



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A eficácia e segurança do uso do retinol em produtos cosméticos antienvhecimento

Beatriz Magalhães de Araújo Sousa Neto

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A eficácia e segurança do uso do retinol em produtos cosméticos antienvelhecimento

Beatriz Magalhães de Araújo Sousa Neto

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento

2025

A eficácia e segurança do uso do retinol em produtos cosméticos antienvelhecimento

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright© 2023 Beatriz Magalhães de Araújo Sousa Neto

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Resumo

O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, que resultam em alterações estruturais e funcionais visíveis, como rugas, perda de elasticidade, hiperpigmentação e textura irregular. Entre as estratégias cosméticas disponíveis, o retinol e os seus derivados destacam-se pela sua eficácia comprovada na atenuação destes sinais. Esta dissertação apresenta uma revisão sistemática, conduzida segundo as diretrizes PRISMA 2020, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de produtos cosméticos contendo retinol ou derivados na melhoria dos sinais de envelhecimento facial em adultos. A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados *PubMed*, incluindo ensaios clínicos randomizados, controlados e duplamente cegos, com formulações tópicas de uso cosmético. Foram incluídos 8 estudos publicados entre 2006 e 2020, envolvendo 237 participantes, maioritariamente mulheres entre os 30 e 70 anos. As intervenções, com duração de 4 a 24 semanas, utilizaram concentrações de retinol ou derivados entre 0,05% e 0,5%. A maioria dos ensaios demonstrou melhorias significativas na redução de rugas finas, aumento da elasticidade e melhoria da textura cutânea, mesmo com concentrações baixas e uso contínuo. Os efeitos sobre hiperpigmentação foram menos explorados, mas os dados disponíveis indicam benefício. A incidência de efeitos adversos foi geralmente ligeira e transitória, incluindo eritema e descamação, sem eventos graves reportados. Conclui-se que o retinol e os seus derivados, em formulações cosméticas, são eficazes e seguros para a atenuação de sinais de envelhecimento cutâneo, apresentando melhor relação benefício-tolerabilidade.

Palavras-chave: *Cosméticos; Eficácia; Envelhecimento cutâneo; Retinol; Segurança.*

Abstract

Skin ageing is a multifactorial process influenced by intrinsic and extrinsic factors, leading to visible structural and functional changes such as wrinkles, loss of elasticity, hyperpigmentation, and uneven texture. Among available cosmetic strategies, retinol and its derivatives stand out for their proven efficacy in mitigating these signs. This dissertation presents a systematic review, conducted according to PRISMA 2020 guidelines, aimed at assessing the efficacy and safety of cosmetic products containing retinol or derivatives in improving facial skin ageing signs in adults. A bibliographic search was performed in PubMed, including randomized, controlled, double-blind clinical trials using topical cosmetic formulations. Eight studies published between 2006 and 2020 were included, involving 237 participants, mostly women aged 30 to 70 years. Interventions lasted 4 to 24 weeks, with retinol or derivative concentrations ranging from 0.05% to 0.5%. Most trials showed significant improvements in fine wrinkle reduction, increased elasticity, and enhanced skin texture, even at low concentrations with continuous use. Effects on hyperpigmentation were less frequently assessed but available data suggest a benefit. Adverse events were generally mild and transient, including erythema and desquamation, with no serious events reported. In conclusion, retinol and its derivatives in cosmetic formulations are effective and safe for attenuating signs of skin ageing, showing a favourable benefit–tolerability profile, particularly when stabilized or incorporated into controlled-release technologies.

Keywords: Cosmetics; Efficacy; Retinol; Skin ageing; Safety.

Índice

Resumo	v
Abstract	vii
Índice de figuras	xi
Índice de tabelas	xii
Lista de abreviaturas e acrónimos	xiii
1 Introdução	1
1.1 Anatomia da pele.....	1
1.2 Envelhecimento da Pele	5
1.2.1 Alterações anatomofisiológicas da pele no envelhecimento	8
1.3 Retinol	9
1.3.1 Definição e classificação (vitamina A e seus derivados)	9
1.3.2 Mecanismo de ação do retinol na pele	12
1.3.3 Propriedades do Retinol no Tratamento do Envelhecimento.....	13
1.3.4 Utilização do Retinol em Cosméticos	17
2 Objetivos.....	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3 Metodologia.....	22
3.1 Questão de investigação	22
3.2 Questão de pesquisa	22
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	23
3.4 Processo de seleção e extração de resultados	23
4 Resultados.....	24
4.1 Caracterização dos estudos	26
4.2 Avaliação da eficácia	29
4.3 Avaliação da segurança	31

5	Discussão.....	36
6	Conclusão	43
	Referências bibliográficas.....	44

Índice de figuras

Figura 1.1. Esquema da estrutura da pele	2
Figura 1.2. Esquema da estrutura da Epiderme	4
Figura 1.3. Estruturas químicas dos retinoides	11
Figura 1.4. Pigmentação da pele	16
Figura 4.1. Fluxograma Prisma	25

Índice de tabelas

Tabela 4.1. Caracterização Geral dos Estudos Incluídos	27
---	----

Lista de abreviaturas e acrónimos

A/O – Água-em-óleo

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AP 1 – Do inglês, *Activator Protein-1*

MITF – Do inglês, *Microphthalmia-associated transcription factor*

MLV-RAL – Retinaldeído em vesículas multilamelares

MMP – Metaloproteinases da matriz

O/A – Óleo-em-água

RA – Rugosidade média

RALDH – Enzimas aldeído desidrogenases

RAR – Do inglês, *Retinoic Acid Receptors*

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RPC – Retinil Propionato + climbazol

RXR – Do inglês, *Retinoid X Receptors*

RZ – Profundidade média das rugas

UV – Radiação ultravioleta

1 Introdução

1.1 Anatomia da pele

Em um ritmo acelerado, o envelhecimento é um fenómeno mundial que desafia cada vez mais os sistemas de saúde pública e as estruturas sociais. Em 2019, cerca de 1,0 mil milhões de pessoas tinham 60 anos ou mais, sendo esperado que esse número atinja 1,4 mil milhões em 2030 e ultrapasse mais de 2,1 mil milhões de pessoas globalmente até o ano de 2050, o que corresponde a mais de 20% da população mundial nessa faixa etária (1).

Simultaneamente, a esperança média de vida mundial aumentou significativamente nas últimas décadas, passando de 66,8 anos em 2000 para 73,1 anos em 2019. No entanto, nem sempre esse aumento na esperança media de vida é sinonimo de qualidade: observações recentes sugerem que grande parte da população idosa vive com doenças crónicas, dificuldades funcionais e alterações degenerativas (2).

Neste cenário, o envelhecimento da pele destaca-se como um dos sinais mais visíveis do envelhecimento do organismo, causando um grande impacto psicológico e social. O envelhecimento da pele é um processo biológico natural inevitável, mediado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Este fenómeno está associado a alterações morfológicas e funcionais que alteram a integridade e a aparência da pele, aumentando o interesse da população mundial pela busca de estratégias eficazes para retardar os feitos visíveis do envelhecimento (3).

Sendo o maior órgão do corpo Humano, a pele, exerce importantes funções de proteção física e imunológica, atuando como barreira contra agentes patogénicos (bactérias, fungos, vírus), radiação ultravioleta e poluentes, enquanto também desempenha um papel muito importante na homeostasia, na síntese de vitamina D e na perceção sensorial (4). Essa função de barreira diminui com a idade, levando ao afinamento da epiderme, ocorre também a redução da vascularização dérmica, perda de colagénio e elastina, além de ter uma menor capacidade regeneração, que se reflete no aparecimento de rugas, aumento de flacidez, hiperpigmentação, secura e alteração da textura da pele (5,6).

Estes sinais derivam de um processo degenerativo de múltiplas etapas, causados por fatores endógenos (senescência celular, alterações hormonais, stress oxidativo) e exógenos (radiação ultravioleta, poluição, tabaco), que afetam a homeostase da matriz extracelular e aceleram a degradação dos componentes estruturais da pele. Como consequência destes

fatores, o envelhecimento da pele tornou-se alvo de crescente atenção por parte da comunidade científica, bem como da indústria cosmética e da população em geral, estimulando a demanda por soluções eficazes, como os cosméticos com ação de anti-envelhecimento (6).

Estruturalmente, a pele é constituída por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme, cada uma possuindo características específicas que contribuem para o desempenho das suas funções fisiológicas (Figura 1.1) (2).

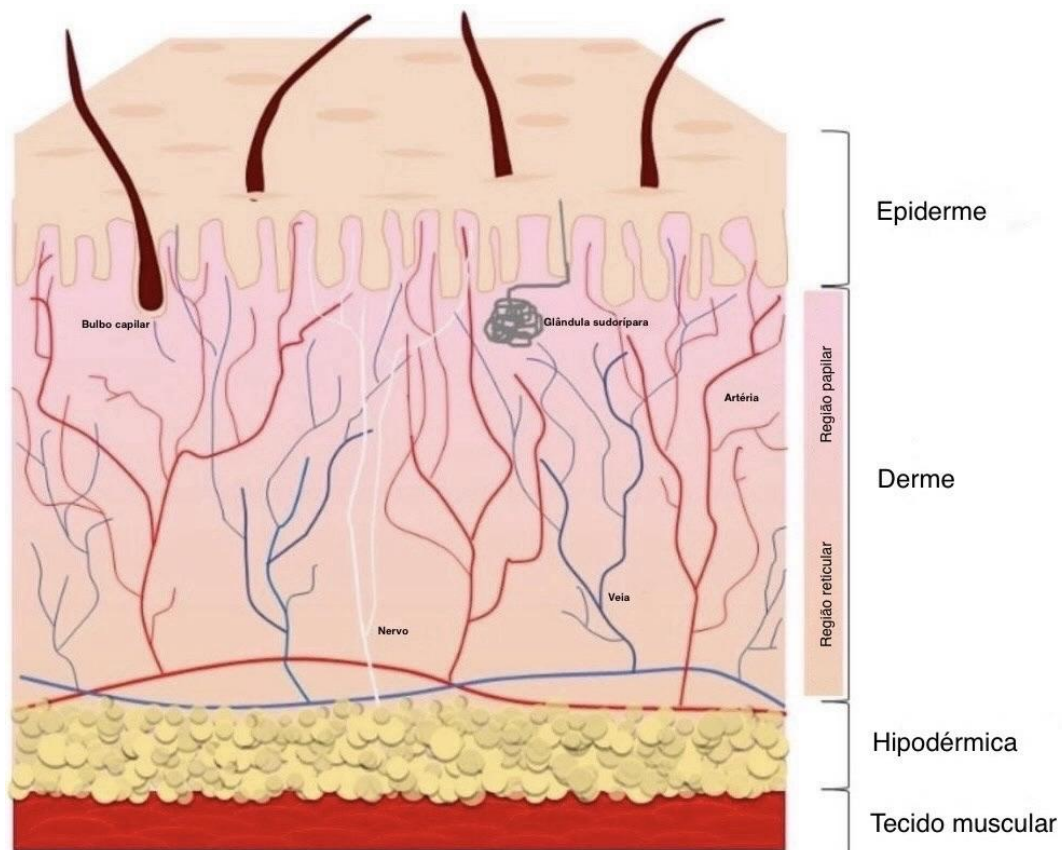


Figura 1.1. Esquema da estrutura da pele. Adaptado de (7)

A epiderme é a camada mais superficial da pele, composta por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, organizado em quatro a cinco subcamadas consoante a localização anatômica, incluindo, da mais profunda à mais superficial (Figura 1.2) (8,9).

- o estrato basal, onde se encontram queratinócitos de morfologia cúbica ou colunar com elevada capacidade proliferativa responsáveis pela regeneração da epiderme, funcionando como células-tronco que originam as restantes populações de queratinócitos das camadas

superiores, além de melanócitos, produtores de melanina, e células de Merkel com função sensorial;

- o estrato espinhoso, onde os queratinócitos começam a diferenciar-se, aumentando de volume e reforçando a adesão intercelular através de desmossomas que conferem resistência mecânica ao tecido;

- o estrato granuloso, onde os queratinócitos adquirem uma morfologia mais achatada e iniciam os processos finais de queratinização, acumulando grânulos de querato-hialina, ricos em filagrina essencial para a agregação de filamentos de queratina, e corpos lamelares, que libertam lípidos e enzimas hidrolíticas responsáveis pela formação da barreira lipídica e pela coesão do estrato córneo;

- o estrato lúcido, presente apenas na pele espessa como nas palmas das mãos e plantas dos pés, constituído por queratinócitos mortos compactados e translúcidos ricos em eleidina que formam uma camada de transição e reforçam a impermeabilidade e resistência da epiderme, sendo que esta camada existe apenas nessas regiões por estarem sujeitas a fricção e pressão intensas exigindo uma epiderme funcionalmente mais espessa e protetora;

- o estrato córneo, formado por corneócitos completamente diferenciados, resultantes da transformação terminal dos queratinócitos, que se organizam numa matriz lipídica extracelular conferindo resistência, coesão e impermeabilidade à superfície cutânea.

A epiderme desempenha um papel essencial na homeostase do organismo, funcionando como uma barreira bidirecional: prevenindo tanto a perda de água e de solutos, como a entrada de agentes patogénicos, químicos e físicos. O estrato córneo é particularmente relevante neste contexto, pois contém uma matriz lipídica composta por ceramidas, colesterol e ácidos gordos livres, essenciais para a impermeabilidade da pele (10,11).

O papel de barreira, desempenhado pela epiderme é sustentado por diversos componentes estruturais e bioquímicos. Entre eles, destacam-se os queratinócitos, que se originam no estrato basal a partir de células-tronco, que ao migrarem para a superfície, passam por um processo de diferenciação que culmina na formação dos corneócitos do estrato córneo. Durante esta progressão, sintetizam proteínas estruturais, fundamentais para a integridade da barreira cutânea (12).

Além do estrato córneo, existe ainda uma segunda linha de defesa na epiderme, localizada ao nível do estrato granuloso, constituída por *tight junctions* que controlam a passagem de moléculas entre células e reforçam a coesão epidérmica (13). Este sistema de defesa é

complementado por um processo de renovação contínua da epiderme, que ocorre num ciclo com duração média de 28 dias. O equilíbrio entre a proliferação celular nas camadas mais profundas e a descamação na superfície é determinante para a manutenção da função de barreira (14).

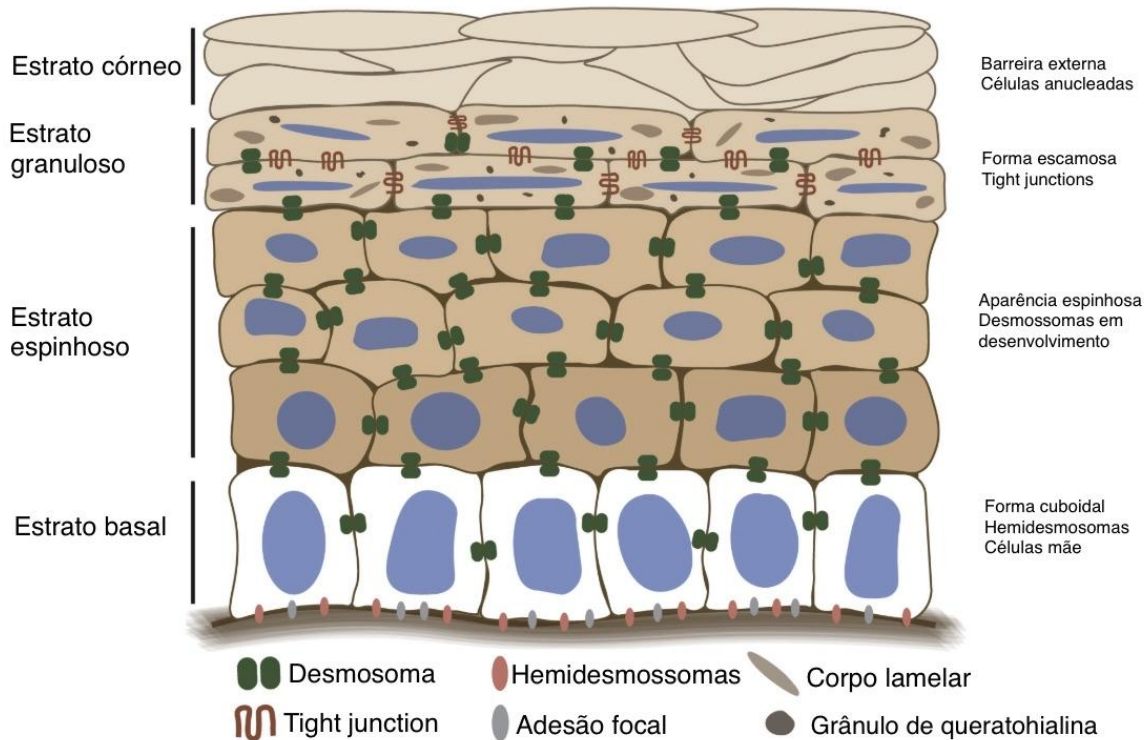


Figura 1.2. Esquema da estrutura da Epiderme. Adaptado de (15)

A derme é a camada intermediária da pele, situada entre a epiderme e a hipoderme, e desempenha um papel crucial na sustentação estrutural e funcional da pele. É composta por tecido conjuntivo que confere resistência mecânica, elasticidade e suporte às estruturas anexas da pele. Estruturalmente, a derme divide-se em duas camadas: a camada papilar, mais superficial, constituída por tecido conjuntivo laxo que contém capilares sanguíneos, terminações nervosas e fibras de colagénio e elastina; e a camada reticular, mais profunda, composta por tecido conjuntivo denso que abriga estruturas como glândulas sudoríparas e sebáceas, folículos pilosos, vasos sanguíneos e linfáticos (2,10).

