

EDITORIAL

Nosso desafio é enfrentar as necessidades do aprimoramento da pesquisa científica em **Osmologia e Óleo essenciais** bem como o desenvolvimento tecnológico nas instituições de ensino, procurando melhorar a qualidade, o impacto e a relevância dos artigos científicos que serão publicados. O foco das pesquisas deve ser voltado aos problemas nacionais, nas melhorias das comunicações dos centros de pesquisas e universidades com a sociedade. Os artigos selecionados nesta comunicação do **Brazilian Journal of Natural Sciences** buscam refletir a importância das padronizações para se realizar uma pesquisa de relevância em sua área. Através desta primeira edição estamos atingindo um ponto de maturidade em nossa instituição, uma vez que estamos buscando melhorar a qualidade de tudo o que está sendo produzido aqui.



Prof. Dr. Carlos Jorge Rocha Oliveira
Editor Chefe

ÉTICA – BIOÉTICA – PESQUISA (BREVE REVISÃO DE OPINIÃO - ARTIGO ESPECIAL)

Autor: Professor Doutor Carlos Jorge Rocha Oliveira
Biólogo CRBio 19428/01D

Todo estudo que envolva qualquer espécie viva do nosso sistema, deve ter como base, o saber diferenciar a Ética da Moral e do Direito. Estas três áreas do conhecimento se distinguem, porém têm grandes vínculos e até mesmo sobreposições. A seguir serão descritos alguns pensamentos e fundamentações de diferentes autores que se posicionam sobre o que é a Ética, a Moral e o Direito, e suas definições mais usuais, assim como os conceitos usuais da Bioética.

Ética - A palavra grega *éthos* dá origem a palavra Ética, que pode ser traduzida por costume ou propriedade do caráter. A palavra *éthos* serviu também para a tradução latina de Moral, enquanto que a Ética, de alguma forma, orienta a “*Investigação geral sobre aquilo que é bom*”. (Moore GE. *Princípios Éticos*. São Paulo: abril Cultural, 1975).

A relação entre as pessoas e suas realizações estão intrinsecamente relacionadas com a Ética (...) A Ética se ocupa e pretende a perfeição do ser humano. (Clotet J. *Una introducción al tema de la ética*. *Psico* 1986;12(1)84-92).

Singer sugere:

“A Ética pode ser um conjunto de regras, princípios ou maneiras de pensar que guiam, ou chamam a si a autoridade de guiar, as ações de um grupo em particular (moralidade), ou é o estudo sistemático da argumentação sobre como nós devemos agir (filosofia moral).” (Singer P. *Ethics*. Oxford: OUP, 1994)

Moral - A palavra Moral tem origem no latim *Morus* que traz como significado os usos e costumes das pessoas. A Moral está contida nos códigos, que tendem a regulamentar o agir das pesso-

as. Segundo Augusto Comte (1798-1857), “A Moral consiste em fazer prevalecer os instintos simpáticos sobre os impulsos egoístas.”

Entende-se por instintos simpáticos aqueles que aproximam o indivíduo dos outros. (Roux A. *La pensée d’Auguste Comte*. Paris: Chiron, 1920:254).

Em definição, Piaget diz que “*toda Moral é um sistema de regras e a essência de toda a moralidade consiste no respeito que o indivíduo sente por tais regras*”.

(Piaget J. *El juicio moral en el niño*. Madrid: Beltrán, 1935:9-11).

Direito - As questões que envolvem o Direito e a Lei podem ser confundidas com o Princípio da Justiça. O Direito realiza o convívio social através das Leis. A Justiça é um princípio Moral e mais ampla que o Direito, normalmente interpretado através da visão da justiça distributiva. Justiça distributiva designa um constructo relacionado à maneira como as pessoas avaliam as distribuições de bens positivos (renda, liberdade, cargos políticos) ou negativos (punições, sanções,

penalidades) na sociedade. (Leonardo Rodrigues Sampaio; Cleonice P. Santos Camino; Antônio Roazzi. *Justiça distributiva: uma revisão da literatura psicossocial e desenvolvimentista*. *Psicologia em estudo*, Maringá, v. 14, n. 4, p. 631-640, out./dez. 2009).

“Não se esqueça que o que é justo do ponto de vista legal pode não ser do ponto de vista moral.” (Abraham Lincoln (1809-1865)

Bioética - Potter 1970: O Artigo “*Bioethics, the science of survival*” apresenta um texto adaptado

do capítulo I do livro *Bioethics: bridge to the future*, que ainda estava no prelo, tendo sido publicado em janeiro de 1971 e diz:

“Nós temos uma grande necessidade de uma *Ética da terra, uma Ética para a vida selvagem, uma Ética de populações, uma Ética do consumo, uma Ética urbana, uma Ética internacional, uma Ética geriátrica e assim por diante... Todas elas envolvem a bioética, (...)*”. (**Potter (1970)**).

Este foi o primeiro texto sugerindo o termo Bioética.

Doutor em Bioquímica, pesquisador e professor na área de Oncologia no Laboratório McArdle da Universidade de Wisconsin / EEUU Prof. Van Rensselaer Potter tinha uma grande preocupação com o problema ambiental e com a repercussão do modelo de progresso preconizada na década de 1960. Esta definição evoluiu para a proposta de uma Ética Global (Global Ethics ou Global Bioethics), feita em 1988. (**Potter VR. *Bioethics, the science of survival. Perspectives in biology and medicine* 1970; 14:127-153**).

Bioética - Potter em 1971:

“ Eu proponho o termo Bioética como forma de enfatizar os dois componentes mais importantes para se atingir uma nova sabedoria, que é tão desesperadamente necessária: conhecimento biológico e valores humanos”.

A Bioética é ponte entre a ciência e as humanidades. (**Potter VR. *Bioethics. Bridge to the future. Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1971:2***).

Bioética - Potter em 1988:

“*Bioética é a combinação da biologia com conhecimentos humanísticos diversos constituindo uma ciência que estabelece um sistema de prioridades médicas e ambientais para a sobrevivência aceitável*”. (**Potter VR. *Global Bioethics. Building on the Leopold Legacy. East Lansing: Michigan State University Press, 1988***).

Princípio do Respeito à Pessoa ou da Autonomia - Esse princípio é central na Bioética e se estabelece na privacidade e veracidade.

O pensamento de *John Stuart Mill* (1806-1883),

propõe que: “*sobre si mesmo, sobre seu corpo e sua mente, o indivíduo é soberano*”.

O relatório de *Belmont* (1978) propôs que a autonomia incorpora, pelo menos, duas convicções Éticas: a primeira que os indivíduos devem ser tratados como agentes autônomos, e a segunda, que as pessoas com autonomia diminuída devem ser protegidas.

O Relatório *Belmont* apresenta os princípios éticos, considerados básicos, que devem nortear a pesquisa biomédica com seres humanos: a) o princípio do respeito às pessoas; b) o princípio da beneficência; c) o princípio da justiça. propôs também que a autonomia incorpora, pelo menos, duas convicções Éticas: a primeira que os indivíduos devem ser tratados como agentes autônomos, e a segunda, que as pessoas com autonomia diminuída devem ser protegidas. (***The Belmont Report: Ethical Guidelines for the Protection of Human Subjects. Washington: DHEW Publications (OS) 78-0012, 1978***).

Beauchamp e Childress, reduziram o Princípio do Respeito à Pessoa para Autonomia. Estes autores admitem que a “*autonomia tem diferentes significados, tão diversos como autodeterminação, direito de liberdade, privacidade, escolha individual, livre vontade, comportamento gerado pelo próprio indivíduo e ser propriamente uma pessoa*”.

O conceito de Autonomia adquire especificidade no contexto de cada teoria. Virtualmente, todas as teorias concordam que duas condições são essenciais à autonomia: liberdade (independência do controle de influências) e ação (capacidade de ação intencional). (***Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Bioethical Ethics. 4ed. New York: Oxford, 1994:100-103***).

Beneficência

“O princípio da beneficência estabelece que todas as pessoas sejam tratadas eticamente, que tenham suas decisões respeitadas e que elas sejam protegidas de dano”. Duas regras são sugeridas: 1) não causar dano, e 2) maximizar os possíveis benefícios e diminuir os possíveis danos. (***Barchifon-***

taine; Pessini, 2009, p.573).

No Brasil todos esses temas estão agrupados em comitês de ética que se notabilizam por estabelecer as normas e condutas para as diferentes linhas de pesquisa. A pesquisa envolvendo direta ou indiretamente seres humanos são estabelecidas pela resolução CNS 466/12. Já os estudos e pesquisa envolvendo animais é estabelecida pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal em atendimento à lei Arouca Lei Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008.

Pesquisar é planejar, refletir, agir e observar. Como ponto de partida podemos nos ater a duas propostas iniciais: 1 - Uma metodologia adequada para atingir a resposta do objetivo. 2 - Que a pesquisa acrescente ao conhecimento mais sobre o assunto estudado. (*Kemmis e McTaggart (1988)*).

Em geral a pesquisa deve se estabelecer em conceitos onde a busca de resultados atinjam valores sociais, morais e éticos para todos. A dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais devem ser respeitadas em sua totalidade em qualquer pesquisa. Não existe pesquisa sem respeito!

Bibliografia

Moore GE. *Princípios Éticos*. São Paulo: abril Cultural, 1975.

Singer P. *Ethics*. Oxford: OUP, 1994

Roux A. *La pensée d'Auguste Comte*. Paris: Chiron, 1920:254.

Piaget J. *El juicio moral en el niño*. Madrid: Beltrán, 1935:9-11.

Leonardo Rodrigues Sampaio; Cleonice P. Santos Camino; Antônio Roazzi. **Justiça distributiva: uma revisão da literatura psicossocial e desenvolvimentista**. Psicologia em estudo, Maringá, v. 14, n. 4, p. 631-640, out./dez. 2009.

Potter VR. **Bioethics, the science of survival**. Perspectives in biology and medicine 1970; 14:127-153.

Potter VR. **Bioethics. Bridge to the future**. En-

glewood Cliffs: Prentice Hall, 1971:2.

Belmont Report: **Ethical Guidelines for the Protection of Human Subjects**. Washington: DHEW Publications (OS) 78-0012, 1978).

Beauchamp TL, Childress JF. **Principles of Bioethical Ethics**. 4ed. New York: Oxford, 1994:100-103.

Barchifontaine C. de P, Pessini, L. **Problemas atuais de bioética**. 9. Ed. São Paulo. Ed. Loyola, 2009.

ELABORAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA - PUBLICAÇÃO - FINANCIAMENTO E OU FOMENTO (ARTIGO DE INFORMAÇÃO)

Autor: Professor Doutor Carlos Jorge Rocha Oliveira
Biólogo CRBio 19428/01D

Proponho nesta comunicação fazer uma breve definição de projeto de pesquisa científica as formas mais convencionais de publicação e de solicitação de financiamento para os projetos, busca de fomento.

Pesquisa

Projeto de pesquisa define os caminhos para abordar uma certa realidade. Oferece respostas como: 1. O que pesquisar? Por que pesquisar? (Justificativa); 2. Para que pesquisar? (Objetivos); 3. Como pesquisar? (Metodologia); 4. Quando pesquisar? (Cronograma); 5. Por quem? (Pesquisadores).

Somente o planejamento não sugere ou confere sucesso ao trabalho proposto, mas sem dúvida é um bom caminho a ser seguido.

Outro item importante é a racionalidade na elaboração do projeto de pesquisa, onde a vinculação estrutural do campo teórico com a realidade pesquisada deve atender a um critério de coerência para sua publicação e ainda busquem os objetivos com razoabilidade técnica com um menor custo de investimento.

Publicação

Projetos para artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisas originais que possam ser generalizados ou replicados. Incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e de outros estudos descritivos e de intervenção, bem como a pesquisa básica com animais de laboratório.

Projetos para relatos de casos ou caso clínico

São trabalhos de observações clínicas originais acompanhados de análise e discussão. Tratam de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. O texto é composto por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta o objetivo da apresentação do caso; por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com outros casos descritos na literatura.

Projetos para artigos de revisão

É a avaliação crítica sistemática da literatura sobre determinado assunto, devendo conter conclusões. A organização do texto do artigo, com exceção da Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor.

Projetos para artigos especiais

São textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial da revista julgue de especial relevância para as ciências da saúde ou ensino na área da saúde. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigência prévias quanto as referências bibliográficas.

Todo e qualquer projeto tem um custo financeiro que deve constar no seu orçamento quanto da submissão ao seu setor de pesquisa. Uma das formas mais usuais de viabilizar um projeto de pesquisa é buscar seu financiamento e ou fomento em órgãos municipais, estaduais e federais, os quais devem estar ligadas ao seu grupo de pesquisa ou sua instituição de ensino/pesquisa.

Financiamento / Fomento

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

CNPQ - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos.

FAPESP – *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (www.fapesp.br).

Auxílio à Pesquisa – **Regular** – oferece financiamento para projetos de pesquisa individuais a serem desenvolvidos sob a responsabilidade de um Pesquisador Responsável com título de doutor ou qualificação equivalente avaliada por sua súmula curricular, vinculado a entidades de ensino superior e pesquisa, públicas ou privadas, no Estado de São Paulo.

Auxílio à Pesquisa – **Projeto Temático** – destina-se a apoiar propostas de pesquisa com objetivos suficientemente ousados, que justifiquem a duração de até cinco anos e as condições especialmente favorecidas de apoio e financiamento, incluindo a possibilidade de concessão de solicitações complementares vinculadas a projeto.

Auxílio à Pesquisa – **Pesquisador Visitante** – destina-se a cobrir, total ou parcialmente, as despesas referentes à visita de pesquisador experiente, vinculado a instituição de pesquisa do exterior ou do Brasil a uma instituição de pesquisa no Estado de São Paulo, por um período contínuo e não superior a um ano.

Auxílio à Pesquisa – **Organização de Reunião Científica e/ou Tecnológica** – Destina-se a apoiar parcialmente a realização de reunião que seja de reconhecida importância para o intercâmbio científico ou tecnológico para participação de pesquisadores do Estado de São Paulo. A solicitação pode ser feita em qualquer época do ano.

