autor.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).



PEELINGS QUÍMICOS

Diagramação: Fellipe José Gomes Queiroz
Correção: Sandra Maria Almeida dos Santos
Indexação: Jéssica Magalhães Ribeiro Xavier
Revisão: Os autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Melo Prado, Clara Emanuele de

Peelings Químicos / Clara Emanuele de Melo Prado, Ana Celia de Carvalho Ferreira, Ana Júlia Ereira de Moraes Aguiar, Eliene Carvalho da Silva, Júlia Marques de Moura, Fellipe Jose Gomes Queiroz. – 1ª ed. – Brasília, DF: FANTÁSTICA Editora Científica, 2024.

50 p.

Formato: PDF

ISBN 978-65-982183-2-4

1. Dermatologia.
2. Estética.
3. Clareamento.
4. Pele.
 - I. Ferreira, Ana Celia de Carvalho.
 - II. Aguiar, Ana Júlia Ereira de Moraes.
 - III. Silva, Eliene Carvalho da.
 - IV. Moura, Júlia Marques de.
 - V. Queiroz, Fellipe Jose Gomes.
 - VI. Título.

CDD 610



RESUMO

Introdução: O uso de peelings ácidos está entre um dos principais tipos de tratamentos para manchas da pele devido a diversidade de substâncias e relativa segurança documentada na literatura. **Objetivos:** Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca dos tipos de ácidos usados como peelings, bem como as características, informações de eficácia e segurança dessas substâncias. **Metodologia:** Foi conduzida uma revisão de literatura de artigos, dissertações e teses disponíveis nas principais bases de dados de literatura científica, como Google Acadêmico, SciELO, PubMed, LILACS, dentre outros. **Resultados:** A pesquisa resultou em literaturas atuais que trazem explicações detalhadas sobre a fisiopatologia da hiperpigmentação, agentes despigmentantes, mecanismo de ação e características químicas dos alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos e polihidroxiácidos. **Conclusão:** O uso de peelings ácidos no clareamento de pele é bem documentado na literatura. Entretanto, cada um desses ácidos apresenta características específicas e efeitos diversos de acordo com cada fototipo de pele. É importante sempre levar em consideração como é o comportamento dos diferentes tipos de ácido em relação a cada fototipo de pele afim de se evitar intercorrências como hiperpigmentação, reações alérgicas ou queimaduras químicas.

Palavras-chave: Hiperpigmentação; Peeling Químico; Agentes Ceratolíticos

ABSTRACT

Introduction: The use of acid peels is one of the main types of treatments for skin blemishes due to the diversity of substances and relative safety documented in the literature. **Objectives:** In this context, the objective of this work was to carry out a bibliographical survey on the types of acids used as peelings, as well as the characteristics, efficacy and safety information of these substances. **Methodology:** A literature review of articles, dissertations and theses available in the main scientific literature databases, such as Google Academico, SciELO, PubMed, LILACS, among others, was conducted. **Results:** The research resulted in current literature that provides detailed explanations about the pathophysiology of hyperpigmentation, depigmenting agents, mechanism of action and chemical characteristics of alpha-hydroxy acids, beta-hydroxy acids and polyhydroxy acids. **Conclusion:** The use of acid peels for skin whitening is well documented in the literature. However, each of these acids has specific characteristics and different effects according to each skin phototype. It is important to always take into account how the different types of acid behave in relation to each skin phototype in order to avoid complications such as hyperpigmentation, allergic reactions or chemical burns.

Keywords: Hyperpigmentation; Chemical Peeling; Keratolytic Agents

INTRODUÇÃO

A hiperpigmentação da pele é uma condição dermatológica comum em que a cor da pele geralmente fica mais escura. Estas alterações na coloração da pele podem ser resultado de vários fatores internos e externos, incluindo alterações hormonais, inflamação, lesões, acne, eczema, certos medicamentos, exposição aos raios UV etc. A pigmentação e a coloração da pele são governadas pelos processos biológicos que envolvem a produção de melanina, produzida pelos melanócitos em várias camadas da pele. Assim, alterações na produção de melanócitos ou na distribuição de melanina resultam em distúrbios de hiperpigmentação da pele (Nautiyal; Wairkar, 2021; Rathee et al., 2021; Thawabteh et al., 2023).

Vários distúrbios de hiperpigmentação comumente observados incluem melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória, efélides, lentigos e muitos mais (Nautiyal; Wairkar, 2021). Melasma refere-se a uma condição cutânea de hipermelanose adquirida, na qual manchas irregulares de lesões marrom-claras a marrom-escuras ou marrom-acinzentadas aparecem nas partes da pele expostas ao sol. Geralmente afeta as regiões da face e pescoço e é observada predominantemente em mulheres (Nautiyal; Wairkar, 2021; González-Molina; Martí-Pineda; González, 2022; McKesey; Tovar-Garza; Pandya, 2020; Spierings, 2020; Neagu et al., 2022).

A hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) refere-se a outra condição de hipermelanose da pele na qual manchas escuras se desenvolvem após lesões ou inflamações sucessivas da pele (Nautiyal; Wairkar, 2021; Kaufman et al., 2018; Markiewicz et al., 2022). Lentigos solares são máculas e manchas hiperpigmentadas irregulares, com superfície lisa e bordas claras. São comumente referidas como “manchas cinis”, “manchas solares” ou “melanose solar”. O tamanho dos lentigos solares não deve exceder 1 cm, variando de 1 milímetro a 5 milímetros (Praetorius; Sturm; Steingrimsson, 2014; Szymańczyk et al., 2021).

Outro distúrbio comum, Efélides ou Sardas, são manchas escurecidas, avermelhadas a marrons claras, com bordas irregulares, mas distintas que normalmente se desenvolvem nas áreas facial, pescoço e braços. Desenvolvem-se durante a fase infantil e são mais prevalentes em indivíduos de pele mais clara.

Também estão relacionadas à exposição solar, aparecendo em regiões da pele expostas cronicamente à luz (Praetorius; Sturm; Steingrimsson, 2014).

A hiperpigmentação não é considerada um distúrbio prejudicial ou letal; no entanto, pode afetar a qualidade de vida dos pacientes, afetando sua saúde emocional e psicológica. Várias opções de tratamento estão disponíveis para hiperpigmentação. Esses agentes são aplicados principalmente por via tópica na forma de cremes, géis ou pomadas. No entanto, esses tratamentos tópicos podem apresentar vários efeitos adversos, como ressecamento da pele, irritação, descamação ou hipopigmentação. A duração prolongada do tratamento, variando de vários meses a anos, pode levar à baixa adesão e à satisfação do paciente. O desafio de uma terapia eficaz para tratar a hiperpigmentação permanece atual, o que coloca ênfase na necessidade de novas opções de tratamento (Nautiyal; Wairkar, 2021). Este livro centra-se, portanto, nos alvos terapêuticos, bem como nas várias terapias convencionais, novas e emergentes que estão a ser utilizadas para um tratamento mais eficaz da hiperpigmentação.

METODOLOGIA

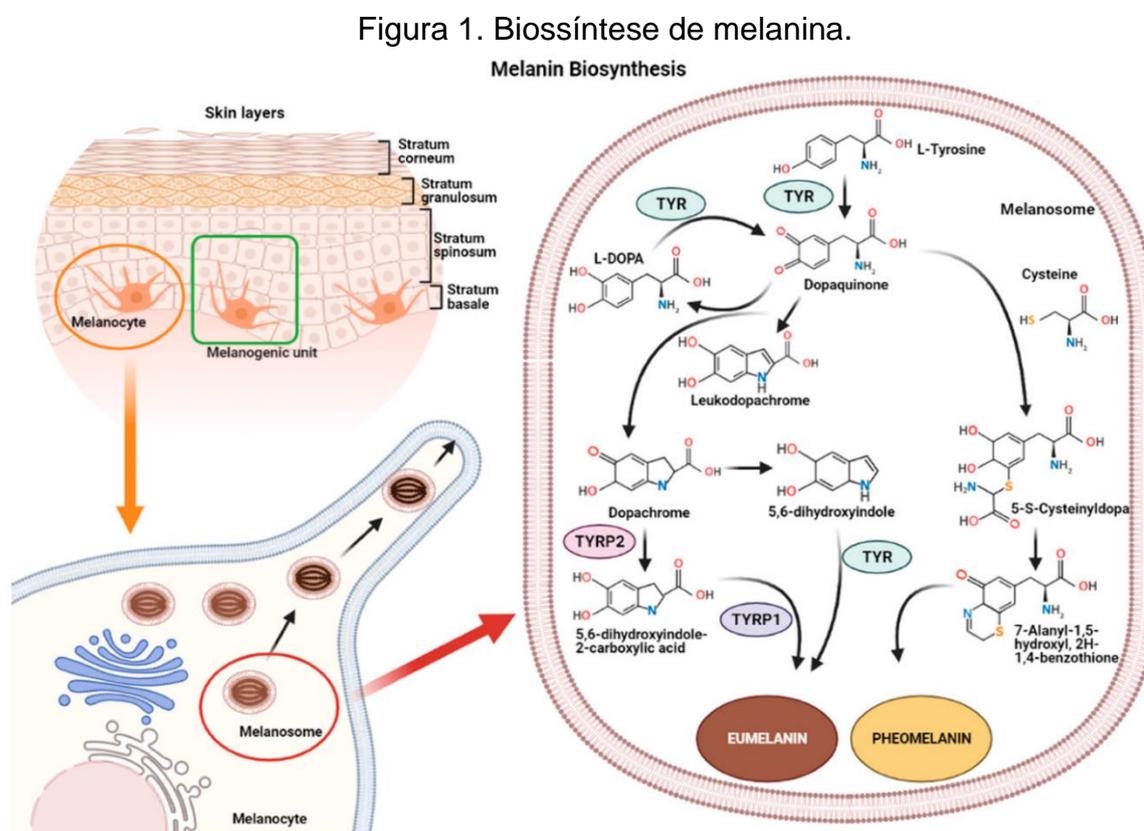
Foi conduzida uma revisão de literatura de artigos, dissertações e teses disponíveis nas principais bases de dados de literatura científica, como Google Acadêmico, SciELO, PubMed, LILACS, dentre outros. Como critérios de inclusão, foram consideradas preferencialmente publicações dos últimos 5 anos. Entretanto, publicações mais antigas foram consideradas quando se tratava de informações clássicas ou de publicações originais específicas. Como critérios de exclusão, foram desconsideradas as publicações antigas ou com informações discordantes com a literatura atual. Foram desconsideradas, ainda, as literaturas que não atendiam aos mecanismos de busca.