As fibras de colagénio, proporcionam firmeza, enquanto as fibras de elastina conferem elasticidade à pele. O espaço intersticial entre as fibras é preenchido por uma importante substância composta principalmente por glicosaminoglicanos, entre os quais se destaca o ácido

hialurónico, que é responsável por promover a hidratação e o volume cutâneo (2). Esta matriz extracelular é continuamente produzida e renovada pelos fibroblastos, as células predominantes na derme, que garantem tanto a integridade como também a funcionalidade deste tecido. Para além dos fibroblastos, a derme contém outras células, como mastócitos, macrófagos e adipócitos, que desempenham papéis importantes na resposta imunológica, na regulação inflamatória e na homeostase de pele (2,10).

A derme também desempenha funções sensoriais e termorreguladoras. Contém terminações nervosas livres e corpúsculos especializados, como os de Meissner e Pacini, que percebem estímulos táteis e de pressão. A vascularização dérmica é indispensável para a termorregulação, permitindo a dissipação ou conservação de calor por meio da vasodilatação ou vasoconstrição dos vasos sanguíneos (8,9).

A hipoderme, é a camada mais profunda da pele, localiza-se imediatamente abaixo da derme. É constituída maioritariamente por tecido conjuntivo laxo e tecido adiposo, organizados numa matriz que confere suporte estrutural e funcional à pele. A sua espessura e composição variam consideravelmente entre regiões anatómicas e entre indivíduos, sendo influenciadas por fatores como a idade, o sexo e o estado nutricional (16).

Os lóbulos adiposos da hipoderme, são compostos por agregados de adipócitos separados por septos conjuntivos, e desempenham um papel multifuncional. Para além de atuarem como reserva energética, através do armazenamento de triglicéridos, exercem também funções essenciais na regulação da homeostase, funcionando como isolante contra variações de temperatura, e na proteção mecânica, amortecendo impactos sobre estruturas internas (16,17). A hipoderme possui ainda vasos sanguíneos e nervos de maior calibre do que os presentes na derme, sendo determinante para o aporte vascular e a inervação da pele (16).

Do ponto de vista funcional, a hipoderme é também um tecido metabolicamente ativo, que participa na modulação inflamatória e na homeostase sistémica (17). Assim, a hipoderme não deve ser considerada apenas uma estrutura de suporte, mas sim uma camada dinâmica, funcional, integrada na fisiologia global da pele (2).

1.2 Envelhecimento da Pele

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico inevitável que se traduz em alterações estruturais, funcionais e visíveis da pele. Estas modificações decorrem da interação entre mecanismos endógenos, o tempo e a genética, e fatores exógenos, como a exposição ambiental

e o estilo de vida. A proporção e intensidade com que cada um destes componentes influencia o envelhecimento da pele varia entre indivíduos e compreender esses processos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e intervenção (18).

O envelhecimento intrínseco, também conhecido como envelhecimento cronológico, é determinado geneticamente e caracteriza-se por alterações progressivas na estrutura e função da pele. Este processo manifesta-se de forma gradual, tornando-se progressivamente mais evidente com o avançar da idade e associa-se a um declínio progressivo da atividade celular, da renovação epidérmica e da produção de componentes essenciais da matriz extracelular, como o colagénio e a elastina (19). Entre os principais mecanismos implicados no envelhecimento intrínseco destacam-se stress oxidativo endógeno, encurtamento dos telómeros, redução da atividade dos fibroblastos e mastócitos, achatamento das doçes dermo-epidérmicas e alterações hormonais (18,19).

O encurtamento progressivo dos telómeros constitui um dos pilares centrais deste processo. Os telómeros, localizados nas extremidades dos cromossomas, desempenham um papel crucial na preservação da estabilidade genómica durante a divisão celular. A cada ciclo mitótico, estas estruturas encurtam-se de forma natural até atingirem um comprimento crítico que impede a continuidade da divisão celular, induzindo a senescência (20,21). Este fenómeno é particularmente relevante na epiderme, onde a renovação celular constante é essencial para manter a integridade cutânea. Este processo é agravado por danos oxidativos de baixa intensidade que afetam tanto os telómeros como outros componentes celulares, comprometendo a capacidade regenerativa da pele. Assim, o encurtamento dos telómeros é não só um marcador de envelhecimento biológico, mas também um agente ativo na perda de função e na deterioração estrutural observada na pele envelhecida (21).

Outro mecanismo fundamental é o stress oxidativo endógeno, resultante da produção contínua de espécies reativas de oxigénio (ROS) pelo metabolismo celular normal (7). Com o passar dos anos, os mecanismos antioxidantes naturais da pele tornam-se menos eficientes, provocando a acumulação de danos oxidativos no ácido desoxirribonucleico (ADN), proteínas e lípidos celulares. Esta acumulação interfere com a integridade estrutural da matriz extracelular e potencia a senescência celular, contribuindo significativamente para o envelhecimento cutâneo, mesmo na ausência de agressões ambientais (20,22).

A redução da atividade dos fibroblastos e mastócitos é também uma alteração característica do envelhecimento intrínseco. Os fibroblastos, responsáveis pela síntese de colagénio, elastina e outras proteínas estruturais da derme, tornam-se menos numerosos e menos funcionais com a

idade, resultando na diminuição da densidade e organização das fibras dérmicas. Os mastócitos, são importantes para a resposta inflamatória e imunitária da pele, também sofrem um declínio, o que compromete a regeneração tecidual e a defesa contra agressões externas (20,23).

Outro processo que agrava os sinais visíveis do envelhecimento da pele é o achatamento das junções dermo-epidérmicas, estas constituem uma alteração morfológica significativa, refletindo a perda das cristas dérmicas que interdigitam com a epiderme. Esta simplificação estrutural reduz a superfície de contacto entre as duas camadas, prejudicando a troca de nutrientes e oxigénio e tornando a pele mais vulnerável a lesões, contribui também para a perda de firmeza e elasticidade cutânea (20,24).

Por fim, as alterações hormonais, particularmente a diminuição dos níveis de estrogénios nas mulheres após a menopausa, exercem um impacto notável na qualidade da pele. A diminuição na produção hormonal está associada a uma menor síntese de colagénio e elastina, redução da hidratação, aumento da secura (xerose), menor espessura da pele e atraso na cicatrização (20,23).

O envelhecimento extrínseco da pele, frequentemente designado por fotoenvelhecimento, resulta da exposição contínua a fatores ambientais que aceleram o processo natural de envelhecimento cutâneo. Entre os principais agentes exógenos destacam-se a radiação ultravioleta (UV), a poluição atmosférica, o tabagismo e estilos de vida desfavoráveis, como má alimentação e stress. Estes fatores atuam sinergicamente, provocando alterações estruturais e funcionais na pele que se sobrepõem às modificações do envelhecimento intrínseco (19).

A radiação UV, especialmente os raios UVA e UVB, é considerada o principal fator ambiental responsável pelo envelhecimento extrínseco. A exposição à radiação UV induz a formação de ROS, que causam danos ao ADN, proteínas e lípidos celulares, comprometendo a integridade da pele. Além disso, a radiação UV ativa enzimas como as metaloproteinases da matriz (MMP), que degradam o colagénio e a elastina, proteínas essenciais para a firmeza e elasticidade da pele. Este processo resulta em rugas, flacidez e alterações na textura (25,26).

O envelhecimento extrínseco também é fortemente influenciado pela poluição atmosférica, a exposição a poluentes ambientais leva à formação de ROS e à inflamação cutânea, acelerando a degradação da matriz extracelular e promovendo alterações na pigmentação, como manchas escuras e hiperpigmentação (27,28).

O tabagismo é outro fator que intensifica o envelhecimento da pele. As substâncias tóxicas presentes no tabaco reduzem o fluxo sanguíneo cutâneo, comprometem a oxigenação e nutrição

dos tecidos e favorecem a produção de MMP, que enfraquecem a arquitetura dérmica ao degradarem fibras estruturais essenciais como o colagénio e a elastina, observa-se à perda de elasticidade e aparecimento precoce de rugas (6).

Além destes, um estilo de vida não saudável, como uma dieta pobre em antioxidantes, consumo excessivo de álcool, má qualidade de sono e excesso de stress, também influenciam o envelhecimento cutâneo. Estes fatores também têm sido associados ao aumento do stress oxidativo e inflamação cutânea, o que compromete a função de barreira da pele e aceleram o seu envelhecimento (29).

1.2.1 Alterações anatomofisiológicas da pele no envelhecimento

O envelhecimento cutâneo é um processo gradual e multifatorial, caracterizado por alterações progressivas que comprometem a estrutura, função e aparência da pele. Estas alterações resultam da combinação de fatores intrínsecos com fatores extrínsecos. O impacto destas alterações é particularmente visível nas camadas principais da pele epiderme, derme e hipoderme, este reflete-se numa perda progressiva da homeostase cutânea, da capacidade de regeneração e da função de barreira (6).

Na epiderme, camada mais superficial da pele, observa-se uma diminuição da espessura e uma redução da taxa de renovação celular. Este fenómeno deve-se a uma menor proliferação dos queratinócitos no estrato basal, o que leva a uma diminuição na renovação celular (30).

Como consequência, os corneócitos do estrato córneo tornam-se menos coesos e menos funcionais, comprometendo a barreira cutânea e facilitando a perda transepidérmica de água. Além disso, a produção de lípidos epidérmicos essenciais, como as ceramidas, diminui, contribuindo para uma pele mais seca e desidratada (31). Simultaneamente, o número de melanócitos reduz-se e a sua atividade torna-se irregular, provocando alterações na pigmentação, como hipopigmentações ou manchas senis. A população de células de Langerhans, fundamentais na resposta imunitária cutânea, também decresce com a idade, resultando numa defesa menos eficaz contra agentes patogénicos (30,32).

A derme, estrutura de suporte da pele, sofre alterações ainda mais acentuadas com o envelhecimento. A sua espessura diminui devido à perda de fibroblastos ativos e à redução da síntese de colagénio, elastina e outras proteínas da matriz extracelular (23). Paralelamente, aumenta a atividade das MMP, enzimas que degradam as fibras de colagénio e elastina existentes, aumentando, conduzindo a uma derme desorganizada, menos densa e fragilizada. Esta

alterações traduzem-se numa pele com menos elasticidade, mais propensa ao aparecimento de rugas, sulcos profundos e flacidez (33). A vascularização dérmica também é afetada, a diminuição do número e calibre dos capilares reduz a perfusão sanguínea local, comprometendo o fornecimento de oxigénio e nutrientes às células epidérmicas e dérmicas. Tal défice contribui para um aspeto mais baço e envelhecido da pele, bem como para uma cicatrização mais lenta (34).

Na hipoderme, ou tecido subcutâneo, é comum observar-se uma redistribuição e redução progressiva do tecido adiposo. Esta perda de volume contribui para alterações morfológicas no rosto. A hipoderme também desempenha um papel importante na termorregulação e na proteção mecânica, e a sua atrofia reduz a eficácia dessas funções, tornando a pele mais vulnerável a traumas físicos e variações térmicas (35).

Estas alterações estruturais refletem-se numa série de consequências funcionais. A função de barreira é prejudicada, tornando a pele mais suscetível à desidratação, infeções e irritações.

Em termos clínicos, estas alterações manifestam-se através do aparecimento de rugas finas e profundas, flacidez, textura cutânea irregular, perda de brilho, hiperpigmentações e pele mais frágil e seca (36).

As alterações anatómicas, nomeadamente ao nível do rosto, são visíveis e conseqüentemente têm um impacto individual e social muito grande. A aparência do rosto e as expressões desempenham um papel relevante na comunicação e a aparência envelhecida influencia as relações interpessoais (37–39). Assim, a procura por cuidados cosméticos é crescente a nível mundial. O mercado asiático é o principal mercado de produtos cosméticos, principalmente relacionados com o antienvelhecimento, mas a Europa tem demonstrado um crescimento acentuado da procura destes produtos (37–39).

1.3 Retinol

1.3.1 Definição e classificação (vitamina A e seus derivados)

A vitamina A é um micronutriente lipossolúvel essencial para diversas funções fisiológicas fundamentais no ser humano. Do ponto de vista bioquímico, trata-se de um grupo de compostos derivados dos retinóides, com estruturas e funções distintas, mas inter-relacionadas. Estes compostos desempenham papéis cruciais na visão, na diferenciação e proliferação celular, no sistema imunitário, na reprodução e na manutenção da integridade epitelial. A deficiência de

vitamina A pode originar consequências graves, como cegueira noturna, alterações na função imunológica e comprometimento da saúde cutânea (40).

A vitamina A existe em várias formas químicas ativas e de armazenamento. Entre estas, destaca-se o retinol, a forma alcoólica circulante mais comum e precursora de outras formas bioativas. O retinal, ou retinaldeído, é a forma aldeídica envolvida na fisiologia visual, nomeadamente na formação da rodopsina, o pigmento essencial para a visão em ambientes de baixa luminosidade. O ácido retinóico é a forma ácida e biologicamente mais ativa no que respeita à regulação génica, atuando por via da ligação a recetores nucleares específicos, como os *Retinoic Acid Receptors* (RAR) e *Retinoid X Receptors* (RXR). Por fim, os ésteres de retinilo, como o retinil palmitato, constituem as formas de reserva de vitamina A, armazenadas predominantemente no fígado e mobilizadas consoante as necessidades fisiológicas (40,41).

Quanto às fontes alimentares, a vitamina A pode ser obtida sob a forma de vitamina A pré-formada, presente em produtos de origem animal (como fígado, ovos e laticínios), ou como provitamina A, constituída essencialmente por carotenóides, como o β -caroteno, encontrados em vegetais de cor laranja e verde-escura. Os carotenóides são convertidos em retinol no intestino delgado, sendo esta conversão influenciada por diversos fatores, incluindo a composição da dieta, a presença de gordura, o estado nutricional e variabilidade genética entre indivíduos (42).

A nível farmacológico e dermatológico, os retinóides (compostos naturais ou sintéticos com atividade semelhante à da vitamina A) são classificados segundo a sua estrutura química e seletividade para recetores nucleares (Figura 1.3). Os retinóides naturais, ou de primeira geração, incluem o retinol, retinal e ácido retinoico. Estes apresentam estruturas lineares simples e baixa seletividade, mas são amplamente utilizados em contextos terapêuticos. A segunda geração, que inclui compostos como a acitretina, apresenta modificações estruturais que conferem maior estabilidade e eficácia, sendo usada principalmente no tratamento da psoríase. A terceira geração, composta por moléculas como o adapaleno e o bexaroteno, possui estruturas aromáticas que oferecem maior especificidade de ação e menor toxicidade sistémica. Recentemente, os retinóides de quarta geração, como o trifaroteno ou o seletinoide G, foram desenvolvidos com elevada seletividade para o recetor RAR- γ , predominante na epiderme, o que permite efeitos terapêuticos mais direcionados e com menor risco de irritação (43).