Auxílio à Pesquisa – **Participação em Reunião Científica e/ou Tecnológica** – Destina-se a financiar parcialmente a participação de pesquisadores do Estado de São Paulo em reuniões científicas ou tecnológicas, no Brasil ou no exterior, para apresentação de trabalho de sua autoria, não publicado, resultado de projeto de pesquisa financiado pela FAPESP, que exponha resultados inéditos de pesquisa.

Auxílio à Pesquisa – **Publicações** – oferece fi-

nciamento para a publicação de periódicos, artigos e livros que exponham resultados originais de pesquisa realizada por pesquisador com título de doutor ou qualificação equivalente, vinculado a instituição de ensino superior e pesquisa, pública ou privada, no Estado de São Paulo. O pesquisador solicitante deve ser autor, co-autor ou orientador do trabalho objeto da solicitação de auxílio.

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico Tecnológico – CNPQ **(www.cnpq.br)**

Auxílio Pesquisador Visitante – APV – Norma Específica

Possibilitar ao pesquisador brasileiro ou estrangeiro, de reconhecida competência, a colaboração com grupos de pesquisa, de instituições públicas ou comunitárias nacionais, para o desenvolvimento de linhas de pesquisa ou desenvolvimento tecnológico.

Ver Calendário: <http://www.cnpq.br/calendario/index.htm>

Auxílio Participação em Eventos Científicos – AVG – Norma Específica

Apoiar a participação de pesquisador com desempenho destacado em sua área de atuação em eventos científicos no exterior, tais como: congressos e similares, intercâmbio científico ou tecnológico; ou visitas de curta duração, para aquisição de conhecimentos específicos e necessários ao desenvolvimento da pesquisa científica ou tecnológica.

Ver Calendário: <http://www.cnpq.br/calendario/index.htm>

Auxílio Promoção de Eventos Científicos – ARC – Norma Específica

Apoiar a realização no País, de congressos, simpósios, seminários, ciclos de conferências e outros eventos similares de curta duração relacionados à ciência, tecnologia e inovação.

Ver Calendário: <http://www.cnpq.br/calendario/index.htm>

Auxílio Editoração – AED – Norma Específica

Apoiar e incentivar a editoração e publicação de periódicos científicos brasileiros impressos, sendo considerado prioritário o apoio às revistas

divulgadas simultaneamente por meio eletrônico, em todas as áreas do conhecimento. Essas publicações devem ser mantidas e editadas por instituição ou sociedade científica brasileira, sem fins lucrativos, de âmbito nacional e que contribuam para elevar o nível de qualidade, forma e conteúdo das revistas nacionais dedicadas à Ciência, Tecnologia e Inovação, para divulgação no Brasil e no exterior.

Ver Calendário: <http://www.cnpq.br/calendario/index.htm>

FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos **(www.finep.gov.br)**

Chamadas Públicas

Veja as chamadas vigentes, seus formulários e resultados recentes clicando abaixo na lista dos Fundos Setoriais ou outras fontes que estão oferecendo oportunidades de financiamento. (http://www.finep.gov.br/como_obter_financiamento/editais_financiamento_ini.asp)

Como Apresentar Propostas

Para obtenção de crédito é necessário preliminarmente apresentar uma Consulta Prévia (CP). (http://www.finep.gov.br/como_obter_financiamento/formularios_e_manuais.asp#fap), a qualquer tempo, via formulário. A resposta da FINEP à CP, ou o contato para solicitar esclarecimentos ou informações adicionais, é realizado em prazo não superior a 30 dias corridos.

Na CP são avaliados o enquadramento da proposta nas modalidades de financiamento da FINEP, a posição da organização no ambiente onde atua, a estratégia de inovação e a capacidade da organização para empreender as ações de PD&I propostas.

Após o enquadramento da CP, a organização deve preencher o formulário eletrônico da Solicitação de Financiamento (SF). Este deverá ser submetido à FINEP por via eletrônica. Os formulários indicam o detalhamento necessário para os objetivos, os resultados esperados, os indicadores, as metas, a metodologia, a equipe do projeto de inovação e informações econômico-financeiras da organização, que permitirão à FINEP avaliar

os impactos da execução da proposta de inovação apresentada para o fortalecimento da estratégia da organização, bem como sua contribuição para o desenvolvimento econômico e social do País. Espero que essa publicação ajude de alguma forma você a ter um melhor entendimento sobre Pesquisa / Publicação / Financiamento ou Fomento.

Bibliografia

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **Normas de documentação**. Rio de Janeiro: ABNT.

ECO, U. **Como se faz uma tese**. São Paulo: Perspectiva, 1989. 180 p.

FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS. **Manual de elaboração e apresentação de trabalhos monográficos**. Campos dos Goytacazes, 2002. 53

LAKATOS, E. M., MARCONI, M. A. **Metodologia do trabalho científico**. 4.ed. São Paulo: Atlas, 2002. 214 p.

MARCONI, M. de A., LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa**. 4.ed. São Paulo: Atlas, 2001. 231 p.

MEDEIROS, A. **Redação científica**. São Paulo: Atlas, 2002.

RUIZ, J. A. **Metodologia científica: guia para eficiência nos estudos**. São Paulo: Atlas, 1982. 170 p.

SEVERINO, A. J. **Metodologia do trabalho científico**. 22. ed. São Paulo: Cortez, 2002. 252 p.

SOUZA, E. S. e, GUSMÃO, H. R. **Como normalizar trabalhos científicos: instrução programada**. 2. ed. Niterói: EDUFF, 1996. 152 p.

AValiação de Produto Fitoterápico de Uso Tópico na Dor Musculoesquelética em Ginastas

André Luiz Aguiar Silva¹; Bruna Laurino Cangueiro¹; Carolina Bernardo Araujo da Silva¹; Giovanna Santana Pinto Santos¹; Guilherme Giane Peniche²; Carlos Rocha Oliveira³; Valéria Maria Antunes de Souza³.

¹Graduando Universidade Anhembi Morumbi. ²Naturoplogo. ³Professor Universidade Anhembi Morumbi.

Resumo

Esta pesquisa avaliou o efeito e atividade terapêutica do produto fitoterápico de uso tópico da com açafrão-da-terra (*Curcuma longa* L.), erva baleeira (*Cordia verbeneacea*), pimenta (*Capsicum frutescens* L) e gengibre (*Zingiber officinale*) na dor musculoesquelética de ginastas da academia YASHI e do Brasil Futebol Clube durante sete semanas por meio da escala visual de dor, questionário complementar e do McGill o nível e intensidade da dor. As ginastas foram divididas em Grupo A (produto fitoterápico) e Grupo B (pomada placebo). As ginastas do grupo A apresentaram uma melhora de 68% nas regiões referidas de dor, enquanto as ginastas do grupo B apresentaram uma melhora de 25% da dor avaliada através da Escala Analógica Visual. A média de variação do índice de dor através do McGill referente ao Grupo A foi de 10%, enquanto a do Grupo B foi de 16%. Acredita-se que a redução da dor no grupo placebo pode ter ocorrido devido à diminuição do estresse gerando efeitos fisiológicos que contribuiriam para uma possível liberação de opióides no alívio da dor, também pode ser levado em consideração o processo de auto cura devido à presença terapêutica. Concluiu-se que o produto fitoterápico de uso tópico tem atividade terapêutica e é eficaz para o tratamento de dor musculoesquelética.

Palavras-chave: Fitoterapia. Dor musculoesquelética. Ginastas.

Introdução

A rotina de treinamento das ginastas consiste em inúmeras repetições de movimentos, experimentação dos limites e das possibilidades dos movimentos que seu corpo pode realizar. Para isso, é necessário flexibilidade, força, agilidade, coordenação e equilíbrio [1]. A ginástica artística se destaca por combinar movimentos de biomecânica

de alta complexidade, alto impacto, principalmente em aterrissagens ao solo, favorecendo as lesões musculoesqueléticas tanto em treinos como em competições [2].

A dor é definida como um fenômeno perceptivo complexo, subjetivo e multidimensional, po-

dendo ser definida como uma experiência sensitiva e emocional desagradável, que é decorrente ou descrita em termos de lesões teciduais e avaliada como o quinto sinal vital. Trata-se de uma manifestação que envolve mecanismos físicos, emocionais e culturais [3]. Devido à dor, o desempenho das ginastas em treinos e competições poderá ser comprometido [4].

A fitoterapia é uma terapêutica proveniente de um conhecimento cultural e popular, transmitido ao longo das gerações, que teve sua eficácia e legitimidade reconhecida pelos de estudos científicos, ampliando seu uso de forma segura e eficaz [5]. Os fitoterápicos são medicamentos obtidos de plantas medicinais que possuem propriedades

reconhecidas de cura, prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças.

Esta pesquisa avaliou o efeito e atividade terapêutica do produto fitoterápico de uso tópico, com açafraão-da-terra (*Curcuma longa* L.), erva baleeira (*Cordia verbenacea*), pimenta (*Capsicum frutescens* L) e gengibre (*Zingiber officinale*) na dor musculoesquelética de ginastas. Verificou-se, por meio da escala visual analógica de dor e por um mapa corporal, a intensidade e a localização da dor nas voluntárias, pelo questionário de McGill medidas quantitativas de dor.

Por fim, avaliou-se se houve mudanças nos hábitos das voluntárias quanto ao uso de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios (questionário complementar), uma vez que essas plantas foram escolhidas, devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias comprovadas cientificamente [6,7,8,9].

Material e Método

Trata-se de um estudo de caráter experimental quantitativo. A população alvo é composta de 15 ginastas de alto rendimento (treinam em média 44 horas semanais), sendo cinco da Academia de Ginástica Artística YASHI (São Paulo, SP) e 10 do Brasil Futebol Clube (Santos, SP). Os indivíduos foram selecionados a partir dos seguintes critérios de inclusão: ginastas do sexo feminino, com idades entre 11 e 25 anos que

refiram dor musculoesquelética confirmada pela escala analógica de dor e questionário de McGill e ginastas que não apresentassem resposta alérgica aos componentes conforme questionário complementar assinado pelo sujeito da pesquisa.

O questionário de McGill [10] é o instrumento mais utilizado para se avaliar outras características da dor, além da intensidade. Foi elaborado para fornecer medidas quantitativas da dor, que pudessem ser tratadas estatisticamente e permitir comunicação das qualidades sensoriais, afetivas e avaliativas do fenômeno doloroso. A partir do questionário de McGill, pode-se chegar às seguintes medidas: número de descritores escolhidos e índice de dor. O número de descritores escolhidos

corresponde às palavras que a ginasta escolheu para explicar a dor. O maior valor possível é 20, pois a ginasta só pode escolher, no máximo, uma palavra por subgrupo. O índice de dor é obtido através da somatória dos valores de intensidade dos descritores escolhidos. O valor máximo possível é 78. Estes índices podem ser obtidos no total e para cada 1 dos 4 componentes do questionário: padrão sensitivo, afetivo, avaliativo e subgrupo de miscelânea [10]. Para caracterizar a subjetividade da dor utilizamos a Escala Visual Analógica, onde a atleta pode representar a sua dor mais livremente, escolhendo um número de 0 a 10, onde zero significa sem dor e dez, dor muito intensa.

As ginastas que aceitaram a participar da pesquisa e que estavam dentro dos critérios de inclusão assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido concordando em participar do estudo, cientes da conduta da pesquisa e podendo se desligar a qualquer momento. Por envolver seres humanos, esta pesquisa atendeu à Resolução n. 446/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) [11] e foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Anhembi Morumbi, com o número de parecer 481.291 na data de 05 de dezembro de 2013.

Os dados da pesquisa foram coletados de fevereiro a abril de 2014, durante oito semanas (14 aplicações, uma vez ao dia). Através do número total de ginastas, foi dividido em dois grupos de forma aleatória: grupo A (recebeu a aplicação do produto fitoterápico de uso tópico) e grupo B (recebeu a pomada placebo, grupo controle). No grupo A, aplicou-se o produto fitoterápico de uso tópico nas regiões de dor, após uma higienização local, deixando agir por 10 minutos em cada região, após a aplicação retirou-se o excesso da pomada, o mesmo procedimento foi aplicado no grupo B, porém com a pomada placebo. A aplicação foi feita em forma de deslizamento no sentido das fibras musculares.

O uso tópico de produto fitoterápico não apresenta aparentemente nenhum risco, entretanto, poderá ocorrer vermelhidão e sensação de queimação na região que foi aplicada a pomada devido à presença de pimenta (*Capsicum frutescens* L) na

composição, porém nesse estudo só foi relatado um caso de sensação de queimação leve somente na primeira aplicação, que cessou após a retirada da pomada.

A pesquisa bibliográfica foi realizada através de bases de dados como Scielo, Google acadêmico, Dedalus, Lilacs, Pubmed e em livros disponíveis no acervo bibliotecário de Universidades, também foram utilizados trabalhos de conclusão de curso feitos anteriormente relacionados ao tema e palavras-chaves como fitoterapia, dor musculoesquelética e ginastas no período de 2012 até 2017.

Resultados e Discussão

Neste estudo, foram avaliadas 15 ginastas voluntárias de alto rendimento (treinam média de 44 horas semanais), submetidas a quatorze aplicações do produto fitoterápico de uso tópico por sessão e frequência de duas vezes na semana, no período de fevereiro a abril de 2014, com objetivo de verificar efeito e atividade terapêutica no alívio de dores musculares e na redução medicamentosa, conforme descrito na introdução. Todas as ginastas concluíram o tratamento proposto.

Verificou-se por meio do questionário McGill, do Questionário e da Escala Visual Analógica de Dor, questões subjetivas e objetivas sobre a dor das atletas, quantificando a intensidade da mesma e se houve mudanças nos hábitos das voluntárias quanto ao uso de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios.

A pesquisa foi realizada em dois grupos, sendo um que recebeu o produto fitoterápico de uso tópico (Grupo A – 8 ginastas) e outro o grupo recebeu a pomada placebo (Grupo B – 7 ginastas) durante 10 minutos por sete semanas, totalizando 14 aplicações.