Inicialmente, foram selecionados os seguintes descritores de pesquisa no Google Acadêmico: “acid peeling treatment”; “treatment hyperpigmented skin”; “depigmenting agentes”; “depigmenting agents skin bleaching”; “skin Lightening Agents”; “skin bleaching”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da hiperpigmentação

A pigmentação da pele, ou seja, a cor da pele, é determinada pela quantidade de melanina gerada pelos melanócitos. Os dois principais tipos de melanina, eumelanina e feomelanina, são produzidos pelos melanócitos na camada epidérmica da pele. A feomelanina causa tons de pele mais claros, enquanto a eumelanina é responsável por tons de pele mais escuros (Thawabteh et al., 2023; Del Bino; Duval; Bernerd, 2018; Martin et al., 2017; Nautiyal; Wairkar, 2021).



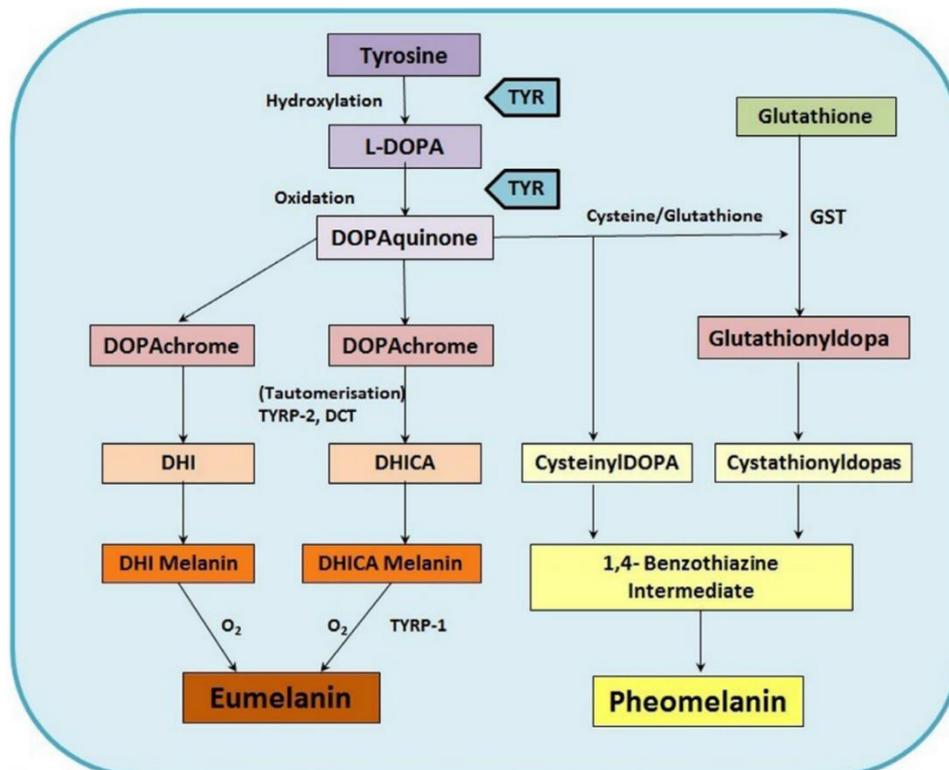
Fonte: Hushcha et al., 2021.

A pele é protegida das queimaduras solares pelo pigmento marrom escuro eumelanina (Figura 1), que absorve os raios UV do sol. Tons de pele mais escuros estão associados a níveis mais elevados de eumelanina, enquanto tons de pele mais claros estão associados a níveis mais baixos. A capacidade da eumelanina de prevenir o câncer de pele é um dos seus benefícios adicionais. Estudos demonstraram que pessoas com níveis mais elevados de eumelanina tinham menor probabilidade

de desenvolver câncer de pele do que pessoas com níveis mais baixos. Ao absorver o calor solar e manter o corpo fresco, a eumelanina também ajuda a regular a temperatura corporal (Thawabteh et al., 2023; Nasti; Timares, 2015; Solano, 2020; Nautiyal; Wairkar, 2021).

Os melanócitos responsáveis pela cor da pele são produzidos embrionariamente a partir de células da crista neural. São células produtoras de melanossomas presentes na camada basal na junção dérmica e epidérmica (Duval et al., 2014). Os melanossomas são organelas intracelulares semelhantes aos lisossomas que hospedam a produção e o armazenamento de pigmentos da pele como a melanina. Esses pigmentos são posteriormente distribuídos para os queratinócitos vizinhos, dando cor à pele (Yamaguchi; Hearing, 2009). O aminoácido L-Tirosina atua como precursor da biossíntese da melanina e produz melanina através de várias reações enzimáticas espontâneas, também conhecidas como via Raper Mason, conforme descrito na Figura 2.

Figura 2. A via da melanogênese.



[TYR: Tyrosinase; LDopa: Levo Dopa; TYRP-1: Tyrosinase related protein-1; TYRP-2: Tyrosinase related protein-2; DHICA: 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid; DHI: 5,6-dihydroxyindole; GST: Glutathione-S-transferase; DCT: DOPAchrome tautomerase]

Fonte: Nautiyal; Wairkar, 2021.

A via da melanogênese ocorre dentro de um melanossoma levando à produção de eumelanina (marrom-preto; pigmento castanho) e/ou feomelanina (amarelo-vermelha). A L-Tirosina aumenta a produção de melanossomas e o L-Dopacromo aumenta a atividade da tirosinase. Assim, a regulação dos níveis de L-Tirosina e L-DOPA desempenha um papel importante na homeostase dos sistemas melanogênicos (Yamaguchi & Hearing, 2009). A tirosinase, uma glicoproteína (60–70 kDa), contém cobre e atua como enzima limitante da via de biossíntese da melanina e, portanto, considerada um alvo potencial para diversos agentes terapêuticos. As enzimas tirosinase, TYRP-1 e TYRP-2, envolvidas na melanogênese, são reguladas pelo fator mestre de transcrição conhecido como fator de transcrição da microftalmia (MITF). O hormônio estimulador de α -melanócitos (α -MSH) e o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estão presentes na epiderme e na derme e atuam como importantes reguladores da via da melanogênese. Os melanossomas sofrem degradação de forma diferente em diversos tipos de pele durante o processo de diferenciação dos queratinócitos. Eles atingem intactas as camadas mais externas da epiderme intactas, como visto na pele mais escura, ou formam pó de melanina, como nos tipos de pele mais claros. As grandes variações na cor da pele e na tez observadas nos seres humanos são, portanto, resultado destes processos complexos (D'Mello et al., 2016).

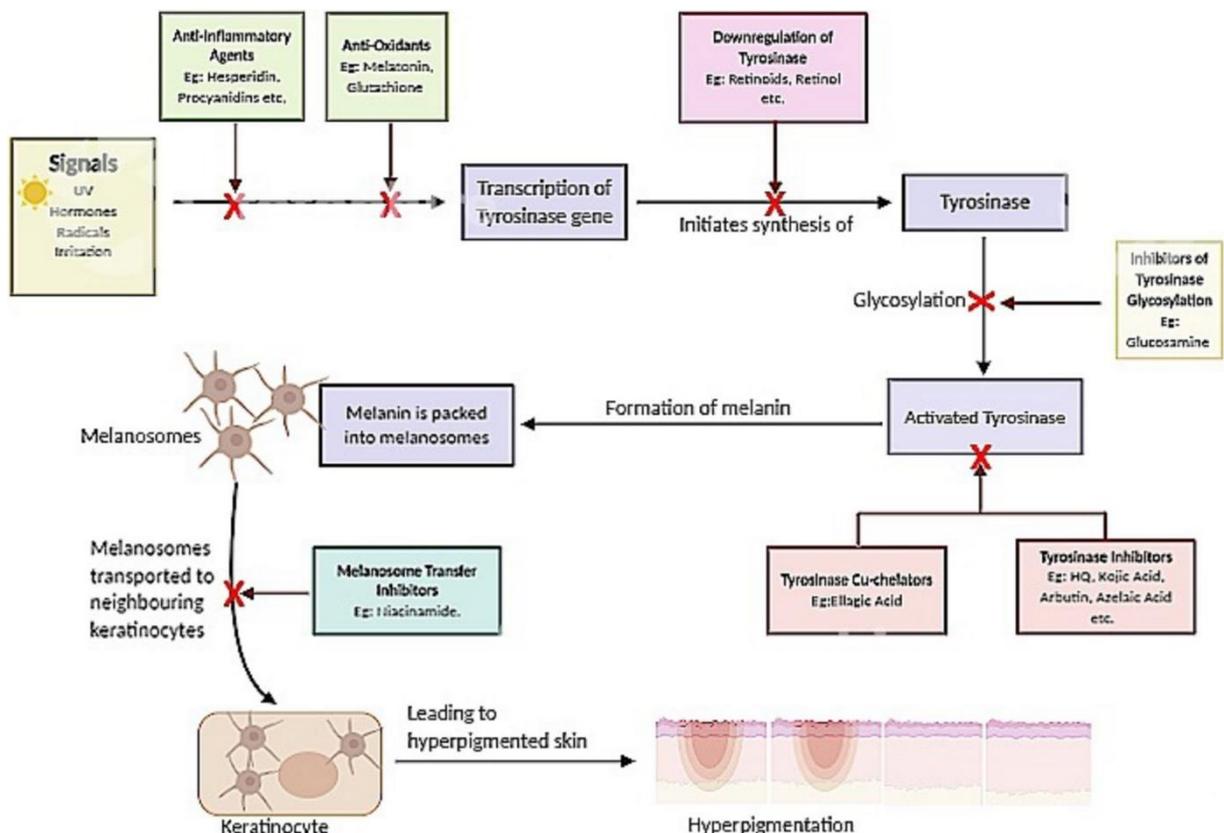
Vários fatores, intrínsecos ou extrínsecos, podem ser responsáveis por perturbar o processo normal de melanogênese e resultar em muitos distúrbios de hiperpigmentação. Sinais e fatores como UV, cAMP e IL1 podem aumentar e regular os peptídeos pró-opiomelanocortina (POMC), que atuam como precursores do alfa-MSH (Duval et al., 2014). Após a exposição aos raios UV, os melanossomas são distribuídos para os queratinócitos circundantes e para a epiderme superior para fotoproteção do DNA. Causa a apoptose de queratinócitos contendo melanina na epiderme superior para prevenir o crescimento celular com danos não reparados no DNA. Os queratinócitos liberam ainda vários fatores de crescimento, como alfa-MSH, endotelina-1 (ET-1), e auxiliam na hiperpigmentação induzida por UV (Eichner et al., 2014; Yamaguchi & Hearing, 2009). Vários fatores intrínsecos envolvidos na hiperpigmentação incluem sinais de fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos, vários hormônios, células inflamatórias e sistema nervoso. Essas células podem liberar ET-1 e NO (óxido nítrico) que potencializam a melanogênese (Yamaguchi & Hearing, 2009). A inflamação provoca um aumento na liberação de mediadores