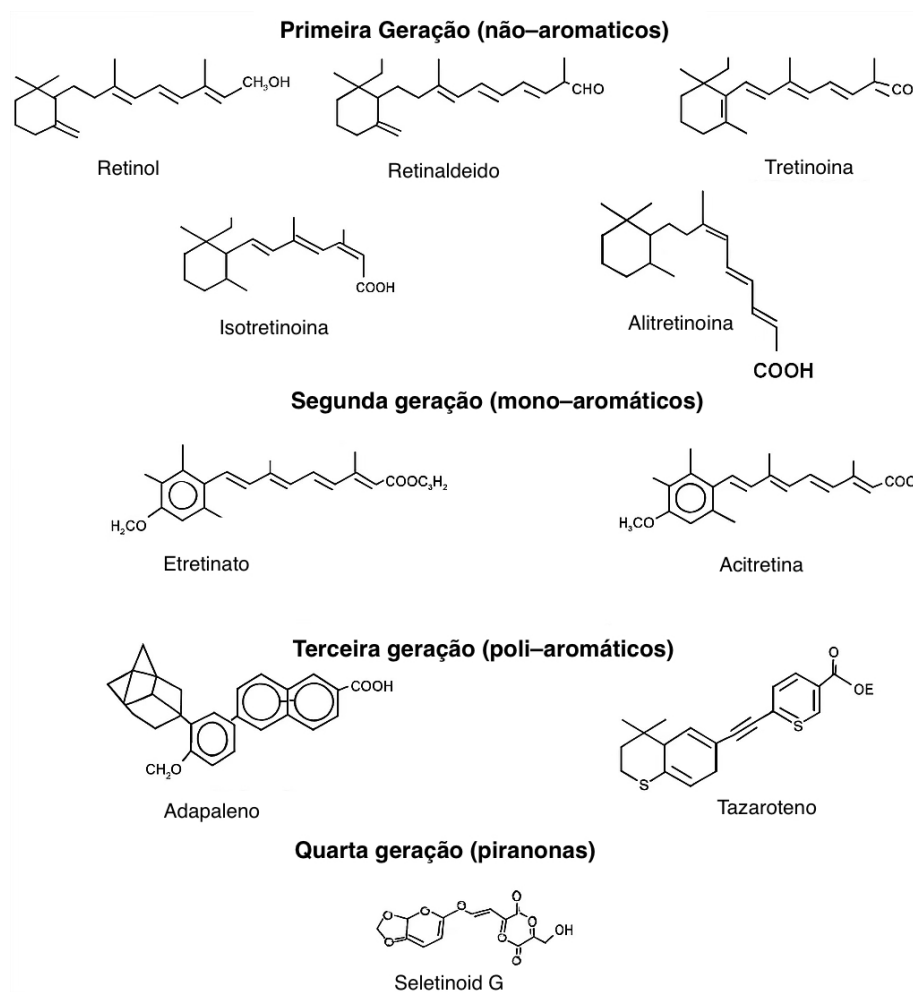


Figura 1.3. Estruturas químicas dos retinoides. Adaptado de (43)

A atividade biológica dos retinóides está intimamente associada à sua estrutura química. O anel β -ionona, a cadeia lateral insaturada e a presença de grupos funcionais determinam a afinidade de ligação aos recetores nucleares e, por conseguinte, a sua eficácia terapêutica. A interação com os recetores RAR e RXR regula a expressão de diversos genes envolvidos na proliferação, diferenciação e inflamação celular, fatores estes essenciais tanto em processos fisiológicos como em patologias cutâneas e oncológicas (41,44).

No contexto da saúde da pele, o retinol assume particular importância devido à sua ação direta sobre os queratinócitos e fibroblastos. Quando aplicado topicamente, o retinol é gradualmente oxidado até ácido retinoico, a forma ativa que atua nos recetores nucleares cutâneos. Esta conversão local permite a estimulação da síntese de colagénio, a inibição da degradação da matriz extracelular e o aumento da renovação epidérmica. Como tal, o retinol, e derivados (retinaldeído e/ou esters do retinil) são amplamente utilizados em formulações cosméticas e dermatológicas para o tratamento da acne, hiperpigmentações, rugas e outros sinais de envelhecimento cutâneo (45).

1.3.2 Mecanismo de ação do retinol na pele

O retinol, ou vitamina A, é amplamente utilizado em dermatologia e cosmética pela sua comprovada eficácia no tratamento de sinais de envelhecimento cutâneo, acne e hiperpigmentação. Este composto necessita de conversão enzimática sequencial até à forma biologicamente ativa, o ácido retinóico, que atua diretamente na modulação da expressão génica em células da epiderme e derme (43).

Após aplicação tópica, o retinol é absorvido pelas camadas superiores da pele e sofre duas etapas principais de metabolização intracelular: primeiro, é oxidado a retinaldeído por ação das enzimas retinol desidrogenases; em seguida, o retinaldeído é convertido em ácido retinoéico pela ação das enzimas aldeído desidrogenases (RALDH) (40,41).

O ácido retinóico, uma vez formado, exerce a sua ação através da ligação a recetores nucleares específicos, os RAR e RXR, presentes no núcleo das células cutâneas. Estes recetores funcionam como fatores de transcrição que regulam a expressão de diversos genes envolvidos na diferenciação celular, proliferação de queratinócitos, renovação epidérmica e síntese de colagénio. Como resultado desta ativação, verifica-se um espessamento da epiderme, aumento da elasticidade cutânea, diminuição da atividade das MMP, e normalização da função das glândulas sebáceas (43,46).

Importa distinguir o retinol de outros retinóides naturais e sintéticos, cujas propriedades diferem quanto à potência, irritabilidade e uso clínico. O ácido retinóico (tretinoína) é a forma biologicamente mais ativa, dispensando conversão enzimática, sendo, no entanto, é altamente irritante e considerado medicamento sujeito a prescrição médica. O retinaldeído, o intermediário entre retinol e ácido retinoéico, possui potência superior ao retinol e um perfil de irritabilidade intermédio. Já os ésteres de retinilo, como o retinil palmitato, são formas de armazenamento e apresentam uma conversão ainda mais lenta, sendo por isso menos eficazes mas melhor tolerados, o que os torna comuns em produtos cosméticos para peles mais sensíveis (40,41).

Os retinóides sintéticos, por sua vez, foram desenvolvidos com modificações estruturais que permitem maior seletividade para determinados recetores nucleares, com o objetivo de aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos adversos. Exemplos incluem o adapaleno e o trifaroteno, utilizados principalmente no tratamento da acne e da psoríase. Estes compostos não necessitam de conversão e atuam diretamente sobre os recetores-alvo, com diferentes perfis

farmacológicos conforme a geração a que pertencem. Ambos são considerados medicamentos sujeitos a prescrição médica (43).

1.3.3 Propriedades do Retinol no Tratamento do Envelhecimento

1.3.3.1 Renovação celular

O retinol possui diversas propriedades benéficas no combate ao envelhecimento cutâneo, destacando-se, entre elas, a sua capacidade de estimular a renovação celular da epiderme. Este processo é essencial para manter a integridade, a luminosidade e a textura uniforme da pele, que tendem a deteriorar-se com o avanço da idade. A renovação celular refere-se à substituição regular dos queratinócitos da camada basal da epiderme por novas células, que migram em direção à superfície e são eventualmente eliminadas sob a forma de células cornificadas. Com o envelhecimento cronológico ou fotoinduzido, este ciclo torna-se progressivamente mais lento, o que contribui para o aspeto baço, espessamento da camada córnea e acentuação das linhas finas (46).

Este processo ocorre em várias etapas bem definidas. Os queratinócitos são gerados na camada basal da epiderme por mitose celular. Estas células iniciam então a sua migração para as camadas mais superficiais, passando pela camada espinhosa, onde se começam a diferenciar, e pela camada granulosa, onde ocorre a produção de proteínas estruturais e de lípidos essenciais à formação da barreira cutânea. Finalmente, os queratinócitos atingem a camada córnea, onde perdem o núcleo e organelos, tornando-se corneócitos, células mortas achatadas que compõem a camada mais externa da epiderme. Estas células são eventualmente eliminadas através da descamação fisiológica (46).

O papel do retinol neste processo está ligado à sua conversão intracelular em ácido retinóico, que atua como molécula sinalizadora ao ligar-se a recetores nucleares RAR. Esta ligação induz a expressão de genes associados à proliferação celular, estimulando a divisão dos queratinócitos na camada basal e acelerando a renovação epidérmica. Ao mesmo tempo, regula positivamente a expressão de genes envolvidos na diferenciação queratinocítica, garantindo a formação adequada da barreira cutânea (40,46).

Outro aspeto relevante é que a renovação celular promovida pelo retinol também favorece a remoção de células danificadas pelo stress oxidativo e lesões induzidas pela radiação

ultravioleta, o que contribui para a prevenção de alterações estruturais e funcionais associadas ao envelhecimento cutâneo precoce (26,43).

A ação gradual do retinol permite uma estimulação contínua da renovação celular, tornando-o adequado para regimes antienvelhecimento de longo prazo, mesmo em peles mais sensíveis (46).

A ação do retinol sobre a renovação celular constitui um dos pilares da sua eficácia no combate ao envelhecimento cutâneo, promovendo não apenas a regeneração e o rejuvenescimento visível da pele, mas também o restabelecimento da sua função fisiológica e protetora (26).

1.3.3.2 Produção de colagénio e elastina

A produção de colagénio e elastina na pele é um processo essencial para a manutenção da firmeza, elasticidade e integridade estrutural cutânea sendo este regulado por uma complexa interação de sinais celulares e fatores de crescimento entre os quais se destaca a atuação do retinol que ao ser aplicado topicamente é convertido em ácido retinóico, liga-se a recetores específicos conhecidos como RAR e RXR. Esta ligação desencadeia uma cascata de transcrição genética que resulta na ativação de genes responsáveis pela síntese de componentes estruturais da matriz extracelular nomeadamente os genes que codificam as cadeias de colagénio tipo I e III, bem como os elementos necessários à produção de fibras elásticas como a tropoelastina e a fibrilina-1 (23,26). Esta estimulação leva ao aumento da atividade dos fibroblastos dérmicos que passam a sintetizar e secretar maior quantidade de colagénio novo contribuindo para o reforço da estrutura dérmica e para a reparação de danos acumulados com o envelhecimento ou com a exposição solar crónica. Paralelamente, o retinol exerce uma ação reguladora sobre as enzimas que degradam a matriz extracelular nomeadamente as MMP cuja expressão é inibida por via da modulação de fatores como o activator Protein-1 (AP-1) e pelo aumento dos inibidores teciduais de metaloproteinases resultando assim numa preservação mais eficaz das fibras de colagénio e elastina já existentes (23,47). O resultado global deste mecanismo é um ambiente dérmico mais propício à regeneração e à manutenção da densidade cutânea traduzindo-se em melhorias visíveis da qualidade da pele ao longo do tempo (43,48).

1.3.3.3 Ação antioxidante

A aplicação tópica de retinol tem demonstrado melhorar o estado oxidativo da pele e reduzir os marcadores que o provocam, contribuindo assim, para a preservação da integridade da matriz dérmica e para a prevenção dos sinais visíveis do envelhecimento cutâneo, como as rugas, a perda de firmeza e a textura irregular (45).

Os retinóides apresentam uma ação antioxidante indireta, contribuindo para a proteção das células cutâneas contra as agressões provocadas pelo stress oxidativo. Este fenómeno resulta de um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio e a capacidade antioxidante endógena da pele, sendo um dos principais fatores implicados no envelhecimento cutâneo extrínseco. A exposição à radiação UV, à poluição e a outros agentes ambientais potencia significativamente a produção de ROS, provocando peroxidação lipídica, inflamação, degradação da matriz extracelular da pele e danificando o ADN.

Para exercer o seu efeito antioxidante o retinol liga-se aos recetores nucleares RAR e RXR, provocando a modulação da expressão de genes envolvidos na defesa antioxidante, incluindo enzimas como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase (49). Além disso, o retinol pode reduzir a expressão de MMP, cuja sua ativação está associada à degradação do colagénio e elastina sob influência do stress oxidativo, como já referido anteriormente (43).

1.3.3.4 Despigmentação

A despigmentação é um processo de redução da pigmentação cutânea, com o objetivo de aclarar áreas escurecidas da pele, uniformizar o tom e atenuar manchas associadas a hiperpigmentação. Este fenómeno pode ocorrer de forma fisiológica ou ser induzido por agentes tópicos ou procedimentos dermatológicos. Na prática cosmética e dermatológica, a despigmentação visa inibir ou regular a produção de melanina pelos melanócitos, reduzir a transferência do pigmento para os queratinócitos e acelerar a renovação epidérmica para eliminar células pigmentadas (43,50).

A hiperpigmentação está frequentemente associada ao fotoenvelhecimento, a processos inflamatórios ou a alterações hormonais, manifestando-se sob a forma de melasma, lentigens solares, hiperpigmentação pós-inflamatória, entre outros (51,52). Nestes casos, o aumento da produção de melanina ou a sua distribuição irregular contribuem para o aparecimento de manchas visíveis na pele (52).

Este fenômeno ocorre quando as células especializadas localizadas na camada basal da epiderme, os melanócitos são estimulados por fatores externos como o UV, processos inflamatórios ou alterações hormonais, conduzindo a uma ativação excessiva da via da melanogênese. A enzima tirosinase, fundamental na conversão da tirosina em melanina, tem a sua atividade aumentada em resposta a estímulos como os raios UVB, que promovem a expressão de fatores de transcrição como o *microphthalmia-associated transcription factor* (MITF), regulador principal da biossíntese de melanina (53,54).

A melanina sintetizada nos melanossomas e transferida para os queratinócitos nas camadas mais superficiais da epiderme. Quando esta produção é excessiva ou quando a distribuição dos melanossomas é desregulada, ocorrem acumulações localizadas de pigmento, originando hiperpigmentações visíveis, como o melasma, os lentigos solares ou a hiperpigmentação pós-inflamatória. Estes depósitos de pigmento tornam-se mais evidentes com o passar do tempo, particularmente em áreas expostas ao sol, sendo considerados marcadores cutâneos do envelhecimento extrínseco (43,52) (Figura 1.4).