O questionário McGill [10] é um instrumento de avaliação multidimensional, que o número de descritores escolhidos corresponde às palavras que a ginasta escolheu para explicar a dor. O maior valor possível é 20, pois a ginasta só pode escolher, no máximo, uma palavra por subgrupo. Os grupos de 1 - 10 representam respostas sensitivas à experiência dolorosa; de 11 - 15 são de caráter afetivo;

16 são avaliativos e os de 17 – 20 são miscelânea. Pela complexidade do questionário de McGill, houve uma dificuldade das ginastas no preenchimento, acreditamos que seja pela faixa etária delas (maioria menor de 16 anos). Foi possível observar um aumento nos valores miscelânea em relação ao primeiro preenchimento, o que pode se entender que as ginastas não conseguem encaixar sua dor em algum grupo.

Houve também um aumento considerável no descritor sensorial, que significa que a maior parte da dor que os grupos apresentam é devido ao esforço repetitivo e a intensidade dos treinos. O aumento no descritor afetivo indica que os fatores emocionais como medo, insegurança, pressão devido aos treinos e competições influenciam no acréscimo ou decréscimo na intensidade da dor que elas possuem.

As ginastas #3, #4, #5 e #8 do Grupo A apresentaram uma melhora significativa no início das aplicações, portanto devido ao aumento da intensidade dos treinos, ocorreu uma inflamação no ombro esquerdo das ginastas #3, #4, #5 (ginasta #5 nos dois ombros) e na ginasta #8 ocorreu uma inflamação na fáscia muscular na região da perna, piorando a intensidade da dor no escore de 10 na escala visual analógica de dor, e aumentando os números de descritores do McGill para 20 na segunda avaliação (Tabela 1).

A média de variação do índice de dor através do McGill referente ao Grupo A foi de 10%, enquanto a do Grupo B foi de 16%. A melhora apresentada pelo Grupo B pode ter sido indicada pela dificuldade que ambos os grupos tiveram ao responder o questionário, pode ter sido influenciado pela inflamação no ombro das ginastas #3, #4 e #5 (comprovada por Ressonância Magnética) que assinaram os 20 descritores ou o efeito placebo foi capaz de reduzir a ansiedade do indivíduo que recebeu o tratamento, reduzindo-lhe o estresse e gerando efeitos fisiológicos que contribuíram para sua recuperação através de uma possível liberação de opióides no alívio da dor [4].

Apresentação Comparativa

A tabela 1 apresenta a evolução da dor por ginasta antes e após quatorze aplicações da pomada, feito através do McGill. As ginastas numeradas de 1 a 8 receberam o produto fitoterápico de uso tópico (grupo A) e as ginastas numeradas de 9 a 15 receberam a pomada placebo (grupo B).

Tabela 1: Índice total de dor baseado nos descritores de McGill

Ginastas	1° Avaliação *	2° Avaliação	Δ do índice de dor
#1	2	0	-2
#2	3	2	-1
#3	5	20	15
#4	11	20	9
#5	11	11	0
#6	19	8	-11
#7	19	20	1
#8	20	19	-1
Subtotal do Grupo A			10
#9	3	3	0
#10	3	4	1
#11	5	2	-3
#12	9	20	11
#13	11	19	8
#14	20	20	0
#15	20	19	-1
Subtotal Grupo B			16

Tabela 1: Índice total de dor baseado nos descritores referentes à avaliação de dor McGill. A quarta coluna apresenta a variação do índice de dor de cada ginasta. (*) as unidades de medida são denominadas descritores.

As tabelas 2, 3 e 4 apresentam a evolução da dor por ginasta antes e depois de quatorze aplicações da pomada por região referida de dor (membros superiores, inferiores e região dorsal), feita através da Escala Visual Analógica. As ginastas numeradas de 1 a 8 receberam a aplicação do produto fitoterápico de uso tópico e as ginastas numeradas de 9 a 15 receberam a pomada placebo.

Cerca de 40% do corpo é composto por músculo esquelético, que possuem diferentes tipos de fibras que se adaptam, física e bioquimicamente, para responder adequadamente ao que lhe é exigido.

do. As alterações que acontecem a nível muscular são determinadas pela forma de atividade contrátil que esse músculo executa. A lesão muscular se dá por essas alterações, gerando um mau funcionamento do músculo. A dor musculoesquelética é desencadeada pela ativação de nociceptores musculares que são terminações nervosas livres que estão conectadas ao Sistema Nervoso Central por fibras mielinizadas finas do tipo III e fibras não mielinizadas do tipo IV (amielínicas, fibras C) encontradas condensadas nos tendões, fâscias, cápsulas e aponeuroses. O estímulo doloroso de-

forma uma terminação nervosa aferente sensorial nociceptiva, abre os canais de íons presentes na membrana e, como resultado, desenvolve um fluxo de íons através desta membrana com consequente despolarização [12].

Os neurônios aferentes primários são ativados fazendo conexões, diretas ou indiretas, com neurônios localizados na coluna posterior da medula espinal. A partir da medula espinal, a transmissão nociceptiva ocorre através de vários trajetos, os quais cada um possui sua própria velocidade de condução e término no cérebro. Dentre

os neurotransmissores envolvidos no processamento da dor, estão a serotonina, a substância P e o Fator de Crescimento Neural (NGF). Ainda no trato descendente, as fibras provocam a migração de NGF para a medula espinal, juntamente com o transporte de substância P para a periferia, ocasionando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, atração celular do sistema imune para o local lesionado e liberação de diversos neurotransmissores que irão responder ao estímulo doloroso [4].

Tabela 2: Tabela de dor em membros inferiores (virilha, joelho, perna e pé)

Ginastas	1° Avaliação *	2° Avaliação*	Δ do índice de dor em %
#2 – Joelho	2,5	0	100%
#2 – Pé	2	1,6	20%
#4 – Joelho D	6,3	5,7	9,5%
#5 – Joelho	4,2	0	100%
#5 – Perna	1,78	0	100%
#6 – Joelho	7,6	5,6	26%
#7 – Perna	8	0	100%
#8 – Joelho	2	0	100%
#8 – Perna	6,1	0	100%
Subtotal do Grupo A			72%
#9 – Pé D	4,6	3,9	15%
#10 – Joelho	3,8	2	47%
#11 – Joelho	4	4	0%
#12 – Virilha	6,2	5,3	14%
#15 – Joelho	3,8	4,8	26%
Subtotal Grupo B			20%

Tabela 2: Índice da média de dor baseado na Escala Visual Analógica. A última coluna apresenta a variação do índice de dor de cada ginasta. Algumas ginastas apresentaram mais de uma região referida de dor. (*) as unidades de medida pertencem a uma Escala Visual Analógica (1-10).

Gráfico 1: Variação da Intensidade da dor pela escala visual analógica referente a Membros Inferiores (Tabela 2)

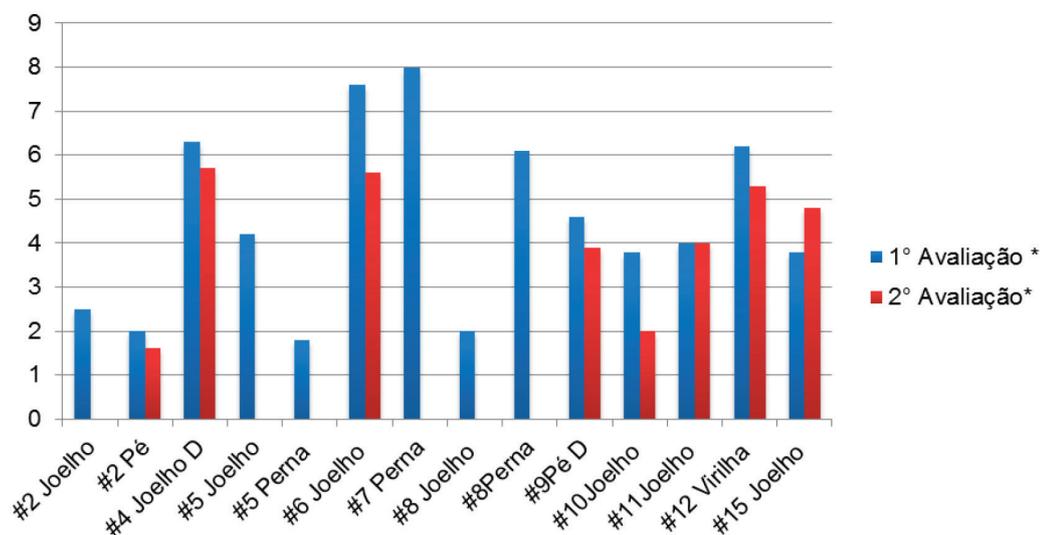


Gráfico 1: Índice da média de dor baseado na Escala Visual Analógica. Da ginasta #1 até a #8 pertencem ao Grupo A com utilização do produto fitoterápico. Das ginastas #9 até a #15 pertencem ao Grupo B, pomada placebo, apresentaram mais de uma região referida de dor. (*) as unidades de medida pertencem a uma Escala Visual Analógica (1-10).

Tabela 3: Tabela de dor em membros superiores (ombro, punho e mão)

Ginastas	1º Avaliação *	2º Avaliação*	Δ do índice de dor em %
#1 – Mão D	2,6	1,5	42%
#3 – Ombro E	8,5	7,6	10%
#4 – Ombro E	6,8	6,2	5%
#5 – Ombro	2,4	0	100%
#6 – Punho	5,1	0	100%
#6 – Ombro	5,8	2,6	55%
Subtotal do Grupo A			52%
#9 – Punho D	9,3	7,8	16%
#10 – Ombro	2,8	0	100%
#14 – Ombro	1,6	1,6	0%
Subtotal Grupo B			38%

Tabela 3: Índice da média de dor baseado na Escala Visual Analógica. A última coluna apresenta a variação do índice de dor de cada ginasta. (*) as unidades de medida pertencem a uma Escala Visual Analógica (0-10).

Gráfico 2: Variação da intensidade da dor pela escala visual analógica referente a membros superiores (Tabela 3)

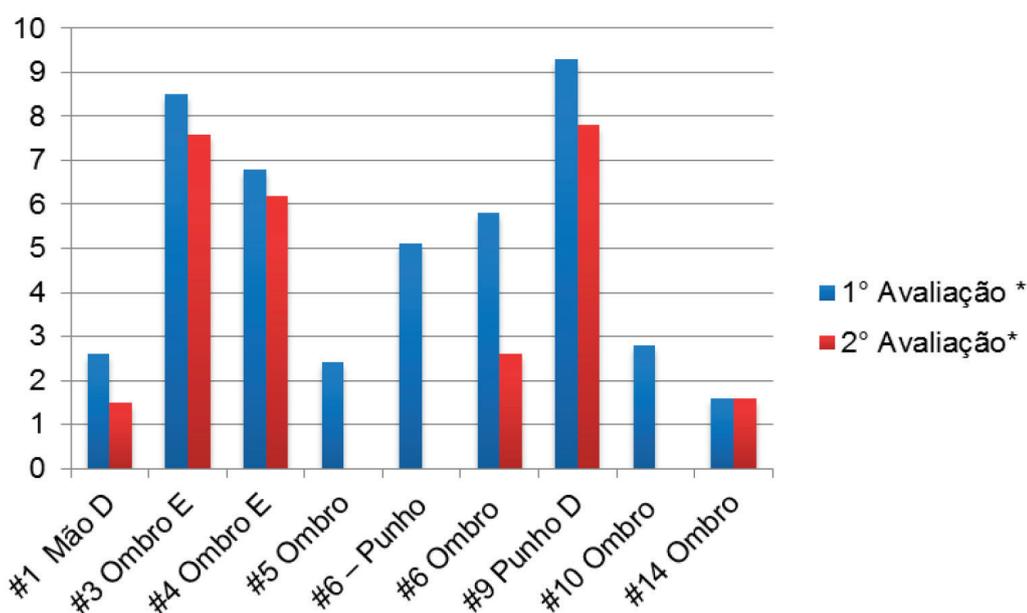


Gráfico 2: Índice da média de dor baseado na Escala Visual Analógica. Da ginasta #1 até a #8 pertencem ao Grupo A com utilização do produto fitoterápico, da #9 até a #15 pertencem ao Grupo B, pomada placebo. Algumas ginastas apresentaram mais de uma região referida de dor. (*) as unidades de medida pertencem a uma Escala Visual Analógica (0-10).

Tabela 4: Dor na região dorsal (cervical, trapézio, torácica e lombar)

Ginastas	1º Avaliação *	2º Avaliação*	Δ do índice de dor em %
#2 – Torácica	3	0	100%
#3 – Lombar	2,5	2	20%
#7 – Torácica	7,3	0	100%
#8 – Torácica	4,8	0	100%
Subtotal do Grupo A			80%
#10 – Torácica	7,4	4,4	40%
#11 – Torácica	1,7	1,7	0%
#12 – Lombar	5,9	5,2	12%
#13 – Torácica	4,8	4,4	8%
#13 – Trapézio	3,2	2,9	9%
#14 – Cervical	4	1,4	65%
#14 – Torácica	6,6	6,6	0%
#15 – Torácica	5	5	0%
Subtotal Grupo B			16%

Tabela 4: Índice da média de dor baseado na Escala Visual Analógica. A última coluna apresenta a variação do índice de dor de cada ginasta. Algumas ginastas apresentaram mais de uma região referida de dor. (*) as unidades de medida pertencem a uma Escala Visual Analógica (0-10).