químicos relacionados ao araquidonato, como PGs (PGE2, PGF2a), leucotrienos (LTC4, LTD4) e tromboxanos, que são conhecidos por aumentar a atividade da tirosinase. Além disso, descobriu-se que os receptores muscarínicos e de estrogênio alfa e beta estão envolvidos na produção de adenil ciclase e AMPc. Os níveis elevados de estrogênio na gravidez podem, portanto, contribuir para distúrbios de hiperpigmentação, como melasma e hiperpigmentação areolar (Eichner et al., 2014).

TRATAMENTOS ATUAIS PARA HIPERPIGMENTAÇÃO

Os alvos potenciais para os agentes de controle de despigmentação e hiperpigmentação incluem vários antagonistas de receptores celulares, inibidores da estimulação dos melanócitos, inibidores da enzima tirosinase, inibidores da transferência de melanosomas e degradadores da melanina formada nos queratinócitos, conforme descrito na Figura 3.

Figura 3. Processo de hiperpigmentação, potenciais alvos e agentes para controle da hiperpigmentação



Fonte: Nautiyal; Wairkar, 2021.

A abordagem amplamente direcionada inclui a inibição da tirosinase, enzima limitante da velocidade mais importante da via da melanogênese.

Tratamentos tópicos

Os agentes tópicos são amplamente utilizados para o tratamento ou manejo da hiperpigmentação cutânea específica do local e foram formulados em formas farmacêuticas tópicas, como cremes e géis. A via de síntese da melanina é um processo complexo e de várias etapas; portanto, vários agentes tópicos podem ser empregados em conjunto para atuar em diferentes etapas da via, sugerindo uma justificativa para combinações de agentes tópicos para efeitos sinérgicos, ou podem, às vezes, aliviar os efeitos colaterais indesejáveis do outro (Nautiyal; Wairkar, 2021). Assim, diversas combinações tópicas foram estudadas e até comercializadas por diversas empresas farmacêuticas. Vários estudos clínicos realizados com esses agentes tópicos para elucidar sua eficácia foram descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos clínicos sobre agentes tópicos para hiperpigmentação

Topical agent	Study group	Study type	Outcome/s	References
Hydroquinone (4%)	30 melasma patients with skin types III-V	A double-blind, randomized, prospective study	Improvement in hyperpigmentation in 76.9% patients treated with 4% topical hydroquinone as compared to placebo, adverse effects such as itching and eruptions reported in 25% of patients	(Haddad et al., 2003)
Arbutin (3%)	50 Caucasian and dark-skinned patients with solar lentigines	A paired comparison, vehicle-controlled, double-blind study	Effective in treating solar lentigines in patients with lighter skin but failed to show therapeutic response in darker-skinned individuals	(Boissy et al., 2005)
Tretinoin (0.1%)	40 Caucasian patients	A randomized, double-blind, vehicle-controlled study	More effective against photoaging-related hyperpigmentation in dark-skinned patients as compared to vehicle but reported retinoid dermatitis as a side effect	(Weiss et al., 1988)
Azelaic Acid (20%)	155 patients of Indo-Malay and Hispanic origin	A randomized double-blind study	20% azelaic acid cream found to be more effective than 2% hydroquinone cream against hyperpigmentation	(Verallo-Rowell et al., 1989)
Azelaic Acid (20%)	329 female patients	A randomized double-blind study	20% azelaic acid cream found to be equally effective as 4% hydroquinone cream against hyperpigmentation	(Baliña & Graupe, 1991)
Niacinamide (5%)	18 Japanese women with multiple types of brown pigmentation	A randomized split-face double-blind paired design study	Significant decrease in facial hyperpigmentation spots in the patients as compared to vehicle	(Hakozaki et al., 2002)
Fluocinolone acetonide (0.01%), Hydroquinone (4%), Tretinoin (0.05%)	228 patients with facial melasma	A long-term, multicenter, open-label, 12-month study	Melasma either completely or mostly cleared in more than 90% patients, no notable safety concerns	(Torok et al., 2005)

Fonte: Nautiyal; Wairkar, 2021.

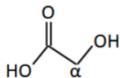
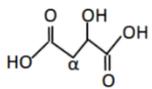
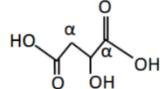
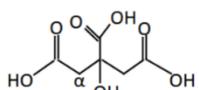
Peelings Químicos

Os peelings químicos são uma opção predominante para vários distúrbios de hiperpigmentação, atrás apenas dos tópicos. Os peelings químicos atuam causando descamação e removendo as camadas superficiais do estrato córneo. Eles melhoram ainda mais a penetração se e quando usados em combinação com outros agentes tópicos. Embora os peelings sejam eficazes em vários distúrbios de hiperpigmentação, suas altas concentrações e os efeitos colaterais relacionados são frequentemente preocupantes.

Alfa-hidroxiácidos (AHA)

As estruturas dos AHAs comumente usados em dermatologia, incluindo ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico e ácido cítrico (Figura 4). AHAs são ácidos orgânicos fracos com um ou mais grupos hidroxila ligados ao carbono alfa, indicando α . O ácido málico e o ácido cítrico contêm um grupo hidroxila na posição α para um grupo carboxila e na posição β para o outro grupo carboxila. O ácido tartárico é um ácido dicarboxílico com dois grupos hidroxila na posição alfa do ácido. O ácido málico e o ácido cítrico também são representantes proeminentes nos ácidos alfa-hidroxi e beta-hidroxi.

Figura 4. Estruturas químicas dos AHA.

AHAs		structure	Molecular weight
Glycolic acid	$C_2H_4O_3$		72
Lactic acid	$C_3H_6O_3$		90
Malic acid	$C_4H_6O_5$		134
Tartaric acid	$C_4H_6O_6$		150
Citric acid	$C_6H_8O_7$		192

Fonte: Nautiyal; Wairkar, 2021

O ácido glicólico é um alfa-hidroxiácido cristalino branco extraído da cana-de-açúcar (Nautiyal; Wairkar, 2021; Van Scott et al., 1996). O efeito do ácido glicólico depende da concentração. Atua causando descamação dos queratinócitos em concentrações mais baixas e produzindo epidermólise em concentrações mais altas (Nautiyal; Wairkar, 2021).

Os alfa-hidroxiácidos (AHAs) incluem ácido glicólico (GA), ácido cítrico (CA), ácido málico (MA), ácido tartárico (TA) e ácido láctico (LA), todos ácidos orgânicos de ocorrência natural presentes em muitos alimentos e açúcares do leite (Andersen, 1998) Estruturalmente, os AHAs são ácidos orgânicos fracos com um ou mais grupos hidroxila ligados ao carbono alfa, que é o primeiro carbono após o grupo ácido (Figura 4).

Em 1974, Van Scott e Yu indicaram que os AHAs poderiam ter efeitos profundos nos distúrbios relacionados à queratinização. Os AHAs podem ser usados para descascar facilmente todos os tipos de pele com risco mínimo. Os AHAs diminuem a coesão dos corneócitos imediatamente acima da camada granular, descolando e descamando o estrato córneo (Moy; Murad; Moy, 1993). Assim, os peelings de AHA são populares na prática dermatológica há muitos anos. Os AHAs são geralmente aplicados na forma de peelings superficiais e de média profundidade, como aqueles usados para tratar acne, cicatrizes, melasma, hiperpigmentação, aspereza, manchas senis e seborreia (Sharad, 2013). Os AHAs podem melhorar a pele enrugada, aumentando a síntese de glicosaminoglicanos e espessando a pele (Ditre *et al.*, 1996). Devido a esses fatores, os AHAs são um tratamento amplamente utilizado e popular. Relatórios demonstraram que os AHAs podem prevenir o desenvolvimento de tumores de pele induzidos por ultravioleta (UV) (National Toxicology Program, 2007), e muitos dermatologistas sugeriram que os AHAs também podem desempenhar outras funções, como atividade antioxidante (Morreale; Livrea, 1997). No entanto, outros estudiosos têm opiniões opostas e publicaram estudos que refutam estas afirmações; estudos indicaram que a aplicação tópica de AHAs pode aumentar a fotossensibilidade da pele à irradiação UVB quando combinada com a exposição à luz solar, e os AHAs também induziram pigmentação irregular da pele (Andersen, 1998; Kaidbey *et al.*, 2003).