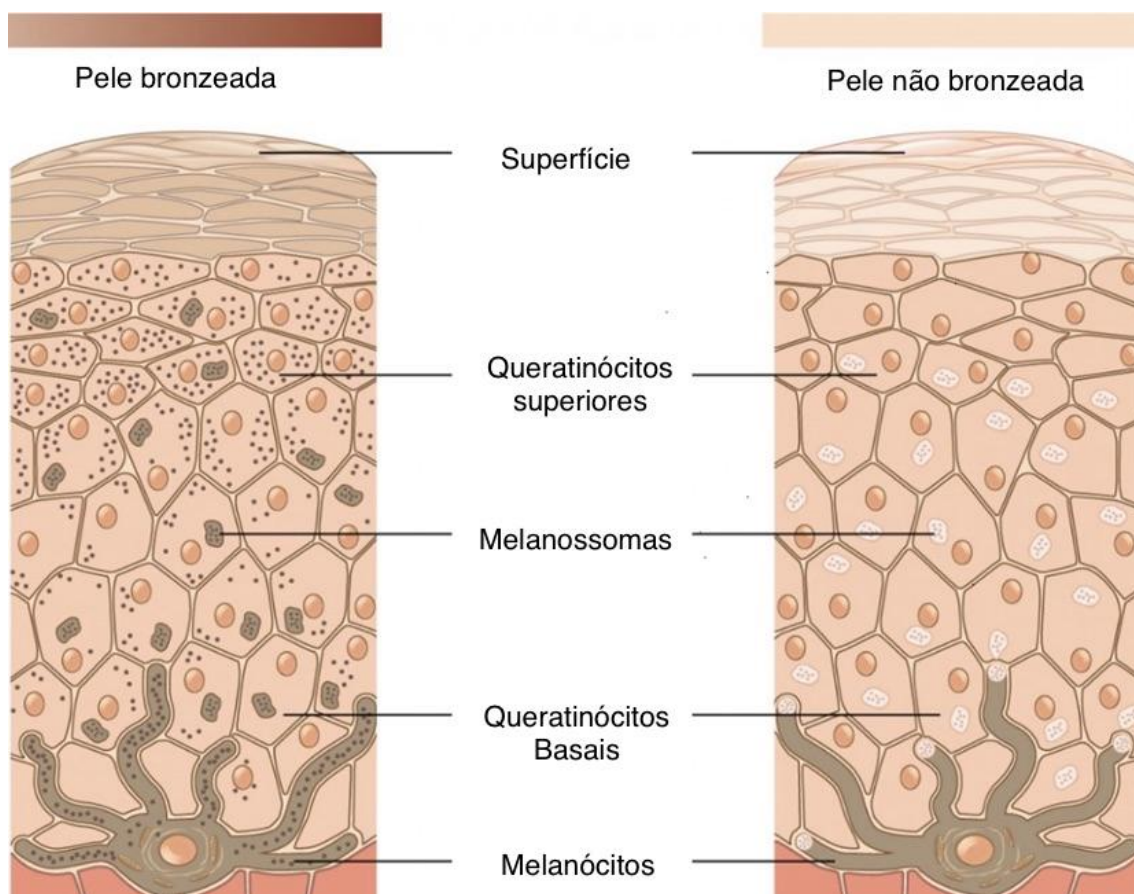


Figura 1.4. Pigmentação da pele. Adaptado de (55)

O retinol tem demonstrado eficácia na despigmentação cutânea, atuando sobre diversos mecanismos moleculares envolvidos na melanogênese. Os seus metabolitos ativos, como o ácido retinóico, modulam negativamente a atividade da tirosinase, que é a enzima limitante da síntese de melanina, provocando a inibição da conversão da tirosina em levodopa e, subsequentemente, em melanina (51,56). Este efeito leva à redução da produção de pigmento pelos melanócitos.

Para além de interferir no mecanismo de produção de melania, o uso tópico de produtos cosméticos contendo retinol também pode atenuar de forma significativa as áreas hiperpigmentadas, promovendo um tom de pele mais homogêneo e luminoso, pois o retinol promove a renovação celular da epiderme, acelerando o ciclo de *turnover* dos queratinócitos (50,57). Esta renovação facilita a remoção progressiva das camadas pigmentadas da epiderme, contribuindo para o aclaramento gradual da pele.

A sua ação esfoliante suave também potencia a eficácia de outros ingredientes despigmentantes frequentemente associados em formulações cosméticas (54).

Importa referir que, embora o retinol não seja um despigmentante clássico, os seus efeitos indiretos e complementares na normalização da pigmentação cutânea tornam-no um ingrediente valioso na abordagem terapêutica e cosmética da hiperpigmentação associada ao envelhecimento (51,54).

1.3.4 Utilização do Retinol em Cosméticos

O retinol, é amplamente utilizado na formulação de produtos cosméticos antienvelhecimento. A sua incorporação em cosméticos resulta do conhecimento consolidado da sua atividade biológica a nível cutâneo, que inclui a promoção da renovação celular, o estímulo da síntese de colagénio e elastina, a regulação da produção de melanina e a modulação da resposta inflamatória (26).

Nos produtos cosméticos, o retinol é atualmente utilizado em concentrações reguladas, com um limite máximo de 0,3% de retinol equivalente em produtos faciais ou de aplicação *leave-on* e 0,05% em loções corporais, conforme estabelecido pela legislação europeia. A concentração específica utilizada em cada formulação depende da finalidade do produto e do tipo de pele a que se destina (58).

A utilização do retinol em cosméticos impõe desafios técnicos específicos relacionados com a sua estabilidade química e tolerância cutânea. Quimicamente instável, o retinol é sensível à luz, ao oxigénio e ao calor, o que pode comprometer a sua eficácia nas formulações convencionais. Para ultrapassar estas limitações, têm sido desenvolvidas diversas estratégias de estabilização, como a microencapsulação, a utilização de veículos lipossomais ou a associação com antioxidantes, como a vitamina E o ácido ferúlico. Estas tecnologias permitem proteger o retinol da degradação e promover uma libertação controlada, aumentando a sua biodisponibilidade cutânea e reduzindo o risco de irritação (26,59).

Existem vários tipos de formulações que contem retinol, como cremes, sérums, loções e géis, sendo adaptados a diferentes tipos de pele e necessidades. As formulações mais recentes adotam tecnologias de libertação prolongada e sistemas de encapsulamento inteligentes, que visam melhorar a estabilidade e a eficácia, minimizando os efeitos indesejáveis (59).

Além do retinol propriamente dito, os cosméticos podem conter outros derivados da vitamina A, como o retinaldeído ou retinil palmitato, que apresentam diferentes níveis de potência e tolerabilidade. Estes compostos são frequentemente utilizados em peles sensíveis ou como forma de adaptação progressiva antes da introdução do retinol. Embora menos potentes, os derivados do retinilo são mais estáveis e melhor tolerados, desempenhando um papel complementar importante na dermocosmética antienvhecimento (46).

A escolha da forma farmacêutica adequada é um fator determinante na eficácia e tolerabilidade dos cosméticos contendo retinol. Sendo uma molécula de elevada atividade biológica mas quimicamente instável, o retinol requer veículos que assegurem não só a sua estabilidade durante o armazenamento, como também a sua libertação controlada e penetração eficaz nas camadas cutâneas desejadas. As formas farmacêuticas modernas visam, maximizar a biodisponibilidade cutânea do retinol e minimizar os efeitos adversos, adaptando-se às características individuais da pele e ao objetivo pretendido (48).

Entre as formas farmacêuticas mais comuns encontram-se os cremes, as loções, os géis e as emulsões. Cada uma destas apresentações possui características físico-químicas e tecnológicas distintas, com implicações diretas na absorção, estabilidade e tolerância do retinol (59).

Os cremes são preparações semissólidas compostas por uma emulsão de fase aquosa e fase oleosa, estabilizada por emulsionantes. Pode ser do tipo óleo-em-água (O/A), mais leve e de fácil absorção, ou água-em-óleo (A/O), mais oclusiva e hidratante. Os cremes são amplamente

utilizados para aplicação tópica devido à sua boa espalhabilidade, facilidade de aplicação e capacidade de transportar princípios ativos até às camadas superficiais da pele (59,60).

Os cremes (emulsões O/A ou A/O) são uma das formas mais utilizadas, graças à sua capacidade de fornecer hidratação e criar uma barreira semioclusiva que favorece a penetração cutânea. Permitem uma libertação progressiva do retinol e são geralmente melhor tolerados por peles secas ou maduras, sobretudo quando associados a excipientes emolientes e agentes calmantes (26).

A composição de um creme inclui, além das fases lipídica e aquosa, excipientes como conservantes, espessantes e antioxidantes, que garantem estabilidade microbiológica e química. O equilíbrio entre os componentes influencia diretamente a textura, a eficácia e a tolerância cutânea do produto. A formulação é cuidadosamente desenvolvida para permitir uma libertação adequada do princípio ativo, melhorar a adesão à pele e evitar fenómenos como a separação de fases ou a degradação do fármaco (61,62).

Os sérums, são formulações cosméticas fluidas, apresentadas sob várias formas farmacêuticas, geralmente aquosas ou hidroalcoólicas, com elevada concentração de ingredientes ativos. Devido à sua textura leve e rápida absorção, são indicados para peles oleosas ou para aplicação localizada. Quando incorporam retinol em sistemas estabilizados (microcápsulas ou lipossomas, por exemplo), os sérums conseguem fornecer uma absorção rápida sem comprometer a estabilidade do ativo (63).

As loções e emulsões fluidas apresentam uma viscosidade menos que os cremes, e são adequadas para grandes áreas ou para peles sensíveis, especialmente em climas quentes ou húmidos. Já os géis, normalmente baseados em polímeros hidrofílicos, oferecem uma sensação refrescante e de rápida secagem, sendo indicados para peles acneicas ou com tendência a oleosidade, embora apresentem menor capacidade hidratante (62).

Além das formas clássicas, os avanços da tecnologia cosmética permitiram o desenvolvimento de formas farmacêuticas inovadoras, destacando-se os sistemas de encapsulamento e libertação controlada, que têm como principal objetivo melhorar a estabilidade do ativo, otimizar a penetração cutânea e reduzir a sua irritabilidade. Estas tecnologias têm permitido ultrapassar limitações associadas à instabilidade química do retinol e à sua baixa tolerância, contribuindo para formulações mais eficazes e seguras (59).

Um dos principais sistemas inovadores utilizados atualmente são os lipossomas (64).

Os lipossomas são vesículas esféricas formadas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas que envolvem uma fase aquosa central. Este sistema mimetiza a estrutura das membranas biológicas, permitindo um elevado grau de compatibilidade com a pele. No caso do retinol, os lipossomas servem como reservatórios que o encapsulam e protegem da oxidação, conferindo-lhe maior estabilidade ao longo do tempo. Além disso, promovem a penetração cutânea ao fundirem-se com as membranas celulares do estrato córneo, facilitando a libertação gradual do ativo nas camadas viáveis da epiderme e, potencialmente, na derme superficial. Os lipossomas são especialmente úteis em formulações para peles sensíveis ou reativas, uma vez que reduzem a irritação associada ao contato direto do retinol com a pele (59).

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da utilização do retinol em produtos cosméticos de aplicação tópica na abordagem do envelhecimento da pele do rosto através de uma revisão sistemática da literatura científica, com especial enfoque em ensaios clínicos randomizados, controlados e duplamente cegos, que comparassem a aplicação tópica de retinol ou dos seus derivados com um grupo controlo (placebo ou veículo), em indivíduos adultos saudáveis.

2.2 Objetivos específicos

Foram definidos como objetivos específicos:

- Descrever a diminuição de sinais de envelhecimento da pele do rosto, como rugas, manchas hiperpigmentadas, perda de elasticidade, firmeza e alterações da textura da pele;
- Descrever a duração média dos tratamentos com retinol e o tempo mínimo para conseguir resultados eficazes;
- Descrever efeitos adversos da utilização do retinol em produtos cosméticos de aplicação no rosto.

3 Metodologia

A presente dissertação foi realizada sob a forma de uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de identificar e analisar criticamente os estudos disponíveis sobre a eficácia e segurança do uso de retinol e derivados em produtos cosméticos com ação antienvelhecimento. A metodologia seguiu as diretrizes da declaração PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), garantindo a transparência e o rigor científico em todas as etapas do processo (65).

3.1 Questão de investigação

A questão de investigação que orientou esta revisão foi: “Os produtos cosméticos contendo retinol ou derivados são eficazes e seguros quando utilizados no envelhecimento da pele do rosto de indivíduos adultos com sinais de fotoenvelhecimento?”. Esta foi estruturada de acordo com o modelo PICO, tendo sido definida a população como indivíduos adultos com sinais clínicos de envelhecimento cutâneo, a intervenção como a utilização de retinol e seus derivados em formulações cosméticas tópicas, a comparação com placebo ou ausência de intervenção, e os desfechos como os efeitos sobre a redução de rugas, firmeza, elasticidade e outros sinais visíveis de envelhecimento cutâneo, bem como a ocorrência de efeitos adversos locais, como eritema, descamação ou irritação.

3.2 Questão de pesquisa

A pesquisa bibliográfica e seleção dos artigos foi realizada nas bases de dados *PubMed*, no mês de maio de 2025. A estratégia de pesquisa combinou termos MeSH e palavras-chave, com o uso de operadores booleanos, truncatura e variações ortográficas, com a seguinte equação de pesquisa: (retinol OR "vitamin A" OR "retinoic acid" OR "retinoids") AND (cosmetic* OR "skin care" OR "topical formulation" OR "topical treatment") AND ("skin aging" OR "photoaging" OR "wrinkle*" OR "fine lines" OR "dermal elasticity" OR "collagen production") AND (efficacy OR effectiveness OR "clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR "comparative study").

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos em português ou inglês, envolvendo participantes humanos com idade igual ou superior a 18 anos. Foram considerados admissíveis estudos que abordassem a aplicação tópica de retinol ou seus derivados em formulações cosméticas, desde que avaliassem parâmetros de eficácia antienvelhecimento e/ou segurança cutânea, sem restrição temporal. Foram excluídos estudos realizados *in vitro* ou em animais, estudos que não envolvessem produtos cosméticos, estudos que avaliassem a utilização de retinol ou derivados, juntamente com outros ingredientes cosméticos com ação antienvelhecimento conhecida e que pudessem influenciar os resultados obtidos, todo o tipo de revisões, literatura de opinião, relatos de caso, dissertações não publicadas, cartas ao editor ou documentos não sujeitos a revisão por pares.

3.4 Processo de seleção e extração de resultados

O processo de seleção e triagem dos estudos foi realizado pela autora, em duas fases: após aplicação da equação de pesquisa na bases de dados *PubMed*, da remoção de duplicados e da aplicação dos critérios de inclusão através dos filtros existentes na base de dados, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para exclusão de estudos que não obedecessem aos critérios de inclusão; numa segunda fase, foram analisados os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis, de acordo com os critérios previamente estabelecidos.

O processo de seleção dos estudos foi documentado através do fluxograma PRISMA 2020, apresentado na Figura 4.1 e descrito no capítulo 4 Resultados.

Para cada estudo incluído, foram extraídos dados relativos aos autores, ano de publicação, desenho do estudo, número de participantes, características da amostra, tipo e concentração do retinol utilizado, forma de aplicação, duração do tratamento, variáveis de avaliação (rugas, melhoria da textura da pele, aumento da elasticidade e firmeza, hidratação e a pigmentação), principais resultados em termos de eficácia e segurança (eritema, descamação, secura cutânea, sensação de ardor ou picadas, prurido, sensação de repuxamento, edema), e conclusões dos autores.

4 Resultados

A pesquisa bibliográfica inicial identificou 255 registros. Após aplicação do filtro “ensaios clínicos” na base de dados *PubMed*, obtiveram-se 49 artigos. Não foram detetados registros duplicados, uma vez que foi utilizada apenas uma base de dados. Na triagem por título e resumo, 30 artigos foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão, nomeadamente por serem estudos *in vitro* ou em animais (n=24), ou por avaliarem condições clínicas distintas do envelhecimento cutâneo (n=6). Posteriormente, foram avaliados 19 textos completos, dos quais 2 não foi possível obter o acesso integral.

Dos 17 artigos avaliados em texto completo, 9 foram excluídos pelos seguintes motivos: Intervenções não relacionadas com retinol/derivados (n = 4); Estudos pré-clínicos/*in vitro* sem dados clínicos (n = 2); Estudos sem foco no envelhecimento da pele facial (n = 1); Formulações contendo outros ativos antienvhecimento como vitamina C (n = 1) e Formulações contendo outros ativos antienvhecimento como ácido láctico (n = 1). (Figura 4.1).

Após a aplicação de todos os critérios, 8 estudos foram incluídos na análise qualitativa desta revisão sistemática.