Gráfico 3: Variação da Intensidade da Dor pela Escala Visual Analógica referente à Região Dorsal (Tabela 4)

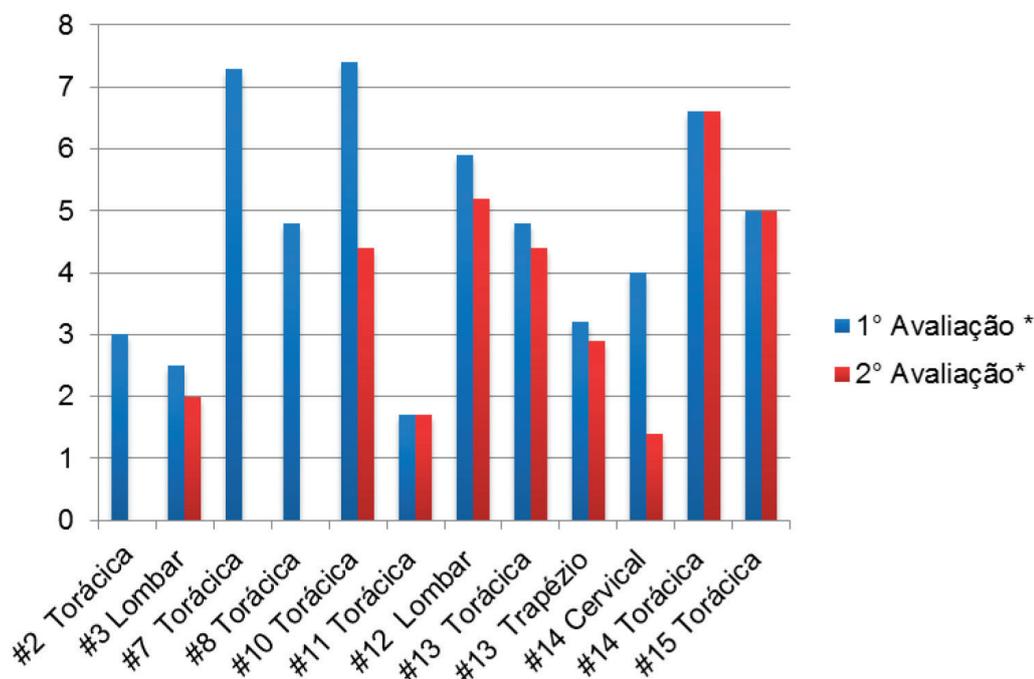


Gráfico 3: Índice da média de dor baseado na Escala Visual Analógica. Da ginasta #1 até a #8 pertencem ao Grupo A com utilização do produto fitoterápico, da #9 até a #15 pertencem ao Grupo B, pomada placebo. Algumas ginastas apresentaram mais de uma região referida de dor. (*) as unidades de medida pertencem a uma Escala Visual Analógica (0-10).

Em metanálise Wilson [8] observou que o 6-gingerol do gengibre tem ação anti-inflamatória devido à sua inibição dos macrófagos. Essa substância inibe seletivamente a produção de citosinas pró-inflamatória a partir de macrófagos, mas não afeta a função das células apresentadoras de antígeno. Assim, o gengibre pode ser útil para tratar a inflamação sem interferir na função de apresentação de antígenos dos macrófagos.

Zehsaz et al. [6] mostrou que a ingestão de 6 semanas de 1,5 g de gengibre por dia pode reduzir concentrações plasmáticas de IL-1 β , IL-6 e TNF- α em homens corredores. Em outro estudo Matsumura et al. [13] mostrou que o consumo de 4g de gengibre em 5 dias acelerou a recuperação muscular em homem e mulheres submetidos a treino muscular, sugerindo que o gengibre pode ser potente ator na recuperação muscular. Recentemente Wilson [8] mostrou que o gengibre pode

agir como um anti-inflamatório não-esteroidal (AINES), tendo ação inibitória na enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e citosinas pró-inflamatórias.

Em estudo in vitro Bodini [9] mostrou que o extrato de *Cordia Verbenacea* inibiu de 90,5% da COX-2 com contra 47,2% do antiinflamatório Dexametasona. No mesmo estudo, foi apresentada inibição 86,1% da COX-2 com o extrato de cúrcuma longa contra 47,2% do antiinflamatório Dexametasona, demonstrando o potencial antiinflamatório dessas plantas.

Em modelo animal Yimam et al. [14] mostrou que a cúrcuma longa com dosagem de 100mg/kg inibiu mais a COX-2 do que o ibuprofeno com uma dose de 200mg/kg, apresentando a eficiência antiinflamatória da raiz.

A pimenta malagueta (*capsicum frutescens* L.) destaca-se pela alta concentração de capsaicina, sendo sua rota biossintética através da via dos fe-

nilpropanóides e ácidos graxos. O estudo de NASSIMENTO et al. [15] mostrou capsaicina como componente principal de diferentes extratos (extratos de hexano e acetonitrilo de frutas inteiras, cascas e sementes) de *Capsicum frutescens* L. (pimenta malagueta).

A capsaicina é um agonista exógeno do receptor TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type-7; contém uma subunidade sensível ao calor responsável pela sensação de queimadura causada pela capsaicina). Quando aplicada na pele, promove uma resposta analgésica devido à dessensibilização dos neurônios sensoriais causados pelo esgotamento da substância P (neurotransmissor neuropeptídeo que atua como neuromodulador na nocicepção da resposta a dor) [7,16]. No estudo realizado por Joleyemi et al. [17] sobre os efeitos da capsaicina na inflamação comparada ao diclofenaco, o aumento dos níveis de substância P nas doenças inflamatórias e neurogênicas das articulações (artrite) destacou-se uma melhora significativa, assim como a redução dos níveis de mediadores inflamatórios.

Derry et al. [16] em revisão mostrou que capsaicina tópica de concentração (8%) na dor neuropática crônica em adultos alívio da dor, e esta concentração é similar em seus efeitos a outras terapias para dor crônica.

Apesar das ginastas do Grupo B apresentar melhora na média geral no McGill, pela Escala Visual Analógica o Grupo A que recebeu o produto fitoterápico de uso tópico, apresentou uma melhora de 68% da intensidade da dor, enquanto o Grupo B apresentou uma melhora de 25%. A Escala Visual Analógica é subjetiva, pois as ginastas não acrescentaram explicações sobre como a dor delas se caracteriza, porém é mais simples de ser respondida, a ginasta assinala a intensidade da dor de 0 a 10, sendo de 0 a 2: leve, 3 a 7: moderada e de 8 a 10: intensa.

Através do Questionário Complementar, questionou-se às ginastas sobre medicamentos que estavam ou teriam utilizado nos últimos 30 dias e a localização da dor (tabelas 2, 3 e 4). Quanto ao medicamento, a maioria das ginastas não fez uso 30 dias antes ou durante o período da aplicação,

mesmo aquelas com inflamação muscular. A ginasta #3 na penúltima aplicação (13º dia) usou da técnica ventosa, para o alívio da dor. E a ginasta #8 procurou tratamento médico e foi diagnosticada com fratura por estresse na fáscia muscular, onde foi receitado uso paralelo com uma pomada alopática, mesmo assim a dor persistiu. As outras 13 ginastas não sentiram necessidade de tomar medicamentos durante a aplicação do produto fitoterápico de uso tópico.

Os estudos fitoterápicos mencionados neste artigo podem justificar a melhora de 68% da intensidade da dor referida pelas ginastas.

Conclusão

Partindo do princípio que o homem é um ser psicofisicoafetivo fatores como medo, insegurança, auto pressão e pressão da parte técnica e com os treinos e competições pode afetar diretamente a percepção delas em relação à dor. A melhora no grupo placebo de 25% pode ser levada em conta pela diminuição da ansiedade devido à presença terapêutica. Em futuras pesquisas, pode ser eliminado esse fator terapêutico, somente aplicando a pomada sem vínculos terapêuticos, como conversas durante a aplicação.

Pelo fato da aplicação ter sido feita durante o horário dos treinos, o tempo disponível para a aplicação da pomada foi de 10 minutos, porém se fosse possível deixar a pomada atuando por mais tempo, o efeito fisiológico teria sido mais satisfatório e eficaz.

Com a pomada já foi possível alcançar uma melhora de 68% da dor nas ginastas, fazendo com que elas não sentissem a necessidade de procurar medicamentos alopáticos. Os resultados mostram uma possível ação antiinflamatória e analgésica da pomada, sugerindo a redução da ação de fatores inflamatórios como na enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e citosinas pró-inflamatórias corroborando com estudos anteriores e comprovando a eficácia do tratamento fitoterápico.

Referências Bibliográficas

1. Freitas MV, Stigger MP. A formação de crianças para o esporte de alto rendimento: sobre 'manobras' e diferentes apropriações dos treinos. *Pensar a Prática*. 2016; (1) 19.
2. Vanderlei FM, Vanderlei LCM, Netto J Junior, Pastre CM. Características dos esportes e associados fatores com lesão em iniciantes de ginástica artística do sexo feminino. *Fisioter. E Pesqui.* 2013; 20 (2): 191-6.
3. Martellia A, Zavarizeb SF. Vias Nociceptivas da Dor e seus Impactos nas Atividades da Vida Diária. *Uniciências*. 2013; 18 (1): 47-51.
4. Caldana AC, Lupi MM. A Aplicação da colorpuntura em ginastas com queixa de dor musculoesquelética. [monografia]. São Paulo: Universidade Anhembi Morumbi – UAM; 2013.
5. Araújo CRF, Silva AB, Tavares EC, Costa EP, Mariz SR. Perfil e prevalência de uso de plantas medicinais em uma unidade básica de saúde da família em Campina Grande, Paraíba, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2014; 35(2):233-8.
6. Zehsaz F, Farhangi N, Mirheidari L. The effect of *Zingiber officinale* R. rhizomes (ginger) on plasma pro-inflammatory cytokine levels in well-trained male endurance runners. *Cent Euro J Immunol.* 39:174–180,2014.
7. Roman ALC; Ming, L. C; Carvalho, I. Uso medicinal da pimenta malagueta (*Capsicum frutescens* L.) em uma comunidade de várzea à margem do rio Amazonas, Santarém, Pará, Brasil. [monografia]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista João de Mesquita Filho – UNESP; 2011.
8. Wilson PB. Ginger (*Zingiber officinale*) as an analgesic and ergogenic aid in sport: a systemic review. *J Strength Cond Res.* 2015;29(10):2980-95.
9. Bodini RB. Desenvolvimento de filmes de desintegração oral incorporados com os extratos de erva baleeira (*Cordia verbenacea*) e cúrcuma (*Curcuma longa*). [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo – USP; 2015.
10. Pimenta CA, Teixeira MJ. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para língua portuguesa. *Rev Esc Enferm USP.* 1996;30(3):473-83.
11. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, 2012. Diretrizes e Normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, 13 jun. 2013. Seção 1 p. 59.
12. Freitas MF. Mecanismos Centrais da Dor Musculo-esquelética induzida por carraginitina em ratos. [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, São Paulo – USP; 2012.
13. Matsumura MD, Zavorsky GS, Smoliga JM. The effects of pre-exercise ginger supplementation on muscle damage and delayed onset muscle soreness. *Phytother Res.* 2015 - 29: 887–93.
14. Yimam M, Lee YC, Moore B, Jiao P, Hong M, Nam JB, Kim MR, Hyun EJ, Chu M, Brownell L, Jia Q. Analgesic and anti-inflammatory effects of UP1304, a botanical composite containing standardized extracts of *Curcuma longa* and *Morus alba*. *J Integr Med.* 2016; 14(1): 60–68.
15. Nascimento PLA, Nascimento TCES, Ramos NSM, Silva GR, Gomes JEG, Falcão REA, Moreira KA, Porto ALF, Silva TMS (2014) Quantification, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Phenolics Isolated from Different Extracts of *Capsicum frutescens* (Pimenta Malagueta). *Molecules* 19:5434–5447.
16. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9.
17. Jolayemi AT, Ojewole JAO. Comparative anti-inflammatory properties of capsaicin and ethyl-acetate extract of *Capsicum frutescens* linn [Solanaceae] in rats. *Afr Health Sci.* 2013;13:357–361.

A EVOLUÇÃO DA MOLÉCULA DE VITAMINA A UTILIZADA EM FORMULAÇÕES COSMECÊUTICAS

**Camila de Lima Oliveira³; Camila dos Santos Ferro³; Karina Longati³;
Sthefannie Victoria Santos da Cunha³; Tairine Honda³; Valéria Maria de Souza Antunes¹;
Carlos Rocha Oliveira².**

¹Docente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi e orientadora. ²Docente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi e co-orientador. ³Discentes do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi e orientandas. E-mail para contato: valerielabelaclara@gmail.com.

Resumo

As vitaminas são indispensáveis em diversos processos biológicos, tornando-se crucial para o funcionamento do organismo humano. Devido seu potencial, diversas vitaminas são utilizadas para o desenvolvimento de cosmecêuticos. A Vitamina A foi o primeiro retinoide a ser estudado na área clínica, por sua importância na queratinização e diferenciação epitelial. Esta Revisão de Literatura tem o intuito de avaliar o aperfeiçoamento da molécula de vitamina A nos últimos 30 anos e a aplicação deste componente em formulações cosmecêuticas. Atualmente, os retinoides são uma das classes mais prescritas em dermatologia para preparações cosmeceuticas. São substâncias derivadas da Vitamina A, que de acordo com a literatura, possuem ação principalmente no tratamento de envelhecimento cutâneo, acne e fotoenvelhecimento. Observou-se uma série de inconvenientes associados a utilização de retinoides, como a instabilidade da molécula, os efeitos colaterais e o grande potencial teratogênico, dando início às pesquisas com objetivo de obtenção de um composto menos tóxico e com menores reações adversas. O primeiro composto utilizado foi o retinol, a forma ácida da Vitamina A, porém, um grande número de retinoides foram sintetizados ao longo dos anos, podendo ser caracterizados como de primeira, segunda e terceira geração. A mais recente molécula desenvolvida foi o retinoato de hidroxipinacolona, que apresenta menor irritação da pele, menor instabilidade fotoquímica e toxicidade. Contudo, apesar dos avanços, os retinoides continuam foto instáveis, com potencial teratogênico e irritativo para a pele, não sendo, portanto, substâncias totalmente seguras para o uso.

Palavras chave: Vitamina A, Retinoides, Retinoides Tópicos, Cosmecêuticos, Ativos dermatológicos.