A questão de saber se os AHAs são amigos ou inimigos da pele permanece. A influência dos AHAs na fototoxicidade e na fotoproteção é incerta. Os dados não clínicos disponíveis divulgados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA

não levantam sérias preocupações de segurança em relação ao GA usado topicamente em baixas concentrações. No entanto, é necessária cautela em relação às reações adversas aos produtos AHA, que podem incluir vermelhidão, inchaço, queimação e prurido. Notavelmente, os fatores que influenciam a segurança e a eficácia dos produtos AHA incluem concentração, pH, tempo de exposição e quantidade de ácido livre presente.

Papel dos AHAs nas respostas biológicas das células da pele

A eficácia dos AHAs

Os AHAs são encontrados em toda a natureza na cana-de-açúcar (ácido glicólico), no leite azedo (ácido láctico) e nas frutas (ácido cítrico e ácido málico). Os AHAs usados em produtos dermatológicos e cosméticos são geralmente produzidos sinteticamente. Vorarat et al. e Parker et al. relataram que os AHAs poderiam ser separados em misturas complexas de frutas usando eletroforese capilar e através de detecção direta de UV a 200 nm (Parker. *et al.*, 2016). Portanto, a obtenção de um sinal e a determinação da pureza do composto são viáveis. Os AHAs são pequenas moléculas polares e perturbam a coesão dos corneócitos da barreira cutânea (Van Scott; Yu, 1984), mas a sua absorção dérmica permanece obscura. De acordo com muitos estudos, a eficácia dos AHAs depende do pH, concentração e tempo de exposição (Parker. *et al.*, 2016). Por exemplo, os AHAs são um dos ingredientes dos produtos de limpeza. Os AHAs em xampus e condicionadores com enxágue são quase totalmente removidos da pele em poucos minutos pelo enxágue, resultando em uma aplicação extensa e rápida. No peeling químico, os AHAs são usados em intervalos de tempo de exposição como 35% (4 min), 52,5% (3 min), 70% (2 min) em intervalos variados por até 6 meses (Gupta; Mahajan; Garg, 2001). A pesquisa anterior fornece evidências de que a eficácia dos AHAs depende do tempo de exposição.

Nas duas décadas anteriores, muitos estudos investigaram a função biológica e a aplicação clínica dos AHAs, e os resultados indicaram que a eficácia dos AHAs é determinada pela concentração e pelo tempo de exposição. Alguns estudos clínicos examinaram os efeitos do GA aplicado topicamente em marcadores de danos induzidos pela luz UV. O dano ao DNA induzido por UVB (280–320 nm) desempenha um papel fundamental na fase inicial do câncer de pele. A apoptose e mecanismos

eficientes de reparo de danos ao DNA protegem os queratinócitos humanos contra UVB (Gruijl; van Kranen; Mullenders,2001). Um estudo determinou que a aplicação tópica de GA a 10% durante 12 semanas aumentou a sensibilidade da pele à luz UV e melhorou a formação de células de queimadura solar (SBCs) (Kaidbey *et al.*, 2003). Nosso estudo anterior demonstrou que o cotratamento de AHAs com alta concentração de GA (5 mM) e UVB teve um efeito sinérgico na apoptose em células HaCaT de queratinócitos humanos (Lai *et al.*, 2011). Os resultados destes estudos sugerem que o uso de substâncias AHA na pele requer cautela.

A segurança da AHA

O ácido cítrico, o ácido málico e o ácido láctico são membros cruciais do ciclo de Krebs e do processo de fermentação nas células. A maioria dos estudos sobre ácido cítrico e ácido málico concentra-se no metabolismo celular e na produção de adenosina 5'-trifosfato (ATP). Em um artigo de revisão de 1971, Decker relatou a natureza e a regulação do metabolismo energético na epiderme (Decker, 1971). MA e CA estão abundantemente presentes em muitas frutas e suas sementes, como vagens de cacau, uvas e amoras (Falchi *et al.*,2006). Embora muitos estudos tenham investigado compostos de extratos de frutas, poucos investigaram as funções biológicas do MA e CA puros. Em 1997, dados de formulação de produtos submetidos ao FDA dos EUA indicaram que o ácido málico e o ácido cítrico são “geralmente reconhecidos como seguros” como aditivos alimentares diretos usados como intensificadores de sabor, agentes aromatizantes, adjuvantes e para controle de pH. Desde então, foi relatado que CA e MA funcionam como ajustadores de pH e umectantes (agentes hidratantes) em formulações cosméticas (Fiume *et al.*, 2014). No entanto, o MA foi considerado irritante através de testes clínicos, mas com menor irritação observada à medida que o pH do material aplicado aumentava. Os problemas podem advir de suas interações com a pele, principalmente a epiderme.

Apoptose induzida por AHA

CA e MA desempenham papéis diferentes em relação às células da pele. Um estudo descobriu que o CA induziu a proliferação de colágeno I e procolágeno II e o GA melhorou a epiderme e a derme, verificando assim a utilidade dos AHAs para o

rejuvenescimento da pele fotodanificada (Yamamoto *et al.*,2006). Além disso, o CA na concentração de 20% pode aumentar a espessura da epiderme e a quantidade de glicosaminoglicanos na pele danificada pelo sol. Descobriu-se também que o CA aumenta a taxa de renovação da pele [(Yu; Van Scott,2004) e trata a pele danificada pelo sol. Estas funções podem estar correlacionadas com a promoção da apoptose dos queratinócitos.

A apoptose (também chamada de morte celular programada) pode ser ativada através de duas vias principais: a via dependente de mitocôndrias (via intrínseca) e a via dependente do receptor de morte (via extrínseca) (Eberle *et al.*,2007) O receptor Fas, o ligante Fas e a caspase-8 são partes de uma importante via celular que regula a indução de apoptose em diversos tipos de células e tecidos (Sousa *et al.*, 2017). Nós investigamos a função reguladora do CA nas células da pele. HaCaT é um excelente modelo para investigar o sistema de queratinócitos in vitro (Boukamp *et al.*, 1988). Os queratinócitos HaCaT foram derivados de uma biópsia de pele histologicamente normal na periferia de um paciente com melanoma do sexo masculino. Embora as células HaCaT tenham diferenças intrínsecas (por exemplo, mutações p53) em comparação com aquelas dos queratinócitos epidérmicos humanos normais primários (NHEK), os NHEKs têm uma vida útil limitada e só poderiam sobreviver por várias passagens. Portanto, o HaCaT imortalizado e não tumorigênico é frequentemente usado como um substituto conveniente do NHEK (Sporl *et al.*, 2011).

Descobrimos que o CA (12,5 mM) ativou a caspase-9 e a caspase-3, que posteriormente induziu apoptose através da via dependente de caspases. Esclarecemos que o CA também ativou receptores de morte, aumentou o nível de caspase-8 e ativou a proteína agonista de morte (BID) do domínio de interação BH3, fator indutor de apoptose e endonuclease G (Endo G). CA induz apoptose através da via mitocondrial em células HaCaT (Ying *et al.*, 2013). Esses mecanismos podem causar um aumento na taxa de renovação da pele.

Em relação ao ácido málico, descobrimos que o MA teve efeito antiproliferativo nas células HaCaT através da inibição da progressão do ciclo celular em G0/G1. MA (15 mM) induziu a expressão de proteínas associadas ao estresse do retículo endoplasmático, como GRP78, GADD153 e ATF6. Resumimos que a apoptose induzida por MA ocorre através de duas vias moleculares: (i) estresse do retículo endoplasmático e (ii) vias de sinalização dependentes de mitocôndrias [16]. Apesar

das diferenças estruturais entre CA e MA, estes dois compostos ativam as mesmas vias apoptóticas. Após o tratamento com CA ou MA, as células HaCaT exibem características apoptóticas de danos no DNA, corpos apoptóticos e um aumento de células sub-G1, todos devidos à ativação de caspase-8, -9 e -3 das mitocôndrias. As vias moleculares envolvidas nos efeitos de CA e MA nas células HaCaT estão resumidas na Figura 5.