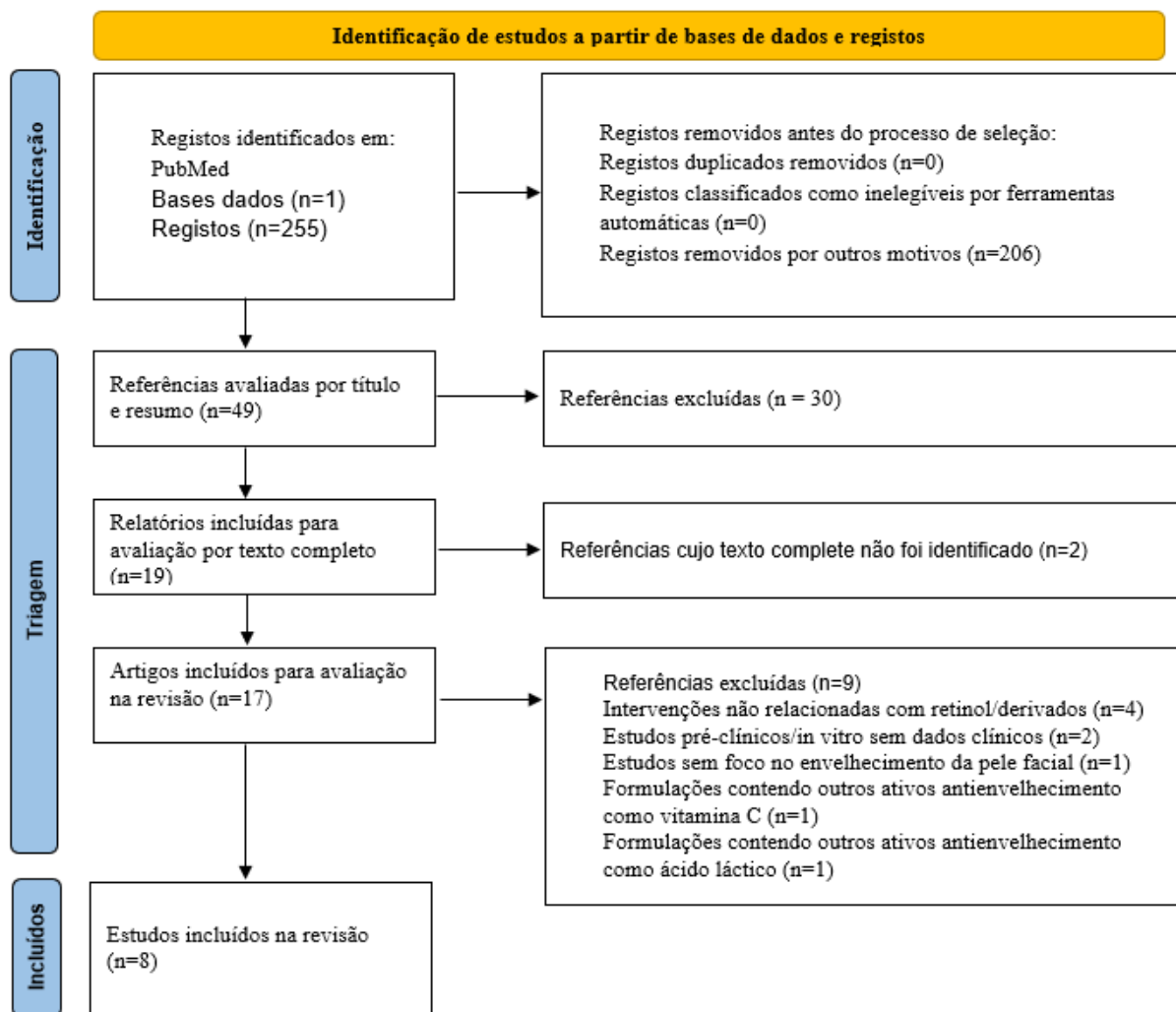


Figura 4.1. Fluxograma Prisma. Adaptado de (66)

4.1 Caracterização dos estudos

Os estudos incluídos (n=8) foram publicados entre 2006 e 2020, envolvendo amostras entre 11 e 45 participantes, totalmente em mulheres entre os 30 e 70 anos, com sinais clínicos de fotoenvelhecimento facial. A maioria foi realizada na Ásia (n=5), nomeadamente Coreia do (67–71), os restantes estudos decorreram na Europa (Polónia) (n=2) (72,73) e na América do Norte (EUA) (n=1) (74).

A maioria dos estudos apresentava desenho randomizado, duplo-cego e comparativo com controlo placebo/veículo ou comparador ativo (68,69). Sete utilizaram a metodologia *split-face* (67,70–74) (Tabela 4.1).

A duração das intervenções variou entre 4 e 24 semanas e foram testados cosméticos contendo retinol (n=2) (72,73) ou derivados, nomeadamente retinaldeído (n=2) (69,70) ou esteres do retinol (n=4) (67,68,71,74) em formulações cosméticas maioritariamente em creme (n=7) (67–72,74). Foi incluído um trabalho que utilizou a associação de retinil propionato com climbazol (74) pois considerou-se que a ação do climbazol não influenciava a atividade antienvhecimento por ser considerado um antifúngico (67). Nos ensaios com retinol, as concentrações avaliadas variaram entre 0,15% e 0,5% (72,73). Entre os derivados, dois estudos testaram retinaldeído nas concentrações de 0,05% e 0,1% (69,70) (Tabela 4.1).

Quatro ensaios testaram a aplicação uma vez ao dia (67,70,72,73), e quatro testaram a sua aplicação bi-diária (68,69,71,74). A penas um trabalho utilizou placebo no grupo controlo (71), os restantes utilizaram retinol (67,68,70,74) ou concentrações diferentes do mesmo ingrediente ativo (69,72,73)

Autores	Ano	Tipo de Estudo	País	Nº Participantes	Idade média (anos)	Forma cosmética	Substância em estudo	Controlo	Concentração	Frequência aplicação	Duração (semanas)
Kim KH et al. (67)	2015	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	Coreia do Sul	12	54,4 ± 6,5	Creme	<i>Bis-retinamido methylpentane</i>	Retinol	ND	1x/dia	4
Kim H et al. (68)	2011	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Coreia do Sul	11	44,5 ± 6,2	Cremses	Retinil retinoato	Retinol	0.06%	2x/dia	12
Kwon HS et al. (69)	2018	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Coreia do Sul	40	46,7 ± 5,4	Creme	Retinaldeído	ND	0.05% e 0.1%	2x/dia	12
Kim J et al. (70)	2021	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	Coreia do Sul	23	45,2 ± 6,1	Creme	Retinaldeído	Retinol	0.05% e 0.1%	1x/dia	8
Lee MS et al. (71)	2006	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	Coreia do Sul	29	40,3 ± 0,5	Creme	Retinil N-formil aspartamato	Placebo	ND	2x/dia	24
Zasada M, Budzisz E (72)	2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	Polónia	40	41,8 ± 7,3	Creme	Retinol	ND	0.15% e 0.3%	1x/dia	8
Zasada M et al. (73)	2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	Polónia	37	46,0 ± 5,8	Sérum	Retinol	ND	0.3% e 0.5%	1x/dia	12
Hawkins S et al. (74)	2017	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, <i>split-face</i>	EUA	45	Entre 40 a 70	Creme	Retinil propionato + Climbazol	Retinol	0.3% + 0.5%	2x/dia	16

Legenda: DP – desvio padrão; EUA – Estados Unidos da América; ND – não descrito

Tabela 4.1. Caracterização Geral dos Estudos Incluídos.

4.2 Avaliação da eficácia

Todos os ensaios clínicos incluídos nesta revisão evidenciaram que o retinol e os seus derivados apresentam eficácia no tratamento cosmético do envelhecimento cutâneo. Os principais *outcomes* reportados foram a redução de rugas, a melhoria da textura cutânea e o aumento da elasticidade e firmeza, embora a magnitude do efeito e a significância estatística variem de acordo com a formulação e as concentrações utilizadas. Para além destes, foram igualmente avaliados outros parâmetros, como a hidratação e a pigmentação, ainda que nem todos os estudos os tenham explorado com a mesma profundidade.

No estudo de Kim KH et al. (67), que investigou uma nova substância, considerada híbrido do retinol, o *bis-retinamido methylpentane*, verificou-se que esta molécula, mais estável à oxidação e fotodegradação do que o retinol puro, produziu melhorias significativas na aparência das rugas, textura cutânea e luminosidade da pele após 12 semanas de aplicação. Os resultados mostraram reduções marcantes na profundidade das rugas e melhoria global da pele, confirmadas por análises instrumentais e clínicas ($p < 0,05$ em todos os parâmetros principais). O estudo destacou ainda a estabilidade química superior do *bis-retinamido methylpentane* em comparação com o retinol, sugerindo uma eficácia mais consistente ao longo do tempo.

O estudo desenvolvido por Kim H et al. (68), que comparou o retinil retinoato 0,06% e retinol 0,075% durante 12 semanas revelou que ambos melhoraram significativamente o grau de rugas ($p < 0,05$), mas o retinil retinoato apresentou resultados superiores em métricas instrumentais, com maior redução da rugosidade máxima (R2; +22% vs retinol às 12 semanas) e aumento da densidade dérmica (+9,3%; $p = 0,033$).

Por contraste, o estudo de Kwon HS et al. (69), que comparou retinaldeído em formulações de 0,05% e 0,1%, demonstrou reduções significativas da aspereza cutânea (-12,6% e -13,7%, respetivamente) e das rugas finas (-1,5% e -1,8% aos 3 meses), ainda que sem diferenças entre doses. Adicionalmente, observou-se uma melhoria significativa na redução da melanina apenas com a concentração de 0,1% ($p < 0,05$).

O estudo de Kim J et al. (70), que avaliou retinaldeído em vesículas multilamelares (MLV-RAL) comparado com retinol convencional, revelou os resultados mais expressivos na ação antienvhecimento. Às 8 semanas, a profundidade das rugas diminuiu -23,9% com MLV-RAL vs -12,0% com retinol ($p = 0,001$ entre grupos), enquanto a elasticidade aumentou +20,34% com MLV-RAL vs +11,86% com retinol ($p < 0,001$ entre grupos). A melhoria no contorno facial também foi significativamente superior com MLV-RAL ($p < 0,001$ às 8 e 12 semanas).

Já Lee MS et al. (71), que testou o retinil N-formil aspartamato durante 24 semanas em regime *split-face* (ativo vs placebo), observou-se uma redução significativa da rugosidade cutânea e da profundidade média das rugas. Os parâmetros perfilométricos obtidos por réplicas de silicone mostraram uma diminuição de rugosidade média (Ra) de $-0,51 \pm 0,62$ e de profundidade média das rugas (Rz) de $-3,30 \pm 3,94$, ambos com elevada significância estatística ($p < 0,001$). A avaliação clínica global confirmou estes resultados, pois segundo a autoavaliação dos participantes, a melhoria foi significativa ($p < 0,001$), e na avaliação do investigador também se registou diferença favorável ($p = 0,0218$).

No estudo de Zasada M, Budzisz E (72), que avaliou retinol formulado em cristais líquidos (0,15% vs 0,3%) durante oito semanas, registaram-se melhorias na redução do número de rugas e na uniformização da superfície da pele. No entanto, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as duas concentrações, com valores de $p = 0,304$ para a comparação do número de rugas entre grupos, sugerindo ausência de efeito dose-resposta.

No estudo de Zasada M et al. (73), no ensaio com retinol a 0,3% e 0,5%, aplicados em lados opostos da face durante 12 semanas, verificou-se uma tendência de melhoria da elasticidade cutânea avaliada por Cutometer®, mas sem diferenças significativas entre as duas concentrações. Embora o lado tratado com 0,3% de retinol apresentasse uma melhoria estatisticamente significativa ($p = 0,017$), no lado tratado com 0,5% a diferença não atingiu significância ($p = 0,081$), não existindo, contudo, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p > 0,05$). Estes resultados reforçam a ausência de um efeito dose-dependente, sugerindo que concentrações mais elevadas de retinol não traduzem necessariamente maior benefício clínico.

No ensaio de McDaniel DH et al. (74), que comparou a associação de retinil propionato e climbazol (RPC) com retinol 0,1%, observou-se melhorias significativas tanto nas rugas finas como nas rugas profundas, bem como na hiperpigmentação, com resultados visíveis a partir da quinta semana de tratamento ($p < 0,05$). Além disso, a proporção de participantes que atingiu uma redução clinicamente relevante ($\geq 25-50\%$) na profundidade das rugas foi mais elevada no grupo tratado com RPC (~3 em cada 4 melhoraram $\geq 25\%$ e ~1 em cada 2 melhoraram $\geq 50\%$ na profundidade das rugas às 16 semanas), em comparação com o grupo que utilizou apenas retinol (dados não reportado).

Na hidratação cutânea, o retinaldeído (69) destacou-se pela melhoria da função barreira e aumento da hidratação, com acréscimos de 6,0% no grupo RAL 0,05% e 10,2% no grupo RAL 0,1% após 12 semanas. Contudo, a comparação entre os grupos não revelou diferenças

estatisticamente significativas ($p = 0,15$), reforçando o seu potencial cosmético. Os restantes estudos não avaliaram este parâmetro de forma sistemática.

Quanto à pigmentação e discromia, os melhores resultados foram reportados no ensaio RPC (74) com melhorias significativas na hiperpigmentação. O retinaldeído (69) mostrou ainda redução de melanina, embora apenas na formulação a 0,1%.

No domínio da elasticidade e firmeza, o MLV-RAL (70) voltou a evidenciar-se, com aumentos superiores em comparação ao retinol convencional. O retinol 0,3% (73) apresentou melhorias significativas em elasticidade, ao contrário da concentração de 0,5%, onde não se atingiu significância estatística. Já o retinol no estudo de Zasada M, Budzisz E (72) formulado em cristais líquidos, não evidenciou diferenças relevantes na elasticidade e firmeza entre concentrações utilizadas (0.15% e 0.3%).

Relativamente à textura e aspereza cutânea, melhorias consistentes foram observadas com o retinaldeído (69) que reduziu de forma significativa a aspereza da pele, e com o retinil retinoato (68) associado a redução da rugosidade máxima. O *bis-retinamido methylpentane* (67) também contribuiu para melhorias da textura e luminosidade, confirmadas clinicamente.

Em termos de duração dos tratamentos, a maioria ($n= 5$) dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão apresentou protocolos entre 8 e 12 semanas, período no qual foram observadas as melhorias mais consistentes em parâmetros como rugas, textura e elasticidade. O tempo mínimo para detetar alterações visíveis situou-se, de forma geral, nas 8 semanas, sendo que o único estudo que reportou mudanças às 4 semanas foi o ensaio contendo retinol em concentrações de 0.15% e 0.3% veiculados em cristais líquidos (72), contudo, os próprios autores destacaram a ausência de significância estatística nessa avaliação precoce. Por outro lado, ensaios de maior duração, como o que avaliou formulações com retinol a 0,3% e 0,5% durante 24 semanas (73), demonstraram que os efeitos mais expressivos e clinicamente relevantes apenas se consolidam após um período prolongado de utilização.

4.3 Avaliação da segurança

No conjunto dos ensaios incluídos nesta revisão, todos confirmaram que o retinol e os seus derivados apresentam um perfil de segurança globalmente favorável, ainda que com diferenças relevantes entre moléculas e formulações. Nenhum estudo reportou eventos adversos graves, e as reações registadas foram maioritariamente ligeiras a moderadas, autolimitadas e compatíveis

com os efeitos conhecidos dos retinóides tópicos. As diferenças observadas em termos de frequência e intensidade dos efeitos adversos refletiram sobretudo a concentração utilizada, o tipo de derivado e a tecnologia de transporte empregue.

O estudo com o *bis-retinamido methylpentane* (67), um híbrido do retinol, demonstrou ter um perfil de segurança excelente. Não foram registados efeitos adversos objetivos (como eritema ou descamação) nem queixas subjetivas (como prurido ou ardor), ao longo das 12 semanas de aplicação. A ausência de reações sugere que a conjugação química contribuiu não só para maior estabilidade molecular, mas também para uma redução significativa da irritabilidade cutânea comparativamente ao retinol puro, o qual está frequentemente associado ao aumento de citocinas inflamatórias.

O ensaio clínico com retinil retinoato (68) também evidenciou um perfil de segurança excepcional. Enquanto no lado tratado com retinol surgiram sintomas típicos de irritação cutânea associada a retinóides, como ardor, sensação de picada e ligeira descamação, o lado tratado com retinil retinoato não apresentou sinais relevantes de dermatite dos retinóides, incluindo ausência de eritema, prurido ou descamação visível. As poucas queixas reportadas pelos participantes foram de intensidade muito ligeira, transitórias e não implicaram qualquer descontinuação. Estes resultados sugerem que o retinil retinoato, para além de oferecer eficácia clínica superior em parâmetros como rugas e densidade dérmica, poderá constituir uma alternativa cosmética mais bem tolerada do que o retinol clássico, com clara vantagem para utilização prolongada em peles sensíveis ou com baixa tolerância aos retinóides convencionais. De facto, ambos os grupos apresentaram melhorias estatisticamente significativas no *fotodamage* score ($p < 0,001$ para o retinil retinoato; $p = 0,006$ para o retinol), mas a redução das rugas foi mais acentuada no retinil retinoato, com uma melhoria 22% superior na rugosidade máxima (R2) e um ganho de 1,28% no *fotodamage* score em relação ao retinol.