Os produtos de uso tópico usualmente são categorizados em medicamentos e cosméticos, onde os primeiros possuem finalidade de aliviar, prevenir ou tratar doenças, além de possuírem inúmeras normativas que regulamentam a comprovação de segurança e eficácia, prévias ao registro e comercialização, já os segundos caracterizam-se como produtos destinados ao embelezamento e melhoria da aparência (COSTA, 2012; BARROS e ZAENGLEIN, 2017). Atualmente, atribui-se a alguns produtos cosméticos atividades que vão além

de embelezar e manter as boas condições da pele, sendo estes chamados de 'cosmecêuticos' (CAETANO, 2012).

O termo 'cosmecêuticos' foi utilizado pela primeira vez em 1984 pelo dermatologista americano Albert Kligman (MANELA-AZULAY e BAGATIN, 2009; COSTA, 2012; BARROS e ZAENGLEIN, 2017) e provém da junção dos termos 'cosméticos' e 'farmacêuticos', que em suma são produtos que estariam em uma linha tênue entre cosméticos e fármacos, levando talvez a se pensar

que se trata de um cosmético pouco inerte ou um fármaco com pouca ação (COSTA, 2012; BARROS e ZAENGLEIN, 2017). No Brasil, o órgão responsável pela regularização dos produtos cosméticos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não reconhece o termo, e de acordo com sua norma regulamentadora vigente, RDC nº 7, de 10 fevereiro de 2015, os produtos cosméticos só podem ser classificados em grau 1 e grau 2, sendo os cosmecêuticos melhor encaixados nas preparações cosméticas de grau 2, descritas como as que possuem atividade específica (BRASIL, 2015). De forma complementar, um cosmecêutico pode ser classificado como um produto de uso tópico, que ao interagir com a pele, pode levar a mudanças estruturais e/ou funcionais deste órgão, sem a atividade propriamente terapêutica de um fármaco, mas com a possibilidade preventiva, não sendo seu uso exclusivo ao embelezamento, como seria de uma maquiagem (COSTA, 2012; BARROS e ZAENGLEIN, 2017).

Compreendendo que os cosmecêuticos são cosméticos que contêm substâncias com potencial de alterar a função biológica da pele, sabe-se que inúmeros princípios ativos podem se tornar ingredientes nas mais variadas formulações, dentre eles as vitaminas (MANELA-AZULAY e BAGATIN, 2009; OBLONG e JARROLD, 2016).

As vitaminas são substâncias orgânicas que atuam como cofatores de muitos processos biológicos, sendo indispensáveis para o funcionamento do organismo humano. Entre as vitaminas utilizadas para o desenvolvimento de cosmecêuticos podemos destacar a vitamina A, conhecida também pela sua forma natural alcoólica, o retinol (FAVARO DE ARRUDA, ARRUDA, et al., 2012).

A vitamina A (retinol) e seus derivados naturais conhecidos como retinoides são necessários para muitos processos biológicos, incluindo a visão, a reprodução, a morfogênese, a regulação das células epidérmicas, a diferenciação e a manutenção celular. Sendo a pele e os olhos os principais locais para os efeitos dependentes de retinoides (OBLONG e JARROLD, 2016).

Trata-se de um composto não sintetizado endogenamente, que pode ser obtido através da in-

gestão de alimentos de origem animal na forma de retinóis, ou ainda a partir da metabolização de carotenoides, que são pigmentos naturais encontrados nos alimentos de origem vegetal, com grande variação estrutural e funções fisiológicas, sendo o carotenoide mais conhecido o β -caroteno (OBLONG e JARROLD, 2016).

Durante a metabolização do retinol, muitas formas intermediárias de retinoides são formadas, dentre elas, destacam-se os retinaldeídos e os ésteres de retinil, sendo os últimos, moléculas de depósito, armazenadas no fígado (OBLONG e JARROLD, 2016).

A classificação dos retinoides é dada pelo grupo terminal polar das moléculas: a presença de uma hidroxila origina um retinol; um aldeído origina retinal; um ácido carboxílico origina um ácido retinoico e um éster origina éster de retinil. Inicialmente eram considerados retinoides apenas compostos cuja estrutura e ação assemelhavam-se ao composto de origem, a vitamina A, da qual a molécula permite modificações através de substituições em seus grupos carboxílico final, na cadeia de poliênica ou no anel aromático, permitindo o desenvolvimento de produtos sintéticos. Logo, com o tempo, o termo retinoides foi ampliado, sendo utilizado também para se referir a estes compostos sintéticos com estrutura molecular semelhantes à vitamina A (KLIGMAN, 1998).

Atualmente os retinoides são classificados em três gerações. A primeira composta por retinoides não aromáticos, a segunda por retinoides mono-aromáticos, a terceira por retinoides poli-aromáticos (OBLONG e JARROLD, 2016).

Os retinoides podem, então, ser classificados como uma classe de substâncias que compreendem a vitamina A e seus compostos naturais e sintéticos (BARROS e ZAENGLEIN, 2017). São moléculas de caráter lipofílico, podendo se difundir através da membrana fosfolipídica celular e dentro das células, ligam-se a várias isoformas dos receptores nucleares do ácido retinoico e modificam a expressão de genes. Pelas características supracitadas, trata-se de um grupo de substâncias com possibilidade de uso como medicamentos e cosmecêuticos, a obedecer a concentração da

substância no produto, a formulação e o veículo no qual o retinoide foi dispersado (SORG, KUENZLI, et al., 2005).

Entendendo que os produtos cosmeceuticos podem ser classificados como naturais ou derivados sintéticos e que podem ser comprados sem a necessidade de receita médica, são elegíveis neste grupo os retinoides: ésteres de retinil, retinol e retinaldeído (SORG, ANTILLE, et al., 2006; BARROS e ZAENGLEIN, 2017). Para as formulações que utilizam retinoides como: tretinoína, alitretinoína, tazaroteno e adapaleno, dá-se à classificação de medicamento de uso tópico (BARROS e ZAENGLEIN, 2017), mas a título de estudo da evolução da molécula, estas moléculas também estarão nesta revisão.

Da descoberta dos retinoides ao uso em cosmeceuticos

Os primeiros estudos envolvendo a vitamina A foram realizados por McCollum entre 1907 e 1913, e avaliavam inicialmente a relação do nutriente extraído da gema de ovo, com o crescimento e desenvolvimento de ratos, tal nutriente foi nomeado temporariamente de 'fator A solúvel em gordura', passados mais de vinte anos, já na década de 1930, Karrer et al. conseguiram determinar a estrutura química deste composto, agora denominado retinol, que foi totalmente sintetizado laboratorialmente em 1947 por Isler e Huber, tornando possível a produção industrial (KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017).

A vitamina A é uma molécula hidrofóbica composta por três domínios estruturais: um anel cíclico; uma cadeia lateral poliênica; e um grupo terminal polar. Os retinoides são derivados da molécula de vitamina A, que apresentam substituintes em todos os três domínios estruturais (KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017). Os retinoides naturais são constituídos por seis átomos de carbono, um anel não aromático e uma cadeia lateral poliprenoide, geralmente terminada com grupos funcionais compostos de carbono e oxigênio. Durante o processo de metabolismo desses retinoides ocorre o rearranjo estrutural, fazendo com que vários

análogos ou moléculas intermediárias com efeitos biológicos potencialmente diversos ocorram (DINIZ, LIMA e ANTONIOSI FILHO, 2002).

No campo da dermatologia a importância dos retinoides e sua influência sobre a queratinização da pele de animais, foi apresentada inicialmente por Wolbach e Howe, o que culminou em posteriores estudos e achados voltados para avaliar essencialmente a atividade biológica dos retinoides na pele e, também, na utilização dessas substâncias como agentes terapêuticos (DINIZ, LIMA e ANTONIOSI FILHO, 2002).

Na pele, os retinoides regulam as funções de crescimento e diferenciação epidérmica, exercendo biologicamente seus efeitos a partir da ligação com receptores nucleares específicos, denominados RAR (retinoic acid receptors) e RXR (retinoid X receptors). Esse mecanismo foi descrito a primeira vez em 1987, onde os receptores para o ácido retinoico intracelulares, atuam como fatores de transcrição que são ativados tanto por isômeros, como por metabólitos do ácido retinoico (DINIZ, LIMA e ANTONIOSI FILHO, 2002).

As famílias de receptores retinoides são compostas cada uma por três subtipos (α , β , γ), formando homo ou heterodímeros que se ligam ao elemento responsivo do DNA e induzem a expressão ou downregulation de genes alvo. Os subtipos de receptores mais distribuídos na pele são RAR γ e RXR α , e a formação de heterodímero por ambos, transduz os efeitos retinoides na pele humana (KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017). Com o descobrimento dos RARs nucleares, novos agonistas sintéticos mais seletivos e fisiocoquimicamente melhorados, puderam ser desenvolvidos, tendo como alvo diferentes receptores.

Os retinoides influenciam na proliferação e diferenciação celular, especialmente dos epitélios queratinizantes, modificam também reações imunes, exercendo efeitos sobre processos inflamatórios, além de diminuir a atividade de glândulas sebáceas (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003). O espectro de ação dos retinoides demonstram uma diferença considerável quando avaliamos a atividade biológica desencadeada, tal característica é essencial para determinar sua possível aplicação

clínica (DINIZ, LIMA e ANTONIOSI FILHO, 2002).

Na área clínica, o primeiro retinoide a ser estudado e utilizado foi a vitamina A, visto sua importância na diferenciação epitelial e queratinização, para o tratamento de distúrbios e queratinização, contudo, logo foi reconhecido uma proporção desfavorável entre os efeitos clínicos e colaterais, já que as doses usuais levavam geralmente a uma hipervitaminose, que se manifestava com alterações na epitelização cutânea e mucosa, além de sinais de comprometimento neurológico e hepático (KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017).

A busca por derivados menos tóxicos levou a síntese da tretinoína, que foi posteriormente recomendada para o uso tópico, visto não ter evidenciado grandes vantagens para o uso sistêmico em relação a vitamina A, o que foi resolvido com a utilização de seu isômero isotretinoína, excelente para o tratamento da acne nodular (KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017).

Contudo, o conceito de produto cosmecêutico de que não é um fármaco, mas que exerce atividade biológica demonstrável sem induzir graves efeitos colaterais, impede que se utilize os derivados diretos do ácido retinoico em preparações de venda livre, já que um dos efeitos mais comuns atribuídos ao uso desses compostos é o aparecimento de eritema, prurido, descamação e ressecamento da pele. Além disso, destaca-se como inconveniente os grandes cuidados relacionados a manipulação e armazenamento desses retinoides, dada sua instabilidade química (SORG, ANTILLE, et al., 2006).

Frente a este fato, várias modificações foram realizadas na molécula de vitamina A, dando origem a inúmeros compostos com o objetivo de amenizar a instabilidade molecular, bem como diminuir a irritação cutânea.

Ao longo dos anos, mais de dois mil retinoides foram sintetizados, sendo tipicamente classificados em três gerações, com alguns segmentos reconhecendo uma quarta geração derivada dos piranones (KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017).

A primeira geração de retinoides é composta por moléculas não aromáticas e que ocorrem naturalmente, sendo elas: retinol; retinal; isotretinoína;

tretinoína (All-trans ácido retinoico) e a alitretinoína (9-cis ácido retinoico). A principal característica da primeira geração é de manter a estrutura cíclica da vitamina A, alterando o grupo terminal polar e a cadeia poliênica (KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017).

A segunda geração de retinoides é composta por moléculas monoaromáticas, alterando o anel cíclico da vitamina A, tornando as estruturas mais lipofílicas aumentando a biodisponibilidade, nesta geração estão inclusos: etretinato; acetritina e motretinato (SORG, ANTILLE, et al., 2006).

A terceira geração tem como característica a seleção da atividade biológica, busca por efeitos adversos mínimos associados ao uso da vitamina A, de ação mais seletiva e de extensas modificações na molécula, formada pela ciclização, ou seja, colocação de anéis aromáticos na cadeia lateral poliênica, restringindo a flexibilidade da molécula. Neste grupo, temos: adapaleno; tazaroteno e bexaroteno, que são moléculas poliaromáticas. As estruturas rígidas permitem uma ligação mais específica aos receptores, quando comparadas com as moléculas dos retinoides de primeira geração (DINIZ, LIMA e ANTONIOSI FILHO, 2002; KHALIL, BARDAWIL, et al., 2017).

O uso da vitamina A em cosmecêuticos é amplamente discutido na literatura e muitos estudos apontam sua eficácia para o tratamento do envelhecimento cutâneo, acne e fotoenvelhecimento. E alguns de seus derivados mais utilizados cosmeticamente são: o retinol; o retinaldeído e os ésteres de retinil, nas formas de acetato, propionato e ésteres de palmitato de retinil, respectivamente (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003; DIEAMANT, COSTA e TORLONI, 2012).

Mesmo não sendo as formas ativas da vitamina A, a utilização desses derivados se justifica, visto que por meio da ação das enzimas presentes na epiderme, haverá ao final a conversão das formas inativas em ácido trans-retinoico, isômero ativo do ácido retinoico. Contudo, até que se ocorra a conversão, a eficácia do produto estará diretamente relacionada a questões técnicas como forma de apresentação, concentração; estabilidade da molécula e biológicas como a quantidade ideal de en-

zimas na pele para o efeito desejado e a capacidade dessas enzimas para a conversão da molécula em ácido trans-retinoico (DIEAMANT, COSTA e TORLONI, 2012).

A aplicação de retinoides em cosmecêuticos se baseia então na aplicação tópica de precursores de ácido retinoico que possuem maior tolerabilidade, e na participação das células epidérmicas que metabolizam esses precursores, tornando-os metabólitos ativos. De maneira resumida, pode-se fazer uma ordem de classificação quanto a atividade retinoide após a aplicação tópica e o nível de tolerância dos compostos utilizados. Referente a primeira ordem temos: ésteres de ácido retinóico > retinaldeído > retinol >> retinil, e para a segunda ordem: ésteres de retinil > retinol = retinaldeído >> ácido retinoico (SORG, ANTILLE, et al., 2006).

Quanto mais próximo do ácido retinoico for a molécula, maior será sua atividade retinoidlike, em contrapartida o oposto ocorre em relação a tolerância que diminui (SORG, ANTILLE, et al., 2006).