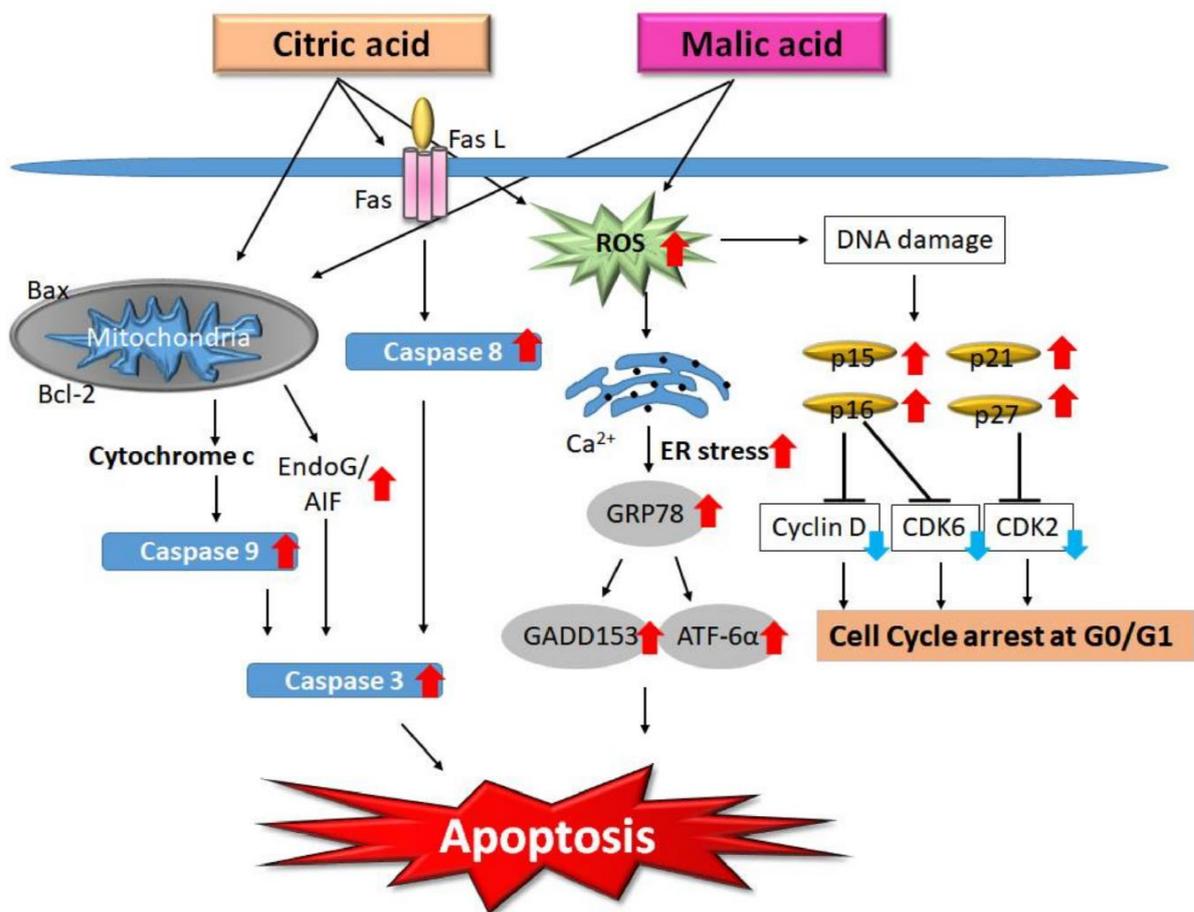


Figura 5. Vias moleculares envolvidas nos efeitos do ácido cítrico e do ácido málico nas células HaCaT. O ácido cítrico inibe a proliferação de células HaCaT através da indução da parada do ciclo celular e da apoptose. Resumindo nossos estudos anteriores avaliando os efeitos do tratamento com ácido cítrico ou ácido málico, as células HaCaT exibem as características apoptóticas de corpos apoptóticos, danos ao DNA e um aumento de células sub-G1, resultante da ativação de caspase-8, -9, e -3 e a indução da liberação de AIF e endonuclease G (Endo G) das mitocôndrias. A apoptose induzida por ácido cítrico (CA) e ácido málico (MA) ocorre através de múltiplas vias moleculares, incluindo o envolvimento do estresse do retículo endoplasmático (ER) e vias de sinalização dependentes de mitocôndrias. As setas vermelhas indicam regulação positiva; setas azuis indicam regulação negativa. ROS: espécies reativas de oxigênio.

Descobriu-se que o CA aumenta a taxa de renovação da pele, o que pode estar correlacionado com a indução da apoptose dos queratinócitos. Estudos recentes exploraram a eficácia do MA no tratamento de *Listeria monocytogenes* na pele e sugerem que o MA tem função antibacteriana (Gonzalez-Fandos; Herrera, 2013). Além disso, os achados de Yamamoto et al. (2006) sugeriram que os AHAs deveriam ser usados como agentes para rejuvenescer a pele fotoenvelhecida (Yamamoto *et al.*, 2006). Estas novas descobertas demonstram que MA e CA têm funções biológicas mais diversas nas células da pele.

Ácido Láctico e Microbiota da Pele

O ácido láctico (como lactato de sódio) é uma parte bem conhecida do complexo hidratante natural da pele e é considerado um excelente hidratante. Smith et al. (1996) relataram que LA era menos irritante que GA (Smith, 1996). Isto pode ser resultado da presença de bactérias LA e LA no intestino e na pele. O LA também contribui para o ciclo celular dos queratinócitos humanos. Demonstramos que o LA em 7,5-17,5 mM teve um efeito antiproliferativo em células HaCaT através da inibição da progressão do ciclo celular na fase G1 / S, e a morte celular programada foi induzida através de vias dependentes e independentes de caspases (. Hsiao *et al.*, 2009).

Recentemente, o AL e os probióticos tornaram-se mais uma vez proeminentes através da participação no boom da investigação do microbioma. Ensaio clínico em humanos sugerem claramente que a suplementação de probióticos pode ser benéfica para a pele (Gueniche *et al.*, 2010). As bactérias probióticas podem modular o sistema imunológico em níveis locais e sistêmicos, melhorando assim os mecanismos de defesa imunológica e/ou regulando negativamente distúrbios imunológicos, como alergias e inflamação intestinal. LA mantém a microflora intestinal através de propriedades de equilíbrio à base de ácido (Ai *et al.*, 2016). Evidências acumuladas sugerem que a microbiota intestinal se correlaciona com muitos problemas de saúde, como obesidade, diabetes, síndrome metabólica, doença inflamatória intestinal, doença autoimune, câncer de cólon e dermatite atópica (DA) (Matsumoto *et al.*, 2014). Num exemplo, *Bifidobacterium longum* sp. o extrato foi benéfico para peles sensíveis (Gueniche *et al.*, 2010). Os pesquisadores demonstraram que o LA pode ser regulado

por neuropeptídeos como a Substância P (SP). SP é abundante na pele (Mijouin *et al.*, 2013) e no intestino (Margolis; Gershon, 2009) e atua como um transmissor na rede bidirecional de comunicação intestino-pele. SP é um undecapeptídeo da família das taquicininas. Na pele, o SP é considerado um importante mediador da inflamação. SP contribui para a patogênese de inúmeras doenças de pele, como psoríase, DA e acne (Biaggini *et al.*, 2017). A liberação de AL regulada por SP pode estar envolvida na manutenção do status antiinflamatório da pele, e o AL também pode desempenhar um papel na imunorregulação intestinal-pele.

As formas de AHAs

LA e GA são dois ingredientes familiares à comunidade cosmética e dermatológica há muitos anos. O LA ocorre em duas formas, nomeadamente a forma L (+) encontrada no corpo humano e produzida por procedimentos de fermentação, e a forma sintética (D (-); 50:50 L (+):D (-)). A forma D (-) pode ser produzida seletivamente através da fermentação por certas cepas bacterianas (Middleton, 1978). Os dois tipos de AL foram verificados como igualmente eficazes para aumentar a função de renovação celular.

No geral, em relação aos papéis dos AHAs nas respostas biológicas das células da pele, esclarecemos que nas concentrações indicadas, CA, MA e LA induziram a morte celular na linhagem celular HaCaT imortalizada (Ying *et al.*, 2013; Hsiao *et al.*, 2015; Hsiao *et al.*, 2009). Além disso, a apoptose induzida por AHA ocorreu através de múltiplas vias moleculares, incluindo vias dependentes de caspases e independentes de caspases. Estes resultados revelaram que os AHAs induzem a morte celular nas células dos queratinócitos, e esta evidência expande o nosso conhecimento sobre a função dos AHAs nas células da pele.

AHAs, peeling e irradiação UV

Uma variedade de ácidos pode estimular a renovação das células da pele, ter o potencial de irritar a pele e proporcionar benefícios cosméticos a longo prazo, como melhorias na firmeza e elasticidade da pele e redução de linhas e rugas. Vários estudos investigaram como os AHAs atuam para “desenvelhecer” a pele. Alguns

sugeriram que a resposta está na capacidade dos AHAs de aumentar a renovação das células da pele. Uma das principais causas bem conhecidas do envelhecimento da pele é a microinflamação crônica desencadeada pela irradiação UV e poluentes externos (Lask *et al.*, 2005). Muitos estudos demonstraram que o peeling pode aumentar a sensibilidade da pele à luz UV, e ainda mais indicaram que a luz UV combinada com o peeling associado a AHA leva a danos mais graves na pele (Kaidbey *et al.*, 2003). Lask *et al.* (2005) relataram que pacientes tratados com GA (20–50%) em dias alternados para a remoção da camada de queratina sofreram sérios danos UV (Lask *et al.*, 2005). Demonstramos que GA em altas doses (5 mM) produziu um aumento sinérgico no nível de espécies reativas de oxigênio (ROS) em células HaCaT tratadas com UVB (Lai *et al.*, 2011). No entanto, alguns estudos afirmaram a visão oposta. Davidson e Wolfe (1986) consideraram o peeling químico e a dermoabrasão capazes de neutralizar, até certo ponto, o envelhecimento prematuro da pele por UV causado por danos actínicos crônicos (Davidson; Wolfe, 1986). As pessoas vivem em ambientes ensolarados e quem faz peeling não consegue evitar completamente a exposição solar. Para determinar o nível ideal de peeling, a medição dos danos induzidos pela luz UV nos pacientes afetados poderia fornecer informações valiosas sobre o significado clínico dos efeitos dos AHAs na pele.

Concentração de Peeling Clínico de AHAs

Nas clínicas, as medidas típicas usadas para avaliar os danos UV são a diminuição da dose eritemal mínima (MED), o aumento do bronzeamento e o aumento da formação de SBCs (. Antoniou *et al.*, 2010). No entanto, muitas diferenças individuais nas concentrações de peeling podem ser observadas. Assim, mais experimentos baseados em células devem ser conduzidos para obter informações mais detalhadas.

No contexto da epiderme, a natureza ácida dos AHAs reduz o pH, inibe transferases e quinases e interfere na formação de ligações iônicas, que contribuem para a resolução do desmossoma e estimulam a descamação. As possíveis complicações decorrentes do peeling químico são hiperpigmentação pós-inflamatória, infecções, cicatrizes, reações alérgicas, milia, eritema persistente e alterações texturais. Antoniou *et al.* (2010) relataram que 1% do conteúdo de AHA pode alterar o pH das três camadas externas do estrato córneo, enquanto 10% pode afetar todas as

10–20 camadas (. Antoniou *et al.*, 2010). A intensidade do peeling GA é determinada pela concentração do ácido (Sharad, 2013). O FDA dos EUA recomendou cautela em relação a reações adversas, como vermelhidão, inchaço, queimação e prurido devido ao uso de produtos contendo AHA (Kurtzweil, 1998). Da mesma forma, a fototoxicidade induzida por UV tem sido associada às concentrações de AHA. O Ministério da Saúde e Bem-Estar, R.O.C, anunciou preocupações de segurança em relação aos produtos AHA, especificamente agentes de peeling químico contendo concentrações mais elevadas de AHAs (20-70%) e baixos níveis de pH utilizados em hospitais e clínicas de profissionais locais (Ministério da Saúde de Taiwan e Bem-estar, 2014) [45]. No entanto, recomenda-se mais cautela em relação aos efeitos dos AHAs na epiderme e na derme, bem como às inter-relações entre estes efeitos e a concentração e o pH.