No caso do retinaldeído (0,05% vs 0,1%) (69), o composto foi classificado como muito seguro, uma vez que nenhum participante reportou efeitos adversos durante as 18 semanas de uso. Para além da ausência de irritação, verificou-se um efeito positivo na barreira cutânea, com redução da perda de água transepidérmica e aumento da hidratação. Estes resultados sugerem que, para além de seguro, o retinaldeído pode ter um papel protetor da integridade cutânea.

No estudo contendo MLV-RAL (70), o ativo não esteve associado a qualquer efeito adverso, ao passo que o retinol convencional originou os sintomas típicos de irritação (ligeiros e transitórios).

Por sua vez, o estudo que avaliou o retinil N-formil aspartamato (71), um derivado fotostável, do retinol demonstrou um perfil de segurança globalmente favorável, embora tenham sido registados alguns episódios de reações adversas clinicamente relevantes. Entre as 29 mulheres inicialmente incluídas, uma participante abandonou precocemente devido a prurido e sensação de ardor cutâneo, enquanto quatro desistiram por razões pessoais não relacionadas com o tratamento. Assim, 24 voluntárias completaram as 24 semanas de aplicação. Estes dados confirmam que, apesar da ocorrência isolada de reações adversas, o derivado é globalmente seguro, ainda que se observe uma variabilidade individual na tolerância cutânea.

No trabalho desenvolvido por Zasada M e Budzisz (72), o retinol em cristais líquidos demonstrou boa tolerabilidade global. As queixas de irritação foram raras, ligeiras e transitórias (eritema suave, secura discreta), não se registando diferenças relevantes entre as duas concentrações (0,15% vs 0,3%). Nenhum participante abandonou o estudo por motivos de segurança. Os resultados sugerem que a tecnologia do veículo pode reduzir a irritação frequentemente associada ao retinol, tal como ocorreu nos sistemas de vesículas multilamelares (70).

Os dados do ensaio que comparou retinol em duas concentrações diferentes (0,3% e 0,5%) (73), evidenciaram uma clara relação dose-dependente entre a concentração de retinol e a ocorrência de efeitos adversos cutâneos. O lado da face tratado com 0,5% de retinol apresentou uma frequência superior de sintomas como secura, sensação de repuxamento, descamação, ardor e eritema, em comparação com o lado tratado com 0,3% de retinol. Contudo, em ambos os grupos, as manifestações foram classificadas como ligeiras a moderadas, com carácter autolimitado, não tendo sido necessária a suspensão do tratamento em nenhum dos participantes ao longo das 12 semanas de aplicação. Importa ainda salientar que os testes de contacto cutâneo (*patch test*) realizados previamente foram negativos, confirmando a ausência de reação alérgica. Assim, os sintomas observados podem ser atribuídos a um mecanismo irritativo local, típico da utilização de retinóides tópicos, e não a fenómenos de hipersensibilidade. Em termos de eficácia, registaram-se melhorias estatisticamente significativas em vários parâmetros cutâneos dentro de cada grupo ($p < 0,05$), mas a comparação direta entre as duas concentrações não revelou diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$).

De forma semelhante, o estudo sobre a combinação do retinilo propionato + climbazol face ao retinol 0,1% (74) mostrou uma tolerabilidade superior ao retinol ($p < 0,05$), com menor incidência de irritação cutânea nas primeiras semanas de aplicação e no *patch test*. Os sintomas adversos registados corresponderam aos efeitos típicos da dermatite induzida por retinóides,

nomeadamente eritema, descamação, secura e sensação de ardor ou picadas. Estes efeitos foram menos frequentes e de menor intensidade no grupo tratado com RPC, em comparação com o grupo retinol 0,1%, e todos foram considerados ligeiros e transitórios. Nenhum participante necessitou de descontinuação. Estes resultados salientam a relevância de estratégias combinatórias que aumentem a estabilidade do ativo.

De forma geral, todos os estudos incluídos confirmaram que o retinol e os seus derivados apresentam um perfil globalmente favorável, embora com diferenças importantes entre moléculas e formulações. O retinol em concentrações mais elevadas (0,5%) (73) foi o que gerou maior frequência de efeitos adversos, incluindo eritema, secura, descamação e ardor, ainda que, na maioria dos casos, de intensidade ligeira a moderada. Apesar disso, neste estudo não se registaram descontinuações relacionadas com eventos adversos, o que demonstra que os sintomas foram manejáveis com medidas de suporte sem especificação no artigo quanto à sua natureza.

Por contraste, os derivados estabilizados ou encapsulados revelaram uma tolerabilidade muito superior. O retinil retinoato (68), o *bis-retinamido methylpentane* (67), o retinaldeído (69) e o retinaldeído em vesículas multilamelares (MLV-RAL) (70) não reportaram descontinuações e (71) apresentaram ausência ou incidência mínima de irritação, confirmando a vantagem destas moléculas em termos de adesão. As estratégias de modificação da formulação, como a combinação do retinil propionato com climbazol (74), demonstraram menor irritabilidade em comparação com o retinol puro, não tendo sido registados abandonos do estudo por razões de segurança.

A única exceção relevante foi observada no estudo com retinil N-formil aspartamato (71), no qual se registaram casos isolados de dermatite de contacto alérgica e prurido persistente, que obrigaram à descontinuação de alguns participantes. Ainda assim, a maioria completou o estudo sem complicações, e o perfil de segurança global manteve-se aceitável.

Em termos metodológicos, importa salientar que todos os ensaios implementaram uma monitorização clínica periódica por dermatologistas, com registo de sinais objetivos de irritação (eritema, descamação, edema). Paralelamente, os participantes realizaram autoavaliações para relatar sintomas subjetivos, como prurido, ardor, repuxamento ou sensação de picada. As reações foram sempre classificadas quanto à intensidade (ligeira, moderada, severa) e, na generalidade dos casos, descritas como autolimitadas. O registo de descontinuação confirmou que nenhum participante necessitou de interromper o tratamento por motivos de segurança, exceto em situações pontuais, como no caso do retinil N-formil aspartamato, um dos

participantes abandonou devido a sensações de prurido (comichão) e ardor na pele (71). É igualmente relevante notar que os protocolos não previam medidas ativas de tratamento das reações adversas, como o uso obrigatório de hidratantes ou agentes calmantes; limitaram-se a documentar a ocorrência, intensidade e evolução dos sintomas, permitindo apenas, em casos raros, a suspensão do tratamento.

5 Discussão

A presente revisão sistemática, que reuniu oito ensaios clínicos, confirma que o retinol e os seus derivados cosméticos apresentam benefícios consistentes na melhoria dos sinais clínicos de envelhecimento cutâneo, incluindo rugas, textura, elasticidade e pigmentação, com um perfil de segurança globalmente favorável. Estes achados alinham-se com revisões anteriores com evidências científicas robustas que destacam os retinóides como os ativos tópicos mais amplamente estudados para o tratamento do envelhecimento cutâneo (43).

A magnitude do efeito e a velocidade de resposta, porém, variam de modo relevante em função da molécula, da sua concentração e fórmula farmacêutica. Por exemplo, um híbrido do retinol, o (*bis-retinamido methylpentane*), apresenta uma estabilidade química superior ao retinol clássico, evidenciada por uma maior resistência à oxidação e fotodegradação, o que está relacionado com modificações estruturais que reduzem a presença de grupos suscetíveis à degradação, como a exposição dos sistemas conjugados ao oxigênio (67). Esta maior estabilidade química permite uma liberação gradual do agente ativo, conferindo melhorias significativas em rugas, textura e luminosidade, com menor risco de reações adversas, sustentando a relação entre estabilidade e eficácia/tolerância aprimoradas. Contudo, a evidência disponível sobre este ingrediente é limitada, não tendo sido encontradas outras publicações que confirmem estes achados, sendo necessária a realização de mais estudos clínicos para confirmar a eficácia e a segurança do (*bis-retinamido methylpentane*) em formulações cosméticas.

De forma semelhante, o retinil retinoato (0,06%), uma molécula híbrida que combina características do retinol com o ácido retinoico através de ligações éster específicas, demonstra maior resistência à hidrólise e oxidação comparativamente ao retinol livre (75,76).

A estrutura molecular do retinil retinoato reduz a vulnerabilidade dos grupos funcionais mais reativos, tornando-o mais estável em formulações tópicas e durante o seu armazenamento (68,76). Evidências *in vitro* confirmam que esta maior estabilidade química se traduz numa atividade biológica sustentável, com menor toxicidade celular e risco reduzido de irritação cutânea quando comparado com o retinol. Um exemplo relevante é o estudo *in vitro* de Kim et al. (2008) (76), que, em fibroblastos humanos e queratinócitos, demonstrou que o retinil retinoato apresenta estabilidade fotoquímica e térmica superior, melhorando a capacidade de estimular a síntese de colagénio e menor citotoxicidade relativamente ao retinol.

Também o retinil N-formil aspartamato demonstrou um desempenho superior ao retinol clássico, tanto em eficácia como em tolerabilidade clínica. Isto pode deve-se também à sua

maior estabilidade química e fotostabilidade, que prolonga a biodisponibilidade da molécula ativa e lhe permite manter a atividade mesmo após exposição à radiação UV, ao contrário do retinol, cuja rápida degradação limita o efeito terapêutico (43,77). Além disso, o retinil N-formil aspartamato apresenta menor ativação dos recetores do ácido retinóico (RARs), o que reduz o risco de irritação cutânea associada ao uso de retinóides. Esta combinação de maior resistência à degradação e menor ativação dos RARs traduz-se numa tolerabilidade global mais favorável, confirmada pela baixa incidência de efeitos adversos, restritos a queixas ligeiras de ardor e prurido (78,79).

Para além das modificações estruturais das moléculas, as tecnologias de transporte também desempenham um papel crucial na eficácia e segurança dos retinóides. Deste modo, o retinaldeído (RAL) em concentrações de 0,05–0,1% apresentou melhorias na textura e função barreira da pele, e uma excelente tolerabilidade, sem diferenças robustas entre doses nos restantes desfechos, sugerindo uma boa eficácia com baixo risco de irritação em comparação com o retinol (69). Para além destes efeitos, o retinaldeído mostrou ainda redução de melanina, embora apenas na formulação a 0,1%. Este achado encontra suporte no estudo de Sorg et al. (2013) (80), realizado em modelos *in vitro* (melanócitos murinos e epiderme humana reconstruída) e em animais (orelhas de porquinhos-da-índia e cauda de ratos), que evidenciou que o retinaldeído reduz a pigmentação de forma concentração-dependente através da inibição da enzima tirosinase e da consequente diminuição da síntese de melanina. Embora não se trate de ensaios clínicos em humanos, estes dados pré-clínicos são relevantes porque clarificam o mecanismo biológico subjacente e ajudam a explicar por que razão apenas a concentração de 0,1% apresentou efeito despigmentante considerável nos estudos clínicos. No entanto, é importante, destacar que a comparação entre RAL e retinol não depende apenas da tecnologia de entrega, mas também das diferenças intrínsecas de potência dos dois compostos. O RAL é considerado mais eficaz que o retinol, pois requer apenas uma etapa de biotransformação para se converter em ácido retinóico ativo, enquanto o retinol necessita de duas etapas enzimáticas (retinol a RAL, e deste a ácido retinóico), o que implica uma conversão menos eficiente (26,81).

Neste contexto, o encapsulamento do RAL em vesículas multilamelares (MLV-RAL) revelou-se ainda mais expressivo, superando o retinol convencional na redução da profundidade de rugas e no aumento da elasticidade e do contorno facial em 8–12 semanas, sem eventos adversos (70). Estes resultados ilustram como o encapsulamento pode simultaneamente potenciar a eficácia clínica e melhorar a segurança da formulação, diminuindo a irritação cutânea típica dos retinóides.

O mecanismo subjacente a este benefício deve-se ao facto de as vesículas multilamelares protegerem a molécula da degradação oxidativa, aumentarem a penetração cutânea e promoverem a libertação controlada do ativo em camadas mais profundas da epiderme, tal como demonstrado por Manconi et al. (2011) (82). Estes autores, avaliaram vesículas multilamelares contendo tretinoína demonstraram que este tipo de sistema de transporte favorece a acumulação cutânea e a penetração dirigida, reduzindo a difusão sistémica e, conseqüentemente, os riscos de efeitos adversos (82). Assim, ainda que o ativo analisado fosse diferente, a evidência reforça a relevância das vesículas multilamelares como estratégia tecnológica promissora na otimização da eficácia e segurança dos retinóides tópicos.

De forma complementar, os cristais líquidos lamelares representam outra abordagem relevante na otimização das formulações tópicas. Tal como as vesículas multilamelares contendo retinaldeído (MLV-RAL), que demonstraram melhorias estatisticamente superiores face ao retinol em parâmetros como rugas, hidratação e elasticidade, mantendo um perfil de segurança favorável, também os sistemas em fase de cristal líquido atuam por mimetismo da organização lipídica do estrato córneo. O trabalho de Iwai et al. (1998) (83) mostrou que o desenvolvimento de um *Lamellar Gel* com pseudo-cerâmicas promoveu uma hidratação imediata e de longa duração, reduziu a perda transepidérmica de água e favoreceu a reparação da barreira cutânea, superando emulsões convencionais O/A e A/O. Assim, embora os estudos incidam sobre ativos distintos, a evidência demonstra que os sistemas em cristal líquido, pela sua organização lamelar, potenciam a eficácia clínica das formulações cosméticas ao favorecerem a penetração e a estabilidade de ativos sensíveis, como os retinóides, e simultaneamente reforçam a segurança cutânea, reduzindo a irritação e promovendo a função barreira.

Entre os conjugados, a combinação retinil propionato e climbazol demonstrou maior eficácia que o retinol 0,1% em rugas profundas e hiperpigmentação, com menor irritação cutânea (74).

O aspeto diferenciador desta formulação reside no papel do climbazol, que para além da sua atividade antifúngica atua como modulador das enzimas do citocromo P450. Estudos em modelos animais demonstraram que o climbazol é capaz de induzir, mas também de inibir parcialmente, a atividade de isoformas específicas de CYP (CYP2B1, CYP3A2), caracterizando-se como um inibidor fraco destas enzimas (84,85). Embora os dados em ratos sugiram que, à semelhança de outros imidazóis antifúngicos, este efeito possa ocorrer também em humanos, não existem ainda estudos farmacocinéticos específicos em humanos que confirmem diretamente esta ação, sendo necessária investigação adicional para sustentar esta informação.

O facto de o climbazol atuar como inibidor fraco do citocromo P450 assume particular relevância porque estas enzimas estão envolvidas na biotransformação e degradação do ácido retinóico em metabólitos inativos (86). Quando a degradação é parcialmente bloqueada, aumenta-se a biodisponibilidade local do ácido retinóico, potenciando assim a eficácia clínica da formulação sem necessidade de recorrer a doses mais elevadas de retinóide. Este mecanismo traduz-se em diversas vantagens: potenciação da eficácia clínica, refletida em melhorias mais precoces e consistentes; redução da necessidade de concentrações mais elevadas, evitando aumento da irritação cutânea; e melhor tolerabilidade global, que favorece a adesão e continuidade do tratamento (87).

Este racional assenta no princípio farmacocinético de que a inibição (mesmo parcial) das enzimas CYP que catabolizam o fármaco, aumenta a biodisponibilidade, permitindo atingir o alvo terapêutico com doses menores e, potencialmente, menos efeitos adversos dose-dependentes. Este princípio está amplamente demonstrado noutras áreas terapêuticas: como por exemplo na utilização do ritonavir como potenciador farmacocinético. O ritonavir é descrito como um inibidor praticamente irreversível do CYP3A4/5 (isoforma específica do CYP450), levando a um aumento das concentrações plasmáticas dos fármacos administrados em conjunto, o que permite alcançar maior eficácia com esquemas terapêuticos mais simples (redução da dose ou frequência de administração) e, conseqüentemente, melhor tolerabilidade (88). Desta forma, a eficácia observada na formulação RPC pode ser interpretada como resultado de um efeito sinérgico entre o retinil propionato e o climbazol, e não atribuída exclusivamente ao retinil propionato isolado.