Retinol

O retinol (all-trans-retinol) consiste da nomenclatura química utilizada para referir-se a forma alcoólica da molécula de vitamina A. Quimicamente, apresenta-se em forma de cristais amarelos ou sólido laranja, praticamente insolúvel em água, com fórmula molecular $C_{20}H_{30}O$ e peso molecular 286.459 g/mol (NIH, 2017a).

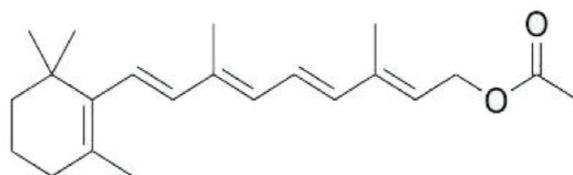
Estudos demonstram que o uso tópico de retinol, bem como de outros retinoides, promovem efeitos benéficos no tratamento de fotoenvelhecimento, reduzindo significativamente desde linhas de expressão superficiais até as mais profundas (BABAMIRI e NASSAB, 2010). Apresentando também, resultados significativos no tratamento da acne, diminuindo lesões acnéicas através de sua ação comedolítica e da diminuição da secreção excessiva de sebo pelas glândulas (VINHAL, ROBERTH, et al., 2014).

O retinol é utilizado em produtos dermatológicos e cosméticos desde o ano 1984, mas somente alguns anos depois, a sua aplicação no tratamento

de fotoenvelhecimento e acne puderam ser comprovadas (MUKHERJEE, DATE, et al., 2006). Observou-se que sua ação é tão efetiva como a da tretinoína, com a vantagem de apresentar um nível baixo de irritação cutânea. Contudo, foi constatado que o retinol, apesar de se equiparar à tretinoína em resultados, possui ação 20 vezes menor do que a mesma (KANG, DUELL, et al., 1995).

De acordo com a ANVISA, por meio do Parecer Técnico nº 04, de 21 de dezembro de 2010, da Câmara Técnica de Cosméticos, que dispõe sobre a utilização de retinoides em produtos cosméticos, o uso de retinol em formulações para fins de cosméticos é considerado seguro em concentrações de até 1%. Acima desta concentração é considerado como medicamento, necessitando de prescrição médica para venda ou manipulação (ANVISA, 2010).

Figura 1: Molécula do retinol

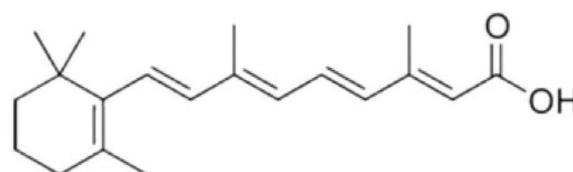


Fonte: Adaptado NIH, 2017³.

Ácido retinoico

O ácido retinoico (vitamina A ácida/ ácido all-trans retinoico), possui fórmula molecular $C_{20}H_{28}O_2$, massa molar 300.4412 g/mol e número de CAS 302-79-4. Disponível em várias formas isoméricas, destacam-se como as principais: all-trans, 9-cis e 13-cis (NIH, 2017).

Figura 2: Molécula do ácido retinoico



Fonte: Adaptado NIH, 2017⁴.

³Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445354>> Acesso em 12 de nov 2017.

⁴Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795#section=Top.>> Acesso em: 12 de nov 2017.

Esta molécula é considerada um dos retinoides mais ativos, com larga aplicabilidade no tratamento de diversas doenças cutâneas, cujo efeito biológico está atribuído à atividade agonista junto aos receptores nucleares de ácido retinoico (RAR) e de retinoides X (RXR). Após a ligação do ácido retinoico com estes receptores há a formação de um heterodímero que interage com sequências de DNA localizadas em regiões promotoras de genes específicos, estas sequências são conhecidas como elementos de resposta ao ácido retinoico (RARE, do inglês responsive element retinoic acid), e a interação facilitada favorece a alteração dos padrões de expressão gênica, controlando a transcrição (SORG, ANTILLE, et al., 2006).

Para o tratamento tópico, o isômero (ácido all-trans retinoico) conhecido como tretinoína é o mais utilizado, em formulações: creme (0,025%, 0,05%, 0,1% e 0,4%); gel (0,01%, 0,025% e 0,05%); soluções (0,05%, 0,1% e 0,2%); loções (0,1%); óleo (0,05%) e compressas (0,05%) (DIEAMANT, COSTA e TORLONI, 2012).

A tretinoína foi o primeiro retinoide de uso tópico aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1971 (THIELITZ e GOLLNICK, 2008), sua molécula possui afinidade por todos os RAR (receptores do ácido retinoico), e especialmente com o RXR (retinoide x receptor) (IRBY, YENTZER e FELDMAN, 2008). Além disso, a tretinoína se liga a proteína II (CRABP II), proteína de ligação intracelular predominante na pele de ligação do ácido retinoico celular, esta ação tem sido proposta como a razão para o elevado potencial de irritação cutânea.

Este retinoide tem grande aplicabilidade para o tratamento de acne leve à moderada, envelhecimento cutâneo e fotoenvelhecimento. Sua molécula possui a capacidade de acelerar o chamado turnover celular, favorecendo a neocolagênese, de modo a adelgaçar o estrato córneo. É considerada ainda o padrão ouro para o tratamento tópico

do fotoenvelhecimento, contudo, em cerca de 70 a 90% dos usuários causa ardor, eritema, xerose e descamação, o que limita o uso contínuo e ininterrupto (DIEAMANT, COSTA e TORLONI, 2012).

De modo geral, apesar da grande taxa de irritabilidade cutânea, a tretinoína é um dos princípios ativos mais utilizados em preparações tópicas dermatológicas sujeitas a prescrição, por favorecer a formação de colágeno na área onde a pele está lesada. A irritação cutânea, pode ser explicada, pelo menos em partes, por uma sobrecarga das vias ácido retinoico-dependentes com quantidades não fisiológicas de ácido retinoico exógeno na pele, irritando a pele circundante e causando um dos efeitos colaterais mais comuns e indesejados relacionados ao uso da tretinoína, a dermatite (SORG, ANTILLE, et al., 2006).

Geralmente a dermatite retinoide ocorre durante o primeiro mês de tratamento e tende a diminuir com o passar do tempo, respondendo a redução na frequência ou intensidade do uso do retinoide e a aplicação de hidratantes. Contudo, os estudos apontam que a utilização de concentrações inferiores as padronizadas para o ácido retinoico tópico, não garantem o sucesso terapêutico, pois, a entrega baixa do princípio ativo ocorre somente a partir de uma grande reserva epidérmica, ou seja, do estrato córneo para seus alvos intracelulares (SORG, ANTILLE, et al., 2006).

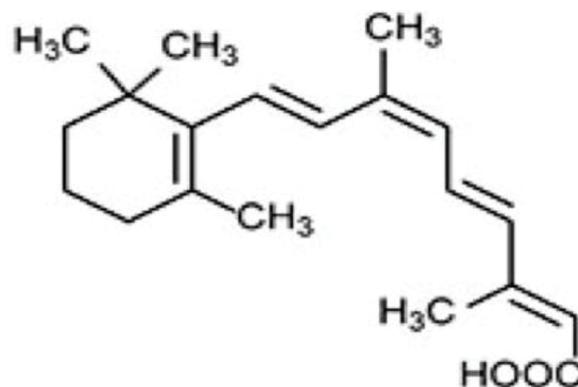
Para atender as necessidades de um mercado mais exigente, e particularmente as necessidades de pacientes com a pele sensível, muitas alterações foram realizadas na molécula de ácido retinoico para superar problemas de tolerabilidade e instabilidade da molécula (OBLONG e JARROLD, 2016).

A elucidação do complexo papel fisiológico na regulação dos padrões de expressão genética pelos retinoides, tornou possível a síntese de novas classes e compostos com diversas estruturas e efeitos biológicos, sempre baseada na interação com os receptores e sua conversão metabólica para ácido

retinoico (OBLONG e JARROLD, 2016).

Em relação ao isômero ácido 9-cis-retinoico, que recebeu o nome de alitretinoína, trata-se de um pó amarelo com peso molecular é 300,44g/mol, número de CAS 5300-03-8 e fórmula molecular de C₂₀H₂₈O₂. É ligeiramente solúvel em etanol (7,01 mg/g a 25 °C) e insolúvel em água (STIEFEL LABORATORIES INC., 1999). Em sua ação suprime a produção de quimiocinas que estão envolvidas no processo de transição de leucócitos para locais de inflamação da pele, reduz a expansão dos linfócitos T e as células apresentadoras de antígeno e inibe o efeito sobre a diferenciação celular. Os receptores de quimiocina CXCR3 (receptor de quimiocina CXC- 3) e as quimiocinas CCL20 (ligante de quimiocina (motivo C-C) 20), expressas em lesões cutâneas eczematosas, são reguladas por alitretinoína em queratinócitos estimulados por citocinas e células endoteliais dérmicas (STIEFEL LABORATORIES INC, 2016). Com esta finalidade, é utilizado em países europeus e da América do Norte, sob aprovação dos órgãos reguladores locais na forma tópica em concentração de 0,1%, para lesões cutâneas em pacientes com sarcoma de Kaposi, relacionados ao HIV, com os benefícios clínicos de redução dos tamanhos das lesões, redução da taxa de progressão e melhora na qualidade de vida dos pacientes (LIGAND PHARMACEUTICALS INC., 1998; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2010). É também utilizado na forma oral, comercializada em países como Reino Unido, na posologia de 10 mg e 30 mg, com indicação de tratamento de adultos com eczema de mão crônico grave que não responde ao tratamento com potentes corticosteróides tópicos (STIEFEL LABORATORIES INC, 2016; STIEFEL LABORATORIES INC., 2017). Assim como outros retinoides apresentou níveis de teratogenicidade e seu uso é proibido em mulheres gestantes (STIEFEL LABORATORIES INC, 2016; LIGAND PHARMACEUTICALS INC., 1998).

Figura 3: Molécula da alitretinoína



Fonte: Adaptado NIH, 2017⁵.

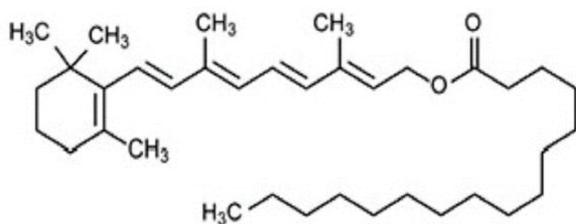
O uso do ácido retinoico é restrito por sua alta taxa de irritabilidade cutânea e instabilidade química, além disso, pela característica hidrofóbica da molécula, as formulações precisam dispor de emulsionantes e lipídios que melhorem sua solubilidade. Atualmente, há um grande investimento na criação de formulações de liberação controlada que utilizam micro encapsulamento, pois descobriu-se que quando disperso em cremes e emulsões, o ácido retinoico pode se tornar disponível imediatamente, sobrecarregando o tecido cutâneo e consequentemente ter maior potencial irritativo e de causar efeitos colaterais. Logo, é um grande desafio alcançar em uma mesma formulação uma elevada solubilidade e a liberação controlada (CASTLEBERRY, QUADIR, et al., 2017).

Palmitato de retinol

O palmitato de retinol (vitamina A palmitato/ retinol palmitato/ retinil palmitato), um éster do retinol, é a principal forma de vitamina A encontrada na epiderme durante o (NIH, 2017c) fórmula molecular C₃₆H₆₀O₂, número de CAS 79-81-2 e sua massa molar é de 524,9 g/mol (NIH, 2017c; OLIVEIRA, DO PRADO, et al., 2014).

⁵Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/449171#section=Top>> Acesso em: 12 de nov 2017.

Figura 4: Molécula do palmitato de retinol



Fonte: Adaptado NIH, 2017⁶.

Por muito tempo foi utilizado como primeira opção nos tratamentos dermatológicos que visam o diminuir o efeito do envelhecimento na pele, pois possui maior estabilidade comparada à forma álcool e por isso causa menor irritabilidade à pele, se comparada ao seu antecessor. Para que seja ativado, de acordo com a necessidade biológica, o palmitato de retinol é convertido enzimaticamente pela esterases da pele para retinol pela clivagem da ligação éster e então é convertido em retinaldeído (ácido all-trans-retinóico) por meio de processo de oxidação (SORG, ANTILLE, et al., 2006; OLIVEIRA, DO PRADO, et al., 2014).

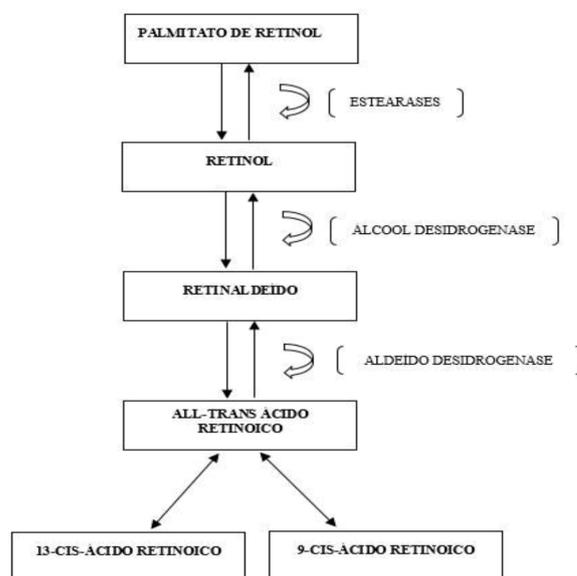
Com relação ao perfil farmacológico ou toxicológico, não há diferenças qualitativas entre o palmitato de retinol e outros retinoides (WANG, DUSZA e LIM, 2010).

O palmitato de retinol mostrou-se o éster mais estável da vitamina A. Ele pode ser incorporado diretamente em emulsões e também pode ser colocado em gel quando um tensoativo for acrescentado para possibilitar a uniformidade da dispersão. O uso de antioxidantes são vantajosos na estabilidade química desse éster, sendo o atocoferol o mais recomendado. O palmitato de retinol também não deve ser exposto a temperaturas acima de 45°C, para garantir sua estabilidade e recomenda-se que o produto cosmético que veicula o palmitato de retinol deve ter seu pH em torno de 5 a 6, pois isso ajudará sua estabilidade da formulação. Mas, mesmo tomando todos esses cuidados, não é nada fácil conseguir estabilizar o palmitato de retinol em formulações cosméticas. Alguns pesquisadores sugerem que esse éster deve ser encapsulado

em lipossomas, a fim de se conseguir melhorar a estabilidade (LEONARDI, 2005).