Fototoxicidade e fotoproteção de GA

AHAs e a pele: amiga ou inimiga? Ainda não está claro se os AHAs melhoram ou diminuem os fotodanos da pele. GA é frequentemente usado para tratar acne, normalizar a queratinização e diminuir a espessura epidérmica, o ácido hialurônico dérmico e a expressão do gene do colágeno (Bernstein *et al.*, 2001). Tal como acontece com outros AHAs, foi expressa preocupação sobre se a aplicação tópica de GA pode aumentar a fotossensibilidade ou a fotoproteção da pele contra a irradiação UV. Da mesma forma, foram expressas opiniões diversas sobre esta questão. Demonstramos que GA (5 mM) ou UVB sozinhos tiveram um efeito inibitório na proliferação de células HaCaT, e o cotratamento com GA e UVB teve um efeito antiproliferativo sinérgico relacionado à parada do ciclo celular e apoptose em queratinócitos tratados com UVB (Lai *et al.*, 2011). No entanto, nossos achados são contraditórios com os de Ahn *et al.*, que afirmaram que o GA inibiu a citotoxicidade induzida por UVB e atenuou a apoptose em células HaCaT tratadas com 1 mM de GA (2002) (Ahn *et al.*, 2002). Esses resultados conflitantes indicam que se o GA é amigo ou inimigo das células da pele pode depender de sua concentração. Este ponto de viragem levou os membros do nosso laboratório a acreditar que o GA pode exercer efeitos diferentes em concentrações diferentes. Empregamos concentrações altas (5 mM; pH 7,1) e baixas (0,1 mM; pH 7,4) de GA para esclarecer as propriedades fotoprotetoras ou fototóxicas do GA em queratinócitos da pele irradiados com UVB.

Os dados contraditórios obtidos em células HaCaT com GA dependeram das concentrações e propriedades intrínsecas destes compostos, indicando que o GA pode ter um efeito anti-inflamatório através de modificações epigenéticas em baixas concentrações, enquanto o GA em altas concentrações teve um efeito fototóxico sinérgico nos queratinócitos HaCaT . O GA em altas concentrações perturbará a coesão dos corneócitos da barreira cutânea e resultará em irritação ou descamação da pele, o que exacerbará o fotodano da pele.

Beta-hidroxiácidos (BHA)

Os peelings de ácido salicílico (20% a 30%) causam descamação da camada superficial da pele, no entanto, apresentam resultados mistos. Em um estudo duplo-cego randomizado conduzido por Ejaz et al., 2008, o peeling de ácido salicílico foi considerado tão eficaz em pacientes com melasma quanto a solução de Jessners. Outro estudo randomizado não sugeriu melhora significativa na pigmentação de pacientes com hiperpigmentação pós-inflamatória tratados com peeling de ácido salicílico. Da mesma forma, o estudo dos peelings de ácido láctico revelou a sua segurança e eficácia na redução da hiperpigmentação em pacientes de pele escura com melasma, diminuindo os escores MASI para 56% (Nautiyal; Wairkar, 2021).

Poli-hidroxiácidos

A pele é o órgão mais externo do corpo humano e funciona como principal protetor de outros órgãos humanos. A pele representa 10% da massa corporal e cobre uma área de aproximadamente 2 m² (Dragicevic N, Maibach, 2016). Por ser a parte mais externa visível aos olhos, a pele é a medida padrão da beleza humana. A pele é o órgão mais frequentemente exposto aos radicais livres. Os radicais livres são um dos fatores que causam o envelhecimento da pele.

O envelhecimento é um evento biológico que não pode ser evitado. O envelhecimento que ocorre faz com que a pessoa fique insegura porque o rosto parece envelhecido devido à pele enrugada e seca. Uma das causas do envelhecimento são os radicais livres. Os radicais livres são produzidos pelo metabolismo do corpo e por fatores externos, como fumaça de cigarro, irradiação UV, desencadeadores de radicais em alimentos e outros poluentes. Normalmente, os

antioxidantes naturais do nosso corpo atraem radicais livres. No entanto, grandes quantidades de radicais livres reduzem os antioxidantes no corpo. Como resultado da exposição contínua aos radicais livres podem danificar as células, através do processo de estresse oxidativo. Os poli-hidroxiácidos são um dos grupos de hidroxiácidos (HAs) utilizados em diversas formulações cosméticas e terapêuticas, a fim de alcançar uma variedade de efeitos benéficos para a pele. Os poli-hidroxiácidos são uma nova geração de α HAs, proporcionam efeitos semelhantes aos α HAs, mas com menos respostas de irritação (Graf, s/a; Kornhauser,2010). Os PHAs, como o ácido lactobiônico, são ácidos carboxílicos com dois ou mais grupos hidroxila ligados a átomos de carbono ou a uma cadeia alicíclica (Kornhauser,2010). É essencial que pelo menos um grupo hidroxila esteja ligado à posição α . A ligação de uma molécula de açúcar à estrutura do PHA resulta em um polissacarídeo conhecido como ácido biônico. Os PHAs também são protetores, pois a maioria deles contém propriedades antioxidantes (Kornhauser,2010).

Teorias e mecanismos de envelhecimento A teoria do envelhecimento devido aos radicais livres é explicada por Denham Harman na década de 1950. Ele propõe que os organismos envelhecem porque acumulam danos oxidativos. Esse dano vem de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são metabólitos parcialmente reduzidos de oxigênio molecular gerados como produtos de reações metabólicas ou como subprodutos de vários processos celulares, como a respiração. Muitos estudos demonstraram que as ERO e o dano oxidativo aumentam com a idade (Gladyshev, 2014).

As espécies reativas de oxigênio (ROS) podem ser divididas em duas categorias. A primeira categoria são as moléculas de oxigênio que possuem elétrons desemparelhados, como ânions superóxido, radicais hidroxila e radicais lipídicos peroxila. A segunda categoria são os radicais de óxido nítrico e moléculas de oxigênio que estão em estado excitado (Masaki, 2010).

No processo de metabolismo aeróbio, espécies reativas de oxigênio (ROS), incluindo radicais hidroxila, ânions superóxido e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), podem ser produzidas nas células (Liu et al., 2019). As espécies reativas de oxigênio (ROS) reagem com os antioxidantes nas células. No entanto, as espécies reativas de oxigênio (ROS) que excedem a capacidade, as espécies reativas de oxigênio (ROS) reagem com lipídios, proteínas e ácidos nucleicos na célula. Esta reação resultará em oxidação ou formação de peróxidos. A oxidação e o peróxido danificarão o DNA,

a estrutura da membrana celular e assim por diante. O dano levará ao envelhecimento (Gladyshev, 2014)

Envelhecimento e antioxidante O mecanismo de defesa do corpo para proteger as células dos danos causados pelas espécies reativas de oxigênio (ROS) é muito importante. Nesse mecanismo, os antioxidantes endógenos já estão presentes no organismo. Antioxidantes presentes no corpo. nomeadamente glutaciona peroxidase, catalase e SOD. Se os antioxidantes do corpo não forem capazes de se ligar a muitos radicais livres, isso causará danos às células. Para evitar isso, são necessários antioxidantes exógenos (Masaki, 2010).

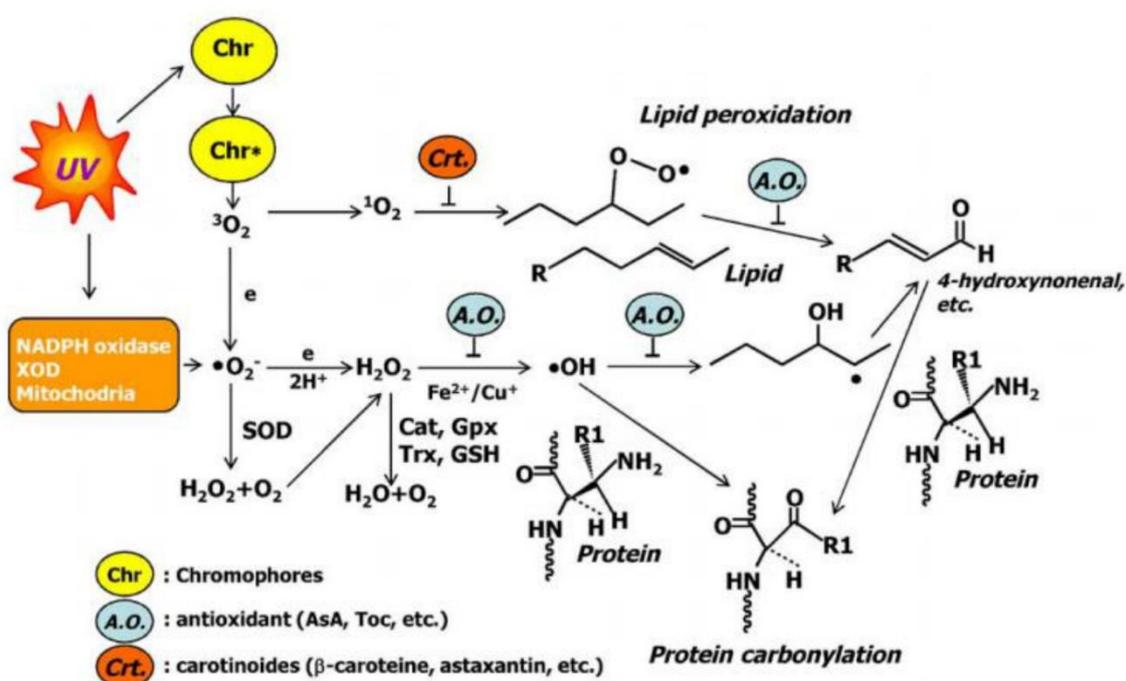


Figura 6. Reações em cadeia oxidativas e eliminadores iniciados por ROS (Masaki, 2010).