Dois estudos *split-face* compararam diferentes concentrações de retinol 0,15% vs 0,3% (72) e 0,3% vs 0,5% (73) e ambas não evidenciaram ganho clinicamente relevante ao aumentar a dose, pois os benefícios observados (hidratação e melhoria da textura da pele) não foram, estatisticamente robustas entre lados, o que sustenta a ideia de que “mais forte” não é necessariamente “melhor” dentro da janela cosmética habitual. O aumento da concentração revelou, no entanto, mais irritação cutânea, nomeadamente a concentração de 0.5% (73).

Esta evidência encontra paralelo no trabalho de Melody et al. (2022) (89), que comparou 0,1%, 0,3% e 1% de retinol em pele fotodanificada. Os autores demonstraram que 0,3% e 1% apresentaram eficácia comparável na remodelação epidérmica e na deposição de microfibrilas dérmicas ricas em fibrilina, sem diferenças relevantes entre as duas concentrações. Contudo, 0,3% revelou-se claramente mais bem tolerado do que 1%, com menor incidência e gravidade de efeitos adversos cutâneos. Estes resultados reforçam o princípio de que concentrações

moderadas de retinol são suficientes para induzir melhorias dérmicas clinicamente relevantes, sendo a formulação e o veículo determinantes para otimizar eficácia e tolerabilidade, mais do que simplesmente aumentar a dose. Os ensaios histológicos foram conduzidos exclusivamente no antebraço fotodanificado dos participantes, através do protocolo *Manchester Patch Test*. Assim, este trabalho serve como evidência complementar de apoio ao raciocínio farmacodinâmico, reforçando que doses moderadas (como 0,3%) podem ser tão eficazes quanto doses mais altas, com a vantagem de maior segurança e adesão a longo prazo (89).

Além da concentração, a duração do tratamento revelou-se igualmente determinante para a eficácia clínica. Nos ensaios incluídos na presente revisão, o tempo mínimo para observar melhorias visíveis na pele do rosto situou-se nas 8 semanas, sobretudo em parâmetros como textura e hidratação, enquanto os efeitos mais consistentes sobre rugas e elasticidade tenderam a surgir a partir das 12 semanas de uso contínuo. O único estudo que reportou alterações às 4 semanas foi o de Zasada & Budzisz (2019) (72), mas os próprios autores referem que não houve significância estatística nessa avaliação precoce. Assim, a duração média dos tratamentos situou-se entre 8–12 semanas, o que está em consonância com revisões anteriores sobre retinóides tópicos. Estes dados são clinicamente relevantes, pois estabelecem expectativas realistas: embora alguns benefícios possam ser notados precocemente, a obtenção de resultados robustos requer adesão prolongada ao regime cosmético.

Um exemplo complementar encontra-se no ensaio clínico de Kafi et al. (2007) (51), que avaliou a aplicação de loção com 0,4% retinol em pele do corpo intrinsecamente envelhecida de idosos. Nesse estudo, verificou-se redução significativa de rugas finas já às 4 semanas, com melhorias progressivas até às 24 semanas. Estes achados sugerem que, em determinadas condições, os efeitos do retinol podem ser perceptíveis em fases iniciais do tratamento; no entanto, os benefícios mais marcantes e clinicamente relevantes tendem a surgir apenas após utilização prolongada, quando se consolidam alterações estruturais da pele, como o aumento da síntese de colagénio e a melhoria da elasticidade.

A segurança foi globalmente favorável em todos os ensaios analisados, sem eventos graves. O retinol em doses mais altas (0,5%) (73) foi associado a maior frequência de eritema, secura e descamação, sobretudo nas primeiras semanas, enquanto o RAL (encapsulado ou não) (69,70) e o retinil retinoato (68) evidenciaram melhor tolerabilidade e menos interrupções. A maior segurança do RAL está relacionada com a sua conversão controlada em ácido retinóico, originando níveis mais baixos e estáveis deste metabolito ativo, reduzindo assim a irritação cutânea, especialmente quando incorporado em vesículas multilamelares que permitem

libertação gradual. Esta interpretação é consistente com os resultados de Saurat et al. (1994) (90), que mostraram que o RAL tópico apresenta boa tolerância clínica em pele humana, em contraste com o ácido retinóico, cuja aplicação direta induz frequentemente eritema e descamação. Os autores atribuíram esta diferença precisamente ao facto de o RAL necessitar de conversão enzimática intracelular, assegurando uma libertação lenta e regulada de ácido retinóico, o que sustenta a explicação proposta neste parágrafo. Importa, no entanto, referir que este estudo não foi incluído na presente revisão sistemática, uma vez que os testes foram realizados no antebraço dos participantes e não na face, conforme definido na metodologia.

Na combinação retinil propionato e climbazol (74), a irritação foi inferior à do retinol 0,1% e compatível com manutenção do tratamento.

Já no caso do retinil N-formil aspartamato (70), registaram-se episódios isolados de dermatite/prurido que motivaram descontinuação. Importa referir que não existem, até ao momento, outros estudos clínicos publicados que explorem a segurança desta molécula em maior profundidade, pelo que a evidência disponível se restringe ao ensaio de Lee et al. (2006) (71) . Neste estudo, um participante abandonou o estudo devido a queixas de ardor e formigamento, sugerindo uma tolerabilidade inferior quando comparado com derivados mais estudados, como o RAL ou o retinil retinoato. Por se tratar de um derivado sintético recente e pouco investigado, o seu metabolismo cutâneo permanece menos previsível, o que levanta a hipótese de poder originar intermediários irritativos antes da conversão efetiva em metabolitos ativos. Esta possibilidade encontra paralelo no que é descrito por Attia & Cocchetto (2010) (91), que demonstraram como diversos compostos farmacológicos podem gerar metabolitos reativos capazes de induzir toxicidade inesperada, através de ligação covalente a macromoléculas celulares e indução de inflamação. Embora não se trate de retinóides tópicos, este mecanismo geral sustenta a possibilidade de que o retinil N-formil aspartamato possa desencadear reações adversas por vias semelhantes, explicando os episódios observados no ensaio clínico.

Em termos metodológicos, os estudos exibem heterogeneidade relevante: durações variáveis entre 4–24 semanas, amostras pequenas (11–45 participantes), e populações constituídas apenas por mulheres, em grande parte de origem asiática. Esta limitação restringe a generalização dos resultados, uma vez que o envelhecimento cutâneo e a resposta aos retinóides podem variar de acordo com o sexo e o fototipo (92,93). Futuramente, será essencial que os ensaios clínicos incluam também homens, de modo a refletir de forma mais representativa a população-alvo dos produtos cosméticos.

Importa ainda destacar o número limitado de ensaios clínicos que atenderam aos critérios de inclusão (n=8) e a marcada heterogeneidade metodológica entre os estudos, tanto em termos de duração como de endpoints e métodos de avaliação utilizados. Importa ainda destacar o número limitado de ensaios clínicos que atenderam aos critérios de inclusão (n=8) e a marcada heterogeneidade metodológica entre os estudos, tanto em termos de duração como de endpoints e métodos de avaliação utilizados.

Para além das limitações metodológicas dos ensaios incluídos, importa reconhecer uma limitação inerente à presente revisão sistemática. A principal prende-se com a heterogeneidade das intervenções analisadas: foram incluídos estudos que avaliaram não apenas retinol em diferentes concentrações, mas também derivados estabilizados ou encapsulados, com perfis de potência e tolerabilidade distintos. Esta escolha metodológica permitiu ampliar a abrangência do trabalho, mas dificultou a comparabilidade direta entre intervenções. Assim, os resultados apresentados devem ser interpretados como uma síntese narrativa de evidência clínica dispersa, mais do que como uma avaliação homogênea de uma única molécula.

Em termos regulatórios e de prática clínica, importa sublinhar que os limites de concentração impostos por entidades como a *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) na União Europeia ($\leq 0,3\%$ em produtos *leave-on* faciais) estão alinhados com os achados desta revisão: concentrações mais elevadas de retinol não traduzem benefício adicional relevante, mas aumentam a irritação (94). Assim, as estratégias de estabilização e entrega diferenciada (RAL (encapsulado e não encapsulado) (69,70), retinil retinoato (68), bis-retinamido metilpentano (67) não só são mais eficazes, como também se enquadram melhor nos parâmetros de segurança definidos para uso cosmético.

Para investigação futura, seria desejável a realização de ensaios clínicos randomizados de maior escala, multicêntricos e com seguimento prolongado (≥ 12 meses), de modo a avaliar a durabilidade dos benefícios e a ocorrência de reações adversas tardias. A padronização de *endpoints* instrumentais (Antera 3D®, PRIMOS®, elastometria) e de critérios de descrição de resultados de segurança permitiria uma melhor comparabilidade entre estudos. Além disso, a inclusão de subgrupos clínicos específicos (diferentes fototipos, pele sensível ou com patologias dermatológicas, mulheres pós-menopausa, homens) é fundamental para clarificar a aplicabilidade dos diferentes derivados em contextos reais e para orientar a escolha personalizada do ativo.

6 Conclusão

A presente revisão sistemática permitiu avaliar a eficácia e segurança do retinol e dos seus derivados em produtos cosméticos tópicos aplicados no rosto de mulheres adultas com fotoenvelhecimento.

No que respeita à eficácia clínica, os ensaios analisados demonstraram melhorias consistentes em rugas, textura cutânea e elasticidade, e em alguns casos também na hiperpigmentação. Estes efeitos foram mais evidentes após 8–12 semanas de utilização contínua, sugerindo que a adesão prolongada é essencial para alcançar resultados clinicamente relevantes.

Quanto à duração dos tratamentos, verificou-se que o tempo mínimo para detetar alterações visíveis foi de cerca de 8 semanas, com consolidação dos benefícios às 12 semanas, enquanto protocolos mais curtos (≤ 4 semanas) não evidenciaram mudanças estatisticamente significativas.

Relativamente à segurança, não foram reportados eventos adversos graves. Os efeitos indesejáveis observados (eritema, secura, descamação, ardor) foram ligeiros a moderados e autolimitados, ocorrendo sobretudo com concentrações mais elevadas de retinol (0,5%). Derivados mais estáveis, como o retinaldeído e o retinil retinoato, e tecnologias de encapsulamento ou estabilização, revelaram melhor tolerabilidade, favorecendo o uso em peles sensíveis.

Em síntese, os dados disponíveis indicam que o retinol e os seus derivados são opções cosméticas eficazes e globalmente seguras para o tratamento do envelhecimento cutâneo facial, desde que utilizados em concentrações moderadas e em formulações adequadas. No entanto, a evidência atual é limitada por amostras pequenas, curta duração dos estudos e populações pouco diversificadas, reforçando a necessidade de investigação futura de maior escala, com inclusão de ambos os sexos, diferentes fototipos e períodos de seguimento prolongados.

Referências bibliográficas

1. Envelhecimento e saúde [Internet]. [citado 16 de Setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. StatPearls [Internet]. 1 de Maio de 2023 [citado 2 de Agosto de 2025]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
3. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci* [Internet]. 11 de Setembro de 2020 [citado 2 de Agosto de 2025];13(1):22. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7403684/>
4. Woo YR, Kim HS. Interaction between the microbiota and the skin barrier in aging skin: a comprehensive review. *Front Physiol* [Internet]. 2024 [citado 2 de Agosto de 2025];15:1322205. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10834687/>
5. Luo Y, Bollag WB. The Role of PGC-1 α in Aging Skin Barrier Function. *Cells* [Internet]. 1 de Julho de 2024 [citado 2 de Agosto de 2025];13(13). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38994987/>
6. Shin SH, Lee YH, Rho NK, Park KY. Skin aging from mechanisms to interventions: focusing on dermal aging. *Front Physiol* [Internet]. 2023 [citado 2 de Agosto de 2025];14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234413/>
7. Papaccio F, D'arino A, Caputo S, Bellei B. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. *Antioxidants* [Internet]. 1 de Junho de 2022 [citado 7 de Setembro de 2025];11(6):1121. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9220264/>
8. Madison KC. Barrier function of the skin: «La Raison d'Être» of the epidermis. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 1 de Agosto de 2003 [citado 5 de Agosto de 2025];121(2):231–41. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12880413/>
9. Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* [Internet]. 2000 [citado 17 de Setembro de 2025];208(208):7–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10884933/>
10. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol* [Internet]. Maio de 2012 [citado 2 de Agosto de 2025];30(3):257–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22507037/>
11. Visão dos lipídios e da função de barreira da pele. [citado 2 de Agosto de 2025]; Disponível em: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/8529/12011>
12. Nemes Z, Steinert PM. Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp Mol Med* [Internet]. 31 de Março de 1999 [citado 2 de Agosto de 2025];31(1):5–19. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/emm19992>
13. Bäsler K, Bergmann S, Heisig M, Naegel A, Zorn-Kruppa M, Brandner JM. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 28 de Novembro de 2016 [citado 2 de Agosto de 2025];242:105–18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521894/>
14. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2006 [citado 2 de Agosto de 2025];22:339–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824012/>

15. Moreci RS, Lechler T. Epidermal structure and differentiation. *Current Biology* [Internet]. 24 de Fevereiro de 2020 [citado 16 de Agosto de 2025];30(4):R144–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32097634/>
16. Jäger J, Vahav I, Thon M, Waaijman T, Spanhaak B, de Kok M, et al. Reconstructed Human Skin with Hypodermis Shows Essential Role of Adipose Tissue in Skin Metabolism. *Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 1 de Abril de 2024 [citado 2 de Agosto de 2025];21(3):499–511. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38367122/>
17. Driskell RR, Jahoda CAB, Chuong CM, Watt FM, Horsley V. Defining dermal adipose tissue. *Exp Dermatol* [Internet]. 1 de Setembro de 2014 [citado 2 de Agosto de 2025];23(9):629–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841073/>
18. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2017 [citado 2 de Agosto de 2025];26(1):37–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020864/>
19. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. Abril de 2008 [citado 2 de Agosto de 2025];30(2):87–95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18377617/>
20. Hussein RS, Bin Dayel S, Abahusseini O, El-Sherbiny AA. Influences on Skin and Intrinsic Aging: Biological, Environmental, and Therapeutic Insights. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2024 [citado 2 de Agosto de 2025];24(2):e16688. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11845971/>
21. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* [Internet]. 19 de Janeiro de 2023 [citado 2 de Agosto de 2025];186(2):243–78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36599349/>
22. Velarde MC, Flynn JM, Day NU, Melov S, Campisi J. Mitochondrial oxidative stress caused by Sod2 deficiency promotes cellular senescence and aging phenotypes in the skin. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2012 [citado 2 de Agosto de 2025];4(1):3. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3292901/>
23. Zorina A, Zorin V, Isaev A, Kudlay D, Vasileva M, Kopnin P. Dermal Fibroblasts as the Main Target for Skin Anti-Age Correction Using a Combination of Regenerative Medicine Methods. *Curr Issues Mol Biol* [Internet]. 1 de Maio de 2023 [citado 2 de Agosto de 2025];45(5):3829–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37232716/>
24. Zhang J, Yu H, Man MQ, Hu L. Aging in the dermis: Fibroblast senescence and its significance. *Aging Cell* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2024 [citado 2 de Agosto de 2025];23(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38040661/>
25. Park AY, Lee JOK, Jang Y, Kim YJ, Lee JMIN, Kim SY, et al. Exosomes derived from human dermal fibroblasts protect against UVB-induced skin photoaging. *Int J Mol Med* [Internet]. 1 de Dezembro de 2023 [citado 2 de Agosto de 2025];52(6):120. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10635689/>
26. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* [Internet]. 2019 [citado 2 de Agosto de 2025];36(4):392. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6791161/>
27. Vierkötter A, Schikowski T, Ranft U, Sugiri D, Matsui M, Krämer U, et al. Airborne particle exposure and extrinsic skin aging. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2010 [citado 2 de Agosto de 2025];130(12):2719–26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664556/>