De acordo com o Parecer Técnico nº 04, de 21 de dezembro de 2010 da ANVISA, o uso de palmitato de retinol em formulações para fins de cosméticos é considerado seguro em concentrações entre 0,1 a 1,0 % e deve ser utilizado em concentração máxima de 10.000 unidades internacionais – UI/g do produto acabado (sendo 1 Unidade Internacional (UI) de vitamina A corresponde a 0,55 µg do palmitato de retinol) (ANVISA, 2010).

Figura 5: Reações de intercambialidade entre o palmitato de retinol e outras formas da vitamina A.



Fonte: Adaptado de Wang, Duzsda e Lim, 2010.

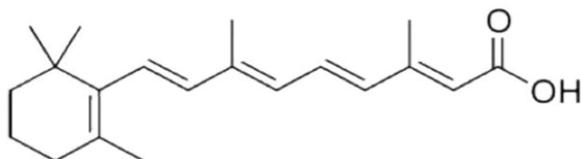
O retinaldeído (retinal; all-trans-retinal; retinaldehyde; vitamin A aldehyde), possui fórmula molecular C₂₀H₂₈O, número de CAS 116-31-4 e massa molar 284,443 g/mol (NIH, 2017d).

Em 1934, após 3 anos da determinação estrutural da molécula de vitamina A para os estudos com ações preventivas da doença xerofalmia, por Karrier e seus colaboradores, Wald isolou uma substância que foi denominada retinida, haja vista ter sido retirada da retina de um animal. Entretanto, os estudos de Morton, em 1944, afirmam que essa

⁶Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280531#section=Top>.> Acesso em: 12 de nov de 2017.

substância se tratava de um aldeído da vitamina A, denominando-a retinaldeído ou retinal (DINIZ, LIMA e ANTONIOSI FILHO, 2002).

Figura 6: Molécula do retinaldeído



Fonte: Adaptado NIH, 2017⁷.

Após a ação de algumas isoenzimas da álcool desidrogenase (ADH), na qual a molécula de retinol é oxidada, obtemos o aldeído retinal, cuja característica na dermatologia é o rejuvenescimento, na qual apresenta boa tolerância na pele envelhecida. É o precursor natural do ácido retinoico com ação biológica e possui ações semelhantes às do ácido retinoico, mas com menor efeito irritante (SORG, KUENZLI, et al., 2005; ARRUDA, ARRUDA, et al., 2012). Isoenzimas de aldeído desidrogenase (ALDH) e da retinal desidrogenase (RDH) atuam sobre a molécula do aldeído da vitamina A, oxidando-a em ácido retinoico. O retinaldeído também é obtido pela conversão do betacaroteno no intestino (DINIZ, LIMA e ANTONIOSI FILHO, 2002).

Seu uso sobre o fotoenvelhecimento é dado devido sua ação no reparo do DNA, expressão de genes, estímulo ao crescimento e diferenciação de queratinócitos, melanócitos e fibroblastos, assim como produção da matriz extracelular pelos fibroblastos (BAGATIN, 2009).

Foram realizados estudos comparativos de retinaldeído a 0,05%, 0,05% de tretinoína e 0,05% de placebo, cujos resultados mostraram que o retinaldeído demonstrou uma melhora significativa nas rugas finas e profundas e apresentou menor ação irritativa do que a tretinoína (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003).

Produtos cosmeceúticos contendo uma concentração de 0,05% a 1,0% de retinaldeído são per-

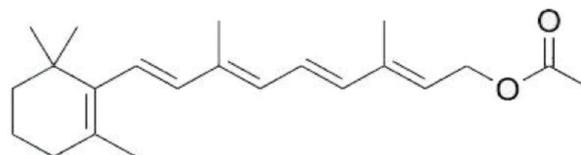
mitidos, demonstrando eficácia, porém, menor do que a da tretinoína, que é o padrão-ouro do tratamento do fotoenvelhecimento nas concentrações de 0,025%, 0,05% e 0,1%, que, por sua vez, não tem permissão para uso em cosmeceúticos devido sua característica irritativa (BAGATIN, 2009).

Retinil acetato

O retinil acetato (retinyl acetate ou acetato de retinil) é um derivado natural da vitamina A com aplicações em cosméticos. Possui fórmula molecular $C_{22}H_{32}O_2$ e sua massa molar é de 328,5 g/mol (NIH, 2017e).

A concentração máxima utilizada em loções corporais é de 0,05%. É uma alternativa para formulações de produtos anti-idade por causar menos irritação e ser mais estável, porém sua performance é menor quando comparado à outros derivados retinoides (SCCS, 2016).

Figura 7: Molécula do retinil acetato



Fonte: Adaptado NIH, 2017⁸.

Tazaroteno

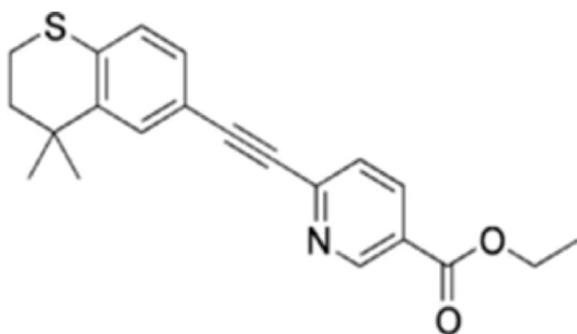
O tazaroteno, que possui fórmula molecular $C_{21}H_{21}NO_2S$, número de CAS 118292-40-3 e massa molar 351,464 g/mol (NIH, 2017f), é um retinoide de terceira geração lançado na metade da década de 90, derivado sintético da família dos retinoides acetilênicos (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003; TAPIA, 1999). Ele possui uma estrutura poliaromática (Figura 8a) e suprime a expressão do receptor Toll-like, proteínas transmembrânicas do tipo I que formam uma parte do sistema imunológico inato; elas são uma via muito importan-

⁷Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280531#section=Top>.> Acesso em: 12 de nov 2017.

⁸Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/638034#section=Top>.> Acesso em: 12 de nov de 2017.

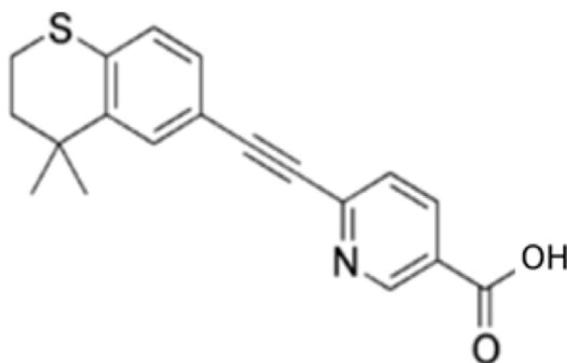
te ativada no processo de formação da acne. Essa supressão reduz a liberação de citocinas inflamatórias, óxido nítrico e inibe a inflamação celular, sendo uma ação benéfica no tratamento da acne (SORG, KUENZLI, et al., 2005). Dispõe de uma característica de rápida absorção pela pele após aplicação e, por ação das esterasas, é imediatamente convertido em ácido tazarotênico (Figura 8b), seu metabólito ativo que é menos irritante do que em sua forma de ácido livre (TAPIA, 1999; FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003).

Figura 8a: Molécula do tazaroteno



Fonte: Adaptado NIH, 2017⁹.

Figura 8b: Molécula do ácido tazarotênico



Fonte: Adaptado NIH, 2017¹⁰.

Apresenta afinidade e seletividade para com os receptores RAR- β e RAR- γ e, uma vez ligado a eles, ativa três genes indutores do tazaroteno, o TIG-1, TIG-2 e o TIG-3, sendo que o último possui efeito antiproliferativo celular (FERNÁNDEZ e

ARMARIO, 2003; SORG, KUENZLI, et al., 2005;).

Estudos realizados com essa substância mostraram resultados significativos no tratamento de acne e fotoenvelhecimento, além da redução com êxito dos sinais clínicos de psoríase, sendo considerado seguro e de tolerabilidade aceitável, em concentrações entre 0,1% e 0,5% (WOLF e JR., 2002; FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003; WEINSTEIN, KOO, et al., 2003). Em relação à acne, alguns estudos mostraram que é preferível sua apresentação em gel aquoso a 0,1%, aplicado diariamente no período da noite, de 3-4 semanas, a fim de se obter uma diminuição das lesões da acne sem que ocorra possíveis efeitos adversos locais, pois seu maior aspecto desfavorável, e sua alta capacidade irritativa (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003). O estudo que determinou sua melhor efetividade com o uso em veículo de gel, entre 0,05% e 0,01% em relação ao placebo, resultou em uma redução de números de comedões de 47% para a concentração de 0,05% e de 28% para a menor concentração, sendo que o placebo demonstrou redução de 19%; dessa forma, sabe-se que os melhores resultados são obtidos frente a maior dosagem, porém, estes vêm com o maior risco de ocasionar efeitos adversos, o que levou ao abandono do estudo clínico. Dentre os eventos adversos observados durante os estudos encontram-se a descamação da pele, ardência e coceira no local da aplicação, além de secura, com variação de intensidade (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003). Há outros estudos que sugerem o uso na apresentação em creme, alegando que em peles classificadas como normais e sensíveis, o creme demonstrou maior tolerabilidade e o uso do gel foi delegado ao adapaleno, de forma que foi considerado que a sensibilidade da pele da face tem muita influência na tolerabilidade do tratamento, de forma que é por ela que é definida a escolha da substância ativa a ser utilizada, sua concentração e apresentação (SORG, KUENZLI, et al., 2005).

Os estudos realizados mostraram que os cremes contendo uma concentração de 0,1% de tazaroteno é geralmente mais eficaz, embora a concen-

⁹Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5381#section=Top>.> Acesso em: 12 de nov de 2017.

¹⁰Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/147525#section=Top>.> Acesso em: 12 de nov de 2017.

tração de 0,5% seja bem mais tolerada, de forma que não demonstrou possuir ação sistêmica, ser mutagênico, carcinogênico e teratogênico, além de também não ser fototóxico ou fotossensibilizante (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003; WEINSTEIN, KOO, et al., 2003; LEYDEN, STEIN-GOLD e WEISS, 2017). O creme com tazaroteno à 0,1% possui tolerabilidade comparável à tretinoína 0,025% (LEYDEN, STEIN-GOLD e WEISS, 2017). Cremes com tazaroteno 0,1% mostraram, em 18 semanas de uso, uma significativa diminuição da intensidade da área da hiperpigmentação em comparação com o veículo ($P \leq 0,05$). Em comparação com o adapaleno, estudos realizados com 16 semanas de uso de ambas substâncias mostraram melhora significativa de hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) ocasionada pela acne com o uso de tazaroteno, sendo que 25% dos pacientes do estudo mostraram resultados de 100% da melhora da HPI; em contrapartida, o adapaleno não alcançou resultados consideráveis (LEYDEN, STEIN-GOLD e WEISS, 2017). Sua ação inibitória da formação de queratinócitos, percebida em cultivos humanos *in vitro*, ajuda a normalizar a hiperqueratinização na acne vulgaris e tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios significantes nos testes experimentais (WOLF, 2002).

De modo a minimizar os eventos adversos com o uso do tazaroteno, mais especificamente as dermatites irritativas secundárias, associou-se corticoides de média e alta potência, que demonstraram que essa associação promove também uma maior eficácia e rapidez no aparecimento dos resultados clínicos, de forma que sua tolerabilidade em associação é maior quando utilizado em monoterapia (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003).

Foi o primeiro retinoide tópico com uso aprovado para o tratamento de psoríase, de acordo com seu mecanismo de ação de forma seletiva aos receptores de ácido retinoico, que garantem uma normalização da diferenciação anormal dos queratinócitos e a redução da proliferação, além da diminuição da expressão dos marcadores da inflamação. Para a determinação desses resultados, foi necessária a realização de estudos moleculares com biopsias de lesões de psoríases e de peles inte-

gras, que demonstraram a atividade imunomodulatória da substância (WOLF, 2002; FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003). O uso de uma a duas vezes ao dia do gel aquoso com concentração entre 0,5% e 0,1% de tazaroteno resulta em reduções significativas dos sintomas clínicos da psoríase, sendo estes resultados advindo de estudos em concentrações de 0,01%, 0,5% e 0,1%, além dos testes realizados com o gel sem a substância ativa, o placebo, na qual foi constatada uma melhora de 75% (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003).

Além disso, há alguns estudos isolados que sugerem um benefício do uso da substância como antienvhecimento cutâneo e no tratamento de carcinomas basocelulares, neste caso com o uso do gel à 0,1%, na qual obteve-se desaparecimento das lesões em 53% dos casos sem que houvesse recorrência e diminuição de 40% das lesões dos 47% dos casos restantes (FERNÁNDEZ e ARMARIO, 2003).

Adapaleno

O adapaleno é um retinoide de terceira geração, derivado sintético do ácido naftoico. Apresenta-se como um pó branco ou esbranquiçado, praticamente insolúvel em água, com fórmula molecular $C_{28}H_{28}O_3$, número de CAS 106685-40-9 e peso molecular é 412,52 g/mol (NIH, 2017g; PISKIN e UZUNALI, 2007).

Surgiu a partir de alterações na molécula de ácido retinoico, com o intuito de resolver alguns problemas das gerações anteriores, dando origem a uma molécula com maior fotoestabilidade, menos irritante e com eficácia comparável a tretinoína (IRBY, YENTZER e FELDMAN, 2008).

Em um estudo comparativo, observou-se que o adapaleno possui uma estrutura química que oferece maior fotoestabilidade e resistência à oxidação. Em exposição à luz, 95% da tretinoína foi degradada em um período de 24 horas, enquanto o adapaleno, não apresentou este grau de degradação mesmo em 72 horas de exposição (IRBY, YENTZER e FELDMAN, 2008).