Os antioxidantes exógenos ajudam a ligar os radicais livres no corpo, de modo que os radicais livres não se ligam às gorduras ou a outras proteínas na membrana celular. Portanto, os antioxidantes são capazes de prevenir danos às membranas celulares, de modo que o envelhecimento causado por danos celulares pode ser prevenido com antioxidantes (Guerra-Araiza et al., 2013).

Propriedade antienvhecimento do polihidroxiácido

Os poli-hidroxiácidos (PHAs) são a próxima geração de AHAs. Eles fornecem os benefícios anti-envelhecimento e suavizantes da pele dos AHAs, sem os efeitos colaterais potencialmente irritantes de queimação e ardência. Os PHAs incluem gluconolactona e ácido lactobiônico, que são moléculas estruturalmente maiores que os AHAs, permitindo uma penetração mais lenta na pele e, portanto, menos efeitos colaterais. Os PHAs também são protetores, pois a maioria deles contém propriedades antioxidantes (Kornhauser, 2010). Além dos benefícios esfoliativos dos AHAs, os PHAs fornecem benefícios adicionais de função aprimorada de barreira do estrato córneo e hidratação com propriedades umectantes. Isso melhora a compatibilidade com a pele e o uso para a maioria dos tipos de pele, incluindo peles sensíveis. Os PHAs também são protetores, pois a maioria deles contém propriedades antioxidantes. O PHA também é conhecido como um agente quelante antioxidante que suprime a atividade enzimática da metaloproteinase da matriz, ajudando a proteger contra mais danos causados pelo sol (Kornhauser, 2010).

Foi demonstrado que o ácido lactobiônico fornece benefícios de textura e suavidade à pele e aumenta a espessura da pele por meio de medições com paquímetro digital, proporcionando assim vários benefícios antienvhecimento. O ácido lactobiônico também demonstrou ser suave para a pele, sem a ardência e a irritação associadas a alguns AHAs. Ácido lactobiônico tópico 8% para reduzir sinais de envelhecimento da pele na face e determinar alterações histológicas e espessura dérmica dos braços por 12 semanas de uso controlado (Derm COS, 2010).

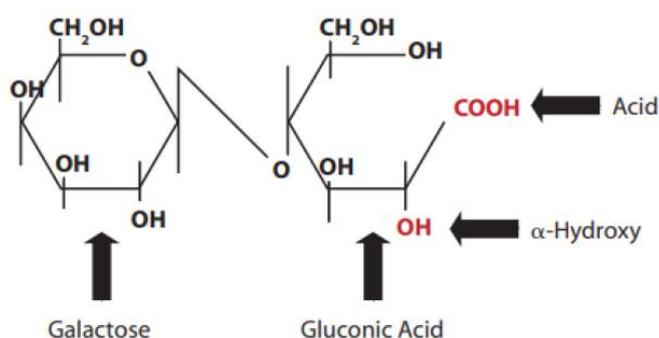


Figura 7. Estrutura química do ácido lactobiônico (Derm COS, 2010).

A gluconolactona demonstrou eficácia para melhorar a hidratação da pele, linhas finas e rugas, flacidez da pele, tom de pele irregular, aspereza e tamanho dos poros. A gluconolactona também demonstrou fortalecer a função protetora da pele contra desafios químicos. Os resultados da pesquisa de Bernstein et al na década de 2004, a gluconolactona fornece proteção de até 50% contra a radiação UV, conforme medido em um sistema in vitro usando o método de ratos transgênicos que expressam o promotor de elastina humana e não aumenta significativamente as células da pele queimadas pelo sol em humanos pele (Bernstein et al., 2004)

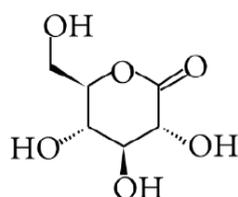


Figura 8: Estrutura química da gluconolactona (Kornhauser, 2010).

Os polihidroxiácidos (PHAs) possuem atividades como antioxidantes, esfoliantes, hidratantes e são capazes de proteger a pele dos raios UV. Irritação potencial. Os polihidroxiácidos (PHA) são menores que os alfa-hidroxiácidos (AHA).

Outros ácidos

O ácido kójico é comumente usado para distúrbios de hiperpigmentação devido aos seus vários mecanismos, incluindo a inibição da tirosinase. Atua principalmente inibindo a atividade catecolase da tirosinase. Outro estudo sugeriu que seu efeito despigmentante e antimelanogênese se deve à formação da proteína interleucina-6 pelo ácido kójico nos queratinócitos. No entanto, vários estudos clínicos sugeriram a dermatite de contato como um efeito colateral comum da terapia com ácido kójico (Nautiyal; Wairkar, 2021).

Os retinóides são compostos por vitamina A ou retinol e seus derivados estruturais e funcionais. Eles têm múltiplos mecanismos que levam à despigmentação, incluindo efeitos na proliferação, diferenciação e inflamação celular. Os retinóides inibem a indução do processo de melanogênese pelo hormônio estimulador dos melanócitos (MSH) ou L-tirosina, mas não afetam o crescimento e a morfologia dos melanócitos, da enzima tirosinase ou da dopacromo tautomerase. A tretinoína, um

retinóide de primeira geração, é um derivado natural do retinol e tem sido sugerido como eficaz contra a hiperpigmentação devido ao fotoenvelhecimento. Formulação de concentrações mais baixas de tretinoína (até 1%) em cremes ou géis podem ajudar a reduzir seus efeitos colaterais. Certos retinóides sintéticos de terceira geração, como cremes e géis de adapaleno (0,1 a 0,3%) e tazaroteno (0,05 a 1%), também foram considerados seguros e eficazes no tratamento de PIH. O ácido azelaico inibe a tirosinase e produz um efeito antiproliferativo direto na via da melanogênese. Não afeta os melanócitos normais e não leva à ocronose com uso prolongado, como observado na hidroquinona a 4% (Nautiyal; Wairkar, 2021).

A solução de Jessner é um peeling químico composto por 14% de ácido salicílico, 14% de ácido láctico e 14% de resorcinol em solução alcoólica. É amplamente utilizado há vários anos, com boa segurança e eficácia como peeling químico de média profundidade, agente desqueratinizante e até mesmo como intensificador de penetração. Amer e Metwalli, 2000 estudaram o efeito do peeling químico com solução de Jessner em 60 pacientes asiáticos com melasma em um estudo randomizado. Após 12 semanas de tratamento, os escores do índice de gravidade da área do melasma (MASI) diminuíram significativamente dos $6,5 \pm 3,84$ iniciais para $2,9 \pm 3,03$. O ácido tricloroacético é conhecido por penetrar entre a derme papilar superficial e a reticular média e causar descamação química de profundidade média na pele. O uso de maior concentração de ácido tricloroacético (10%-65%) como peeling mais profundo apresenta risco de causar hiperpigmentação pós-inflamatória em pacientes com pele mais escura (Nautiyal; Wairkar, 2021).

CONCLUSÃO

O uso de peelings ácidos no clareamento de pele é bem documentado na literatura. Entretanto, cada um desses ácidos apresenta características específicas e efeitos diversos de acordo com cada fototipo de pele. É importante sempre levar em consideração como é o comportamento dos diferentes tipos de ácido em relação a cada fototipo de pele afim de se evitar intercorrências como hiperpigmentação, reações alérgicas ou queimaduras químicas.

REFERÊNCIAS

AHN, K. S. *et al.* Inhibitory effect of glycolic acid on ultraviolet B-induced c-fos expression, AP-1 activation and p53–p21 response in a human keratinocyte cell line. **Cancer letters**, v. 186, n. 2, p. 125-135, 2002.

Al, C. *et al.* Immunomodulatory effects of different lactic acid bacteria on allergic response and its relationship with in vitro properties. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0164697, 2016.

ANDERSEN, F. A, ed. Final report on the safety assessment of glycolic acid, ammonium, calcium, potassium, and sodium glycolates, methyl, ethyl, propyl, and butyl glycolates, and lactic acid, ammonium, calcium, potassium, sodium, and TEA-lactates, methyl, ethyl, isopropyl, and butyl lactates, and lauryl, myristyl, and cetyl lactates. **International Journal of Toxicology**, v. 17, n. 1_suppl, p. 1-241, 1998.

ANTONIOU, C. *et al.* Photoaging: prevention and topical treatments. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 11, p. 95-102, 2010.

BERNSTEIN, E. F. *et al.* Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. **Dermatologic Surgery**, v. 27, n. 5, p. 429-433, 2001.

BERNSTEIN, E. F. *et al.* The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. **Dermatologic surgery**, v. 30, n. 2, p. 189-195, 2004.

BIAGGINI, K. *et al.* Substance P enhances lactic acid and tyramine production in *Enterococcus faecalis* V583 and promotes its cytotoxic effect on intestinal Caco-2/TC7 cells. **Gut Pathogens**, v. 9, p. 1-8, 2017.

BOUKAMP, P. *et al.* Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. **The Journal of cell biology**, v. 106, n. 3, p. 761-771, 1988.

DAVIDSON, T. M.; WOLFE, D. P. Sunscreens, skin cancer, and your patient. **The Physician and Sportsmedicine**, v. 14, n. 8, p. 65-79, 1986.

DECKER, R. H. Nature and regulation of energy metabolism in the epidermis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 57, n. 6, p. 351-363, 1971.

DEL BINO, S.; DUVAL, C.; BERNERD, F. Clinical and biological characterization of skin pigmentation diversity and its consequences on UV impact. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 9, p. 2668, 2018.