28. Chen J, Liu Y, Zhao Z, Qiu J. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 1 de Outubro de 2021 [citado 2 de Agosto de 2025];43(5):495–509. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34312881/>
29. Mehdi MM, Solanki P, Singh P. Oxidative stress, antioxidants, hormesis and calorie restriction: The current perspective in the biology of aging. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 1 de Julho de 2021 [citado 16 de Setembro de 2025];95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845417/>
30. Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. Functional integrity of aging skin, from cutaneous biology to anti-aging strategies. *Medecine/Sciences* [Internet]. 1 de Dezembro de 2020 [citado 2 de Agosto de 2025];36(12):1155–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296632/>
31. Del Rosso JQ, Levin J. The Clinical Relevance of Maintaining the Functional Integrity of the Stratum Corneum in both Healthy and Disease-affected Skin. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. Setembro de 2011 [citado 2 de Agosto de 2025];4(9):22. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3175800/>
32. Polak ME, Thirdborough SM, Ung CY, Elliott T, Healy E, Freeman TC, et al. Distinct molecular signature of human skin langerhans cells denotes critical differences in cutaneous dendritic cell immune regulation. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2014 [citado 2 de Agosto de 2025];134(3):695–703. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24005050/>
33. Qin Z, Balimunkwe RM, Quan T. Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin in vivo. *British Journal of Dermatology* [Internet]. 1 de Novembro de 2017 [citado 2 de Agosto de 2025];177(5):1337–48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196296/>
34. Bentov I, Reed MJ. The Effect of Aging on the Cutaneous Microvasculature. *Microvasc Res* [Internet]. 1 de Julho de 2015 [citado 6 de Agosto de 2025];100:25. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4461519/>
35. Wollina U, Wetzker R, Abdel-Naser MB, Kruglikov IL. Role of adipose tissue in facial aging. *Clin Interv Aging* [Internet]. 6 de Dezembro de 2017 [citado 2 de Agosto de 2025];12:2069–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255352/>
36. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology* [Internet]. 1 de Junho de 2019 [citado 6 de Agosto de 2025];160(2):116. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7218662/>
37. Relatório sobre o tamanho, participação e crescimento do mercado antienvhecimento na Europa, 2032 [Internet]. [citado 20 de Agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/eu-anti-aging-market>
38. Tamanho do Mercado Antienvhecimento | Relatório Global de Previsão da Indústria para 2034 [Internet]. [citado 20 de Agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.polarismarketresearch.com/industry-analysis/anti-aging-market>
39. Tamanho do Mercado de Produtos Antienvhecimento | Relatório do Setor, 2030 [Internet]. [citado 20 de Agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/anti-aging-products-market>
40. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin a update: Forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients* [Internet]. 1 de Maio de 2021 [citado 2 de Agosto de 2025];13(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069881/>
41. Li Y, Wongsiriroj N, Blaner WS. The multifaceted nature of retinoid transport and metabolism. *Hepatobiliary Surg Nutr* [Internet]. Junho de 2014 [citado 2 de Agosto de 2025];3(3):126. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4073323/>

42. Tang G. Bioconversion of dietary provitamin A carotenoids to vitamin A in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 1 de Maio de 2010 [citado 16 de Setembro de 2025];91(5). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200262/>
43. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2006 [citado 6 de Agosto de 2025];1(4):327. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2699641/>
44. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs* [Internet]. 1997 [citado 2 de Agosto de 2025];53(3):358–88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9074840/>
45. Quan T. Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol. *Biomolecules* [Internet]. 1 de Novembro de 2023 [citado 2 de Agosto de 2025];13(11):1614. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10669284/>
46. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 1 de Março de 2016 [citado 2 de Agosto de 2025];15(1):49–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26578346/>
47. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung JH, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 1 de Março de 2000 [citado 2 de Agosto de 2025];114(3):480–6. Disponível em: <https://www.jidonline.org/action/showFullText?pii=S0022202X15407985>
48. Milosheska D, Roškar R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. *Adv Ther* [Internet]. 1 de Dezembro de 2022 [citado 2 de Agosto de 2025];39(12):5351. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9618501/>
49. Fisher GJ, Talwar HS, Lin J, Lin P, McPhillips F, Wang ZQ, et al. Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 15 de Março de 1998 [citado 2 de Agosto de 2025];101(6):1432–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9502786/>
50. Yoshimura K, Tsukamoto K, Okazaki M, Virador VM, Lei TC, Suzuki Y, et al. Effects of all-trans retinoic acid on melanogenesis in pigmented skin equivalents and monolayer culture of melanocytes. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2001 [citado 2 de Agosto de 2025];27(SUPPL. 1):68–75. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11514127/>
51. Kafi R, Kwak HSR, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (Retinol). *Arch Dermatol* [Internet]. Maio de 2007 [citado 2 de Agosto de 2025];143(5):606–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17515510/>
52. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol Ther* [Internet]. Setembro de 2006 [citado 2 de Agosto de 2025];19(5):280–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17014483/>
53. Sato K, Morita M, Ichikawa C, Takahashi H, Toriyama M. Depigmenting mechanisms of all-trans retinoic acid and retinol on B16 melanoma cells. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2008 [citado 2 de Agosto de 2025];72(10):2589–97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838813/>

54. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. *BioFactors* [Internet]. Março de 2009 [citado 2 de Agosto de 2025];35(2):193–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19449448/>
55. Layers of the Skin | Anatomy and Physiology I [Internet]. [citado 16 de Setembro de 2025]. Disponível em: <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap1/chapter/layers-of-the-skin/>
56. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev* [Internet]. Outubro de 2004 [citado 2 de Agosto de 2025];84(4):1155–228. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physrev.00044.2003>
57. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* [Internet]. Abril de 2003 [citado 2 de Agosto de 2025];16(2):101–10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12622786/>
58. of the European Parliament and of the Council as regards the use of Vitamin A, Alpha-Arbutin and Arbutin and certain substances with potential endocrine disrupting properties in cosmetic products (Text with EEA relevance). [citado 6 de Agosto de 2025]; Disponível em: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/996/oj>
59. Narsa AC, Suhandi C, Afidika J, Ghaliya S, Elamin KM, Wathoni N. A Comprehensive Review of the Strategies to Reduce Retinoid-Induced Skin Irritation in Topical Formulation. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2024 [citado 6 de Agosto de 2025];2024:5551774. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11344648/>
60. Wang Y, Zhang Q, Wei Y, Cai X, Li Z, Wu Q, et al. Retinol semisolid preparations in cosmetics: transcutaneous permeation mechanism and behaviour. *Sci Rep* [Internet]. 1 de Dezembro de 2024 [citado 6 de Agosto de 2025];14(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39354022/>
61. Chang RK, Raw A, Lionberger R, Yu L. Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. *AAPS J* [Internet]. 2012 [citado 6 de Agosto de 2025];15(1):41. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3535108/>
62. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. *Pharmaceutics* [Internet]. 1 de Dezembro de 2021 [citado 6 de Agosto de 2025];13(12):2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8703425/>
63. Lopes LB. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. *Pharmaceutics* [Internet]. 28 de Fevereiro de 2014 [citado 6 de Agosto de 2025];6(1):52–77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590260/>
64. Chmykh YG, Nadeau JL. Characterization of Retinol Stabilized in Phosphatidylcholine Vesicles with and without Antioxidants. *ACS Omega* [Internet]. 28 de Julho de 2020 [citado 6 de Agosto de 2025];5(29):18367–75. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7391946/>
65. Paz-Alvarez M, Fung Tang C, Pudney PD, Lane ME. Rational development of topical climbazole formulations. *Int J Pharm* [Internet]. 25 de Março de 2024 [citado 7 de Setembro de 2025];653. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38331330/>
66. Diagrama de fluxo do PRISMA 2020 — Declaração PRISMA [Internet]. [citado 26 de Setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
67. Kim KH, Lim DG, Lim JY, Kim NA, Park SH, Cho JH, et al. Chemical stability and in vitro and clinical efficacy of a novel hybrid retinoid derivative, *bis-retinamido*

- methylpentane*. Int J Pharm [Internet]. 10 de Novembro de 2015 [citado 15 de Agosto de 2025];495(1):93–105. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26325317/>
68. Kim H, Koh J, Baek J, Seo Y, Kim B, Kim J, et al. Retinyl retinoate, a novel hybrid vitamin derivative, improves photoaged skin: A double-blind, randomized-controlled trial. Skin Research and Technology [Internet]. Agosto de 2011 [citado 15 de Agosto de 2025];17(3):380–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435021/>
 69. Kwon HS, Lee JH, Kim GM, Bae JM. Efficacy and safety of retinaldehyde 0.1% and 0.05% creams used to treat photoaged skin: A randomized double-blind controlled trial. J Cosmet Dermatol [Internet]. 1 de Junho de 2018 [citado 15 de Agosto de 2025];17(3):471–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663701/>
 70. Kim J, Kim J, Jongudomsombat T, Kim BS E, Suk J, Lee D, et al. The efficacy and safety of multilamellar vesicle containing retinaldehyde: A double-blinded, randomized, split-face controlled study. J Cosmet Dermatol [Internet]. 1 de Setembro de 2021 [citado 15 de Agosto de 2025];20(9):2874–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569865/>
 71. Lee MS, Lee KH, Sin HS, Um SJ, Kim JW, Koh BK. A newly synthesized photostable retinol derivative (retinyl N-formyl aspartamate) for photodamaged skin: Profilometric evaluation of 24-week study. J Am Acad Dermatol [Internet]. Agosto de 2006 [citado 15 de Agosto de 2025];55(2):220–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844502/>
 72. Zasada M, Budzisz E. Randomized parallel control trial checking the efficacy and impact of two concentrations of retinol in the original formula on the aging skin condition: Pilot study. J Cosmet Dermatol [Internet]. 1 de Fevereiro de 2020 [citado 15 de Agosto de 2025];19(2):437–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31222977/>
 73. Zasada M, Budzisz E, Erkiert-Polguj A. A Clinical Anti-Ageing Comparative Study of 0.3 and 0.5% Retinol Serums: A Clinically Controlled Trial. Skin Pharmacol Physiol [Internet]. 1 de Junho de 2020 [citado 15 de Agosto de 2025];33(2):102–16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32428912/>
 74. Hawkins S, Adamus J, Chiang CY, Covell E, O’Leary J, Lee JM. Retinyl propionate and climbazole combination demonstrates clinical improvement to the appearance of hyperpigmentation and deep wrinkling with minimal irritation. Int J Cosmet Sci [Internet]. 1 de Dezembro de 2017 [citado 15 de Agosto de 2025];39(6):589–99. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733999/>
 75. O’Byrne SM, Blaner WS. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology: Thematic Review Series: Fat-Soluble Vitamins: Vitamin A. J Lipid Res [Internet]. Julho de 2013 [citado 17 de Setembro de 2025];54(7):1731. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3679378/>
 76. Kim H, Kim B, Kim H, Um S, Lee J, Ryoo H, et al. Synthesis and in vitro biological activity of retinyl retinoate, a novel hybrid retinoid derivative. Bioorg Med Chem [Internet]. 15 de Junho de 2008 [citado 17 de Setembro de 2025];16(12):6387–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511283/>
 77. Tolleson WH, Cherng SH, Xia Q, Boudreau M, Yin JJ, Wamer WG, et al. Photodecomposition and Phototoxicity of Natural Retinoids. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2005 [citado 17 de Setembro de 2025];2(1):147. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3814709/>
 78. Ye S, Lee S, Kang S, Jun SH, Kang NG. Improvement of Skin Condition Through RXR Alpha-Activating Materials. Biomolecules [Internet]. 1 de Fevereiro de 2025 [citado 18 de Setembro de 2025];15(2):296. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11853381/>

79. Chen S, Ostrowski J, Whiting G, Roalsvig T, Hammer L, Currier SJ, et al. Retinoic acid receptor gamma mediates topical retinoid efficacy and irritation in animal models. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 1995 [citado 18 de Setembro de 2025];104(5):779–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7738355/>
80. Sorg O, Kasraee B, Salomon D, Saurat JH. The potential depigmenting activity of retinaldehyde. *Dermatology* [Internet]. 2013 [citado 24 de Setembro de 2025];227(3):231–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24080511/>
81. Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician’s Guide to Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 1 de Janeiro de 2021 [citado 17 de Setembro de 2025];26(1):71. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8750127/>
82. Manconi M, Sinico C, Caddeo C, Vila AO, Valenti D, Fadda AM. Penetration enhancer containing vesicles as carriers for dermal delivery of tretinoin. *Int J Pharm* [Internet]. 30 de Junho de 2011 [citado 17 de Setembro de 2025];412(1–2):37–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530626/>
83. Iwai H, Fukasawa J, Suzuki T. A liquid crystal application in skin care cosmetics. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 1998 [citado 24 de Setembro de 2025];20(2):87–102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18505494/>
84. Kobayashi Y, Suzuki M, Ohshiro N, Sunagawa T, Sasaki T, Tokuyama S, et al. Climbazole is a new potent inducer of rat hepatic cytochrome P450. *J Toxicol Sci* [Internet]. 2001 [citado 17 de Setembro de 2025];26(3):141–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11552297/>
85. Kobayashi Y, Suzuki M, Ohshiro N, Sunagawa T, Sasaki T, Oguro T, et al. Induction and inhibition of cytochrome P450 and drug-metabolizing enzymes by climbazole. *Biol Pharm Bull* [Internet]. 2002 [citado 17 de Setembro de 2025];25(1):53–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11824557/>
86. White JA, Ramshaw H, Taimi M, Stangle W, Zhang A, Everingham S, et al. Identification of the human cytochrome P450, P450RAI-2, which is predominantly expressed in the adult cerebellum and is responsible for all-trans-retinoic acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 6 de Junho de 2000 [citado 17 de Setembro de 2025];97(12):6403–8. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.120161397>
87. Adamus J, Feng L, Hawkins S, Kalleberg K, Lee JM. Climbazole boosts activity of retinoids in skin. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 1 de Agosto de 2017 [citado 24 de Setembro de 2025];39(4):411–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103388/>
88. Loos NHC, Beijnen JH, Schinkel AH. The inhibitory and inducing effects of ritonavir on hepatic and intestinal CYP3A and other drug-handling proteins. *Biomedicine and Pharmacotherapy* [Internet]. 1 de Junho de 2023 [citado 17 de Setembro de 2025];162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004323/>
89. Mellody KT, Bradley EJ, Mambwe B, Cotterell LF, Kiss O, Halai P, et al. Multifaceted amelioration of cutaneous photoageing by (0.3%) retinol. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. 1 de Dezembro de 2022 [citado 17 de Setembro de 2025];44(6):625. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9826105/>
90. Saurat JH, Didierjean L, Masgrau E, Piletta PA, Jaconi S, Chatellard-Gruaz D, et al. Topical retinaldehyde on human skin: Biologic effects and tolerance. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 1994 [citado 24 de Setembro de 2025];103(6):770–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7798613/>
91. Attia SM. Deleterious effects of reactive metabolites. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. Julho de 2010 [citado 24 de Setembro de 2025];3(4):238–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20972370/>

92. Osuji Y, Omatsu J, Sato S, Yoshizaki A. Age and gender differences in skin characteristics: a study of 2543 Japanese individuals using advanced skin imaging techniques. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 7 de Novembro de 2024;7:13561.
93. Chang YF, Chen LC, Kim DH, Hsu SH, Chung HJ. Racial differences in tolerability of topical retinoids: A 15-year single-center retrospective cohort study. *JAAD Int* [Internet]. 1 de Setembro de 2024 [citado 24 de Setembro de 2025];16:122–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38957838/>
94. Revisão do Parecer Científico (SCCS/1576/16) sobre Vitamina A (Retinol, Acetato de Retinila, Palmitato de Retinila) - Comissão Europeia [Internet]. [citado 18 de Setembro de 2025]. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/publications/revision-scientific-opinion-sccs157616-vitamin-retinol-retinyl-acetate-retinyl-palmitate_en