DERM COS. of a Controlled Usage Study,; v.21, n. 2, p.: 76-82, 2010

DITRE, C. M. *et al.* Effects of α -hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 34, n. 2, p. 187-195, 1996.

D'MELLO, S. A. N. *et al.* Signaling pathways in melanogenesis. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 7, p. 1144, 2016.

DRAGICEVIC, N; MAIBACH, H. I. Role of Nanotechnology in Skin Delivery of Drugs Skin. In: Dragicevic N, Maibach H. I, eds. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: **Nanocarriers**. San Francisco, 2016; 1-384. doi:10.1007/978-3-662-47862-2

DUVAL, C. *et al.* Key regulatory role of dermal fibroblasts in pigmentation as demonstrated using a reconstructed skin model: impact of photo-aging. **PloS one**, v. 9, n. 12, p. e114182, 2014.

EBERLE, J. *et al.* Apoptosis pathways as promising targets for skin cancer therapy. **British Journal of Dermatology**, v. 156, n. s3, p. 18-24, 2007.

EICHNER, A. *et al.* Case 24: Tibia fracture. **Complications and Mishaps in Anesthesia: Cases–Analysis–Preventive Strategies**, p. 233-242, 2014.

FALCHI, M. *et al.* Comparison of cardioprotective abilities between the flesh and skin of grapes. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 54, n. 18, p. 6613-6622, 2006.

FIUME, M. M. *et al.* Safety assessment of citric acid, inorganic citrate salts, and alkyl citrate esters as used in cosmetics. **International journal of toxicology**, v. 33, n. 2_suppl, p. 16S-46S, 2014.

PRAETORIUS, C.; STURM, R. A.; STEINGRIMSSON, E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 27, n. 3, p. 339-350, 2014.

GLADYSHEV, V. N. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory!. **Antioxidants & redox signaling**, v. 20, n. 4, p. 727-731, 2014.

GONZALEZ-FANDOS, E.; HERRERA, B. Efficacy of malic acid against *Listeria monocytogenes* attached to poultry skin during refrigerated storage. **Poultry Science**, v. 92, n. 7, p. 1936-1941, 2013.

GONZÁLEZ-MOLINA, V.; MARTÍ-PINEDA, A.; GONZÁLEZ, N. Topical treatments for melasma and their mechanism of action. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 15, n. 5, p. 19, 2022.

GRAF, J. Anti-aging skin care ingredient technologies. In: **Cosmetic dermatology**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005. p. 17-28.

GRUIJL, F. R.; VAN KRANEN, H. J.; MULLENDERS, L. H. F. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 63, n. 1-3, p. 19-27, 2001.

GUÉNICHE, A. *et al.* Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. **Experimental dermatology**, v. 19, n. 8, p. e1-e8, 2010.

GUERRA-ARAIZA, C. *et al.* Effect of natural exogenous antioxidants on aging and on neurodegenerative diseases. **Free Radical Research**, v. 47, n. 6-7, p. 451-462, 2013.

GUPTA, R. R.; MAHAJAN, B. B.; GARG, G. Chemical peeling-Evaluation of glycolic acid in varying concentrations and time intervals. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 67, p. 28-29, 2001.

HSIAO, Y. P. *et al.* Antiproliferative effects of lactic acid via the induction of apoptosis and cell cycle arrest in a human keratinocyte cell line (HaCaT). **Journal of Dermatological Science**, v. 54, n. 3, p. 175-184, 2009.

HSIAO, Y. P. *et al.* Triggering apoptotic death of human epidermal keratinocytes by malic Acid: Involvement of endoplasmic reticulum stress-and mitochondria-dependent signaling pathways. **Toxins**, v. 7, n. 1, p. 81-96, 2015.

HUSHCHA, Y. *et al.* microRNAs in the Regulation of Melanogenesis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 11, p. 6104, 2021.

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

KAUFMAN, B. P.; AMAN, T.; ALEXIS, A. F. Postinflammatory hyperpigmentation: epidemiology, clinical presentation, pathogenesis and treatment. **American journal of clinical dermatology**, v. 19, n. 4, p. 489-503, 2018.

KORNHAUSER, A. Applications of hydroxy acids: classification, mechanisms, and photoactivity. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 3, p. 135-142, 2010.

KURTZWEIL, P. Alpha hydroxy acids. **FDA consumer**, v. 32, n. 2, p. 30-35, 1998.

LAI, W. 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, 2011.

LASK, G. *et al.* The utilization of nonthermal blue (405–425 nm) and near infrared (850–890 nm) light in aesthetic dermatology and surgery—A multicenter study. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 7, n. 3-4, p. 163-170, 2005.

LIU, Y. *et al.* New insights for cellular and molecular mechanisms of aging and aging-related diseases: Herbal medicine as potential therapeutic approach. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, n. 1, p. 4598167, 2019.

MARGOLIS, K. G.; GERSHON, M. D. Neuropeptides and inflammatory bowel disease. **Current opinion in gastroenterology**, v. 25, n. 6, p. 503-511, 2009.

MARKIEWICZ, E. *et al.* Post-inflammatory hyperpigmentation in dark skin: molecular mechanism and skincare implications. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 2555-2565, 2022.

MARTIN, A. R. *et al.* An unexpectedly complex architecture for skin pigmentation in Africans. **Cell**, v. 171, n. 6, p. 1340-1353. e14, 2017.

MASAKI, H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. **Journal of dermatological science**, v. 58, n. 2, p. 85-90, 2010.

MATSUMOTO, M. *et al.* Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 113, n. 2, p. 209-216. e7, 2014.

MCKESEY, J.; TOVAR-GARZA, A.; PANDYA, A. G. Melasma treatment: an evidence-based review. **American journal of clinical dermatology**, v. 21, p. 173-225, 2020.

MIDDLETON, J. D. SODIUM LACTATE AS A MOISTURIZER. 1978.

MIJOUIN, L. *et al.* Effects of a skin neuropeptide (substance p) on cutaneous microflora. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e78773, 2013.

MORREALE, M.; LIVREA, M. A. Synergistic effect of glycolic acid on the antioxidant activity of α -tocopherol and melatonin in lipid bilayers and in human skin homogenates. **IUBMB Life**, v. 42, n. 6, p. 1093-1102, 1997.

MOY, L. S.; MURAD, H.; MOY, R. L. Glycolic acid peels for the treatment of wrinkles and photoaging. **Dermatologic Surgery**, v. 19, n. 3, p. 243-246, 1993.

NASTI, T. H.; TIMARES, L. MC 1R, Eumelanin and Pheomelanin: Their role in determining the susceptibility to skin cancer. **Photochemistry and photobiology**, v. 91, n. 1, p. 188-200, 2015.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM *et al.* Photocarcinogenesis study of glycolic acid and salicylic acid (CAS Nos. 79-14-1 and 69-72-7) in SKH-1 mice (simulated solar light and topical application study). **National Toxicology Program Technical Report Series**, n. 524, p. 1-242, 2007.

NAUTIYAL, A.; WAIRKAR, S. Management of hyperpigmentation: Current treatments and emerging therapies. **Pigment cell & melanoma research**, v. 34, n. 6, p. 1000-1014, 2021.

NEAGU, N. *et al.* Melasma treatment: a systematic review. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 33, n. 4, p. 1816-1837, 2022.

PARKER, E. T. *et al.* Quantitation of α -hydroxy acids in complex prebiotic mixtures via liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 30, n. 18, p. 2043-2051, 2016.

RATHEE, P *et al.* Skin hyperpigmentation and its treatment with herbs: An alternative method. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 7, N. 132, 2021

SHARAD, J. Glycolic acid peel therapy—a current review. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, p. 281-288, 2013.

SMITH, W. P. Comparative effectiveness of α -hydroxy acids on skin properties. **International journal of cosmetic science**, v. 18, n. 2, p. 75-83, 1996.

SOLANO, F. Photoprotection and skin pigmentation: Melanin-related molecules and some other new agents obtained from natural sources. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1537, 2020.

SOUSA, L. Q. *et al.* Bufadienolides from amphibians: A promising source of anticancer prototypes for radical innovation, apoptosis triggering and Na⁺/K⁺-ATPase inhibition. **Toxicon**, v. 127, p. 63-76, 2017.

SPIERINGS, N. M. K. Melasma: A critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 6, p. 1284-1289, 2020.

SPÖRL, F. *et al.* A circadian clock in HaCaT keratinocytes. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 131, n. 2, p. 338-348, 2011.

SZYMAŃCZYK, J. *et al.* Blue laser (450 nm) treatment of solar lentigines. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 21, p. 4919, 2021.

THAWABTEH, A. M. *et al.* Skin pigmentation types, causes and treatment—a review. **Molecules**, v. 28, n. 12, p. 4839, 2023.

VAN SCOTT, E. J.; Yu, R.J. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 11, n. 5, p. 867-879, 1984.

YAMAGUCHI, Y.; HEARING, V. J. Physiological factors that regulate skin pigmentation. **Biofactors**, v. 35, n. 2, p. 193-199, 2009.

YAMAMOTO, Y. *et al.* Effects of alpha-hydroxy acids on the human skin of Japanese subjects: the rationale for chemical peeling. **The Journal of dermatology**, v. 33, n. 1, p. 16-22, 2006.

YING, T. H. *et al.* Citric acid induces cell-cycle arrest and apoptosis of human immortalized keratinocyte cell line (HaCaT) via caspase-and mitochondrial-dependent signaling pathways. **Anticancer Research**, v. 33, n. 10, p. 4411-4420, 2013.

YU, R. J.; VAN SCOTT, E. J. Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 3, n. 2, p. 76-87, 2004.

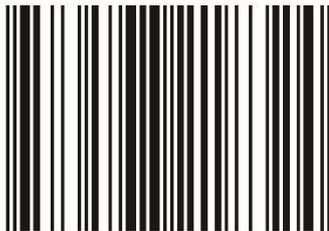


FANTÁSTICA

- EDITORA CIENTÍFICA -

ISBN: 978-65-982183-2-4

CSL



9 786598 218324