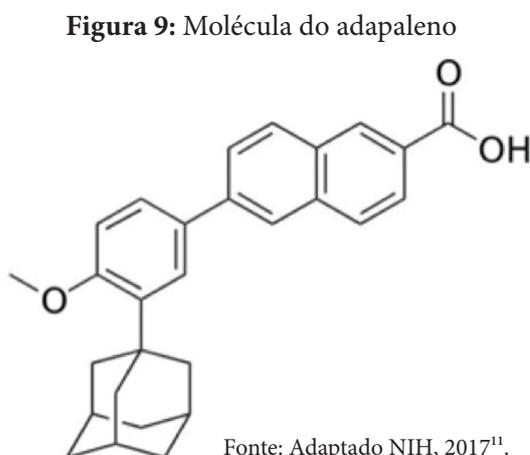
A ação dos retinoides se dá através de ligação aos receptores: CRABR: receptor celular ligante do

ácido retinoico (cellular retinoic acid binding receptor), RARs: receptores do ácido retinoico (retinoic acid receptors), RXRs: receptores x retinoico (retinoid X receptores) (MILLIKAN, 2000; IRBY, YENTZER e FELDMAN, 2008).

A tretinoína possui afinidade por todos os subtipos de receptores RAR e CRABR, já o adapaleno possui seletividade pelos receptores do ácido retinoico (RAR) dos subtipos beta e gama. Essa seletividade confere ao adapaleno maior tolerabilidade e baixo risco de irritação da pele, podendo ser utilizado também em formulações com outros agentes tópicos como peróxido de benzoíla e antibióticos (MILLIKAN, 2000; LAYTON e EADY, 2009).

O adapaleno atua através da redução da comedogênese e modulação dos queratinócitos, conferindo propriedade comedolítica. Atua também no processo inflamatório, através da inibição da enzima lipoxigenase e pelo metabolismo de ácido araquidônico, porém, não possui ação contra a proliferação do agente *Propionibacterium acnes* (PISKIN e UZUNALI, 2007).

A concentração usual é de 0,1% a 0,3% em formulações à base de gel e de 0,1%, em formulações à base de creme. Indica-se o uso no período noturno para evitar a exposição solar e possíveis irritações, como coceira, vermelhidão, descamação e queimação; devendo-se evitar o uso em gestantes devido a sua potencial indução de defeitos congênitos ao embrião (IRBY, YENTZER e FELDMAN, 2008).



Fonte: Adaptado NIH, 2017¹¹.

Retinoato de hidroxi-pinacolona

O éster retinoico (ou retinoato de hidroxi-pinacolona) é um éster de grau cosmético, derivado dos retinoides, e uma das mais recentes moléculas utilizadas. É um líquido levemente amarelado. Possui fórmula molecular C₂₆H₃₈O₃ e sua massa molar é de 398,6 g/mol (GRANT INDUSTRIES, 2015).

Ele se liga diretamente aos receptores retinoides da pele, sem haver a necessidade de degradação metabólica. Este fato explica seu baixo potencial de irritação, visto que, embora largamente utilizados na Dermatologia, a irritação da pele, instabilidade fotoquímica e toxicidade limitam a utilização dos retinoides (GORMLEY, 2015).

Comparado aos outros derivados da vitamina A, esta nova molécula é a que apresenta menor irritação e descamação da pele, gerando maior adesão ao tratamento e menos inconvenientes ao paciente (GORMLEY, 2015; VERALDI; BARBARRESCHI, et al., 2015).

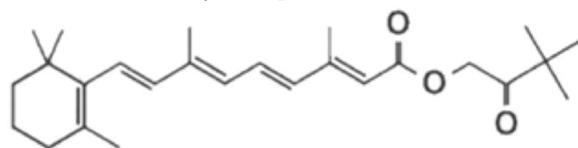
O retinoato de hidroxi-pinacolona promove a renovação das células, melhorando o aspecto da pele, rejuvenescendo-a. Preenche rugas e linhas, clareia e uniformiza o tom da pele, prevenindo também o fotoenvelhecimento (NATUSENSE, 2016).

Estudos clínicos humanos comprovaram redução de linhas e rugas de expressão em pacientes após 14 dias de aplicação com o éster retinoico. Estudos comprovaram um perfil de irritação na pele menor quando comparado ao retinol, em um período de 24 horas. 100% dos participantes dos testes concordaram que o éster reduziu significativamente a flacidez e o ressecamento, proporcionou maciez e suavidade para a pele, melhorando sua aparência em geral, tonalidade, firmeza da pele e sensação de elasticidade. 80% dos participantes concordaram que o éster reduziu a aparência de linhas finas e rugas, diminuiu o aparecimento de manchas senis e melhorou a textura da pele em relação aos danos causados pelo sol (GORMLEY, 2015; NATUSENSE, 2016).

¹¹Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60164#section=Top>.> Acesso em: 12 de nov de 2017.

O éster retinoico é utilizado usualmente em concentrações entre 1% a 2%, em emulsões, sérums, géis e sistemas anidros. Para favorecer a estabilização dos retinoides pode-se utilizar na formulação agentes antioxidantes, agentes quelantes, pH neutro e recipientes escuros e herméticos (GORMLEY, 2015; GRANT INDUSTRIES, 2015).

Figura 10: Molécula da retinoato de hydroxipinacolona



Fonte: Adaptado NIH, 2017¹².

Tabela 1: Características dos principais retinoides comerciais de uso tópico

Retinoide	Fórmula Molecular	Aplicação Usual	Concentração Usual
Palmitato de retinol	$C_{36}H_{60}O_2$	Uso cosmecêutico para envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento	0,5 a 5%: loções e cremes
Retinil Acetato	$C_{22}H_{32}O_2$	Uso cosmecêutico para envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento	0,05%: loções
Retinoato de hidroxipinacolona	$C_{26}H_{38}O_3$	Uso cosmecêutico para envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento	1,0 a 2,0%: emulsões, sérums, géis e sistemas anidros.
Retinol	$C_{20}H_{30}O$	Tratamento de acne vulgar, envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento	0,01 a 0,4%: creme
Retinaldeído	$C_{20}H_{28}O$	Uso cosmecêutico para envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento	0,05%: cremes, géis e loções
Tretinoína	$C_{20}H_{28}O_2$	Tratamentos dermatológicos de Acne leve a moderada; Envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento	0,025%, 0,05%, 0,1 e 0,4%: creme 0,01%, 0,025% e 0,05%: gel 0,05%, 0,1% e 0,2%: solução 0,1%: loção 0,05%: óleo 0,05%: compressa
Alitretinoína	$C_{20}H_{28}O_2$	Tratamento de lesões cutâneas em sarcomas de Kaposi, relacionados ao HIV e eczema de mão crônico grave	0,1% gel
Adapaleno	$C_{28}H_{28}O_3$	Tratamento dermatológico de Acne leve a moderada e psoríase. Demonstrou possibilidade de uso para fotoenvelhecimento	0,1 e 0,3%: gel
Tazaroteno	$C_{21}H_{21}NO_2S$	Tratamento dermatológico de acne leve a moderada e psoríase. Demonstrou possibilidade de uso para fotoenvelhecimento e carcinomas basocelulares.	0,01, 0,05, 0,1 e 0,5%: gel e creme.

Fonte: Adaptado de Dieament, Costa, Torloni (2012, p.311).

¹²Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25054592#section=Top>.> Acesso em: 12 de nov de 2017.

Tecnologia de encapsulação do ativo e novas associações

As ciclodextrinas (oligosacarídeos cíclicos), os lipossomas e as nanosferas ou nanopartículas (estruturas coloidais, constituídas por vesículas de um fino invólucro de polímero biodegradável e uma cavidade central com núcleo oleoso, no qual a substância ativa está dissolvida) são veículos para liberação dos princípios ativos. Essa tecnologia diminui os efeitos adversos do retinol, pois a encapsulação do ativo diminui a penetração e aumenta o armazenamento das moléculas nas primeiras camadas da epiderme, garantindo um aumento prolongado através de sua liberação progressiva. Além de diminuir o problema de instabilidade, pois evita o contato com o oxigênio, luz e com o hidrogênio livre de formulações com baixos pH's (VANZIN; CAMARGO, 2015).

As membranas do ativo são sensíveis a diversas proteases, não havendo nenhuma atividade proteolítica específica requerida para digerir as membranas das microcápsulas e liberar o composto ativo encapsulado. Essa digestão lenta da membrana conduz a uma liberação lenta do material encapsulado, para melhor biodisponibilidade e eficácia e um uso mais suave de compostos cosméticos ativos mal tolerados, caso do retinol. Em adição a uma biocompatibilidade otimizada, a encapsulação de moléculas irritantes, apresenta penetração reduzida na pele e, desta forma, o fenômeno de intolerância resultante da citotoxicidade é reduzido (SOUZA; ANTUNES JUNIOR, 2016).

Para aumentar a eficácia na utilização dos retinoides com menor irritação cutânea, também estão sendo desenvolvidas formulações que utilizam retinoides associados à ativos ácidos, como: éster de retinol com ácido salicílico (DRAELOS, LEWIS, et al., 2015) e retinol com ácido tetra-hidro-jasmônico (LR2412) (BOULOC, VERGNANINI e ISSA, 2015).

Considerações finais

Ao longo dos anos a aplicação da vitamina A e dos retinoides na área dermatológica expandiu

de forma significativa, saindo do contexto exclusivo médico, chegando até as prateleiras através dos produtos denominados cosmeceuticos, que ainda aguardam as considerações dos órgãos regulatórios. A pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas, por sua vez, precisarão se adaptar às demandas do mercado, das quais podemos destacar, entre as mais recentes, o grande investimento em pesquisas com nanotecnologia, alteração de grupos funcionais e sintetização laboratorial de moléculas retinoides-like, ou seja, que atuam como retinoides.

A nanotecnologia vem sendo uma grande aliada para a utilização dos retinoides, com a aplicação de nanoesferas, que diminuem os efeitos adversos indesejáveis, uma vez que controlam a penetração do ativo e aumentam o armazenamento das moléculas nas primeiras camadas da epiderme, garantindo uma liberação progressiva.

Dentre os derivados da vitamina A empregados nos cosmeceuticos, a mais recente molécula desenvolvida foi o éster retinoato de hidroxypinacolona, que apresenta menor irritação e descamação da pele, menor instabilidade fotoquímica e toxicidade, quando comparado aos outros retinoides. Contudo, apesar dos avanços, os retinoides continuam foto instáveis, com potencial teratogênico e irritativo para a pele, não sendo, portanto, substâncias totalmente seguras para o uso. Com o crescimento do mercado dermocosméticos inúmeras pesquisas são esperadas para que essas contraindicações diminuam ou mesmo desapareçam.

Referências bibliográficas

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parecer Técnico nº 04, de 21 de dezembro de 2010. Dispõe sobre a utilização de retinoides em produtos cosméticos (Revisão do Parecer Técnico CATEC nº 03, de 22 de dezembro de 2002). Brasília, DF, 21 de dezembro de 2010.
- ARRUDA, L. et al. Avaliação de dermocosmético com retinaldeído, nicotinamida e vitis vinifera no fotoenvelhecimento cutâneo de mulheres entre 25 e 40 anos de idade. *Surgical And Cosmetic Dermatology*, v. 4, n. 1, p. 38-44, Março 2012.

- BABAMIRI, K.; NASSAB, R. Cosmeceuticals: The Evidence Behind the Retinoids. *Aesthetic Surgery Journal*, v. 30, n. 1, p. 74-77, Janeiro 2010.
- BAGATIN, E. Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos. *Revista Brasileira de Medicina (Rio de Janeiro)*, v. 66, n. supl.3, p. 5-11, Abril 2009. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3997>.
- BARROS, B. S.; ZAENGLEIN, A. L. The Use of Cosmeceuticals in Acne: Help or Hoax? *Am J Clin Dermatol*, v. 18, n. 2, p. 159-163, 06 Jan 2017.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 07, de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regulamentação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. Brasília, DF, 11 de fevereiro de 2015.
- BOULOC, A.; VERGNANINI, A. L.; ISSA, M. C. A double-blind randomized study comparing the association of Retinol and LR2412 with tretinoin 0.025% in photoaged skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 14, n. 1, p. 40-46, Mar 2015.
- CAETANO, J. P. S. Aspectos Reguladores dos Cosmecêuticos. In: _____. COSTA, A. *Tratado Internacional de Cosmecêuticos/Adilson Costa*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 14-19.
- CASTLEBERRY, et al. Polymer conjugated retinoids for controlled transdermal delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 262, p. 1-9, Set 2017. ISSN 0168-3659.
- COSTA, A. O Conceito de Cosmecêutico. In: _____. COSTA, A. *Tratado Internacional de Cosmecêuticos/Adilson Costa*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 4-6.
- DIEAMENT, G. D. C.; COSTA, A.; TORLONI, L. B. D. O. Retinoides. In: _____. COSTA, A. *Tratado Internacional de Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. p. 307-314.
- DINIZ, G. A.; LIMA, M.; ANTONIOSI FILHO, N. R. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 38, n. 4, p. 415-430, Dezembro 2002.
- DRAELOS, Z. et al. Novel retinoid ester in combination with salicylic acid for the treatment of acne. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 15, n. 1, p. 36-42, Out 2015.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Panretin: alitretinoin. European Medicines Agency, Science Medicines Health, Londres, 2010. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000279/WC500038705.pdf>. Acesso em: 26 set. 2017.
- FAVARO DE ARRUDA, H. et al. Assessment of dermocosmetics containing retinaldehyde, nicotinamide and Vitis vinifera in the cutaneous photoaging. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, p. 38-44, 2012.
- FERNÁNDEZ, J. M. V.; ARMARIO, J. C. H. Retinoides en dermatología. *Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana*, v. 31(5), p. 271-294, 2003.
- GRANT INDUSTRIES. Granactive Retinoid: The Power of Retinol without the Irritation. *Cosmetics & Toiletries*. 2015. Disponível em: <<http://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/active/Granactive-Retinoid-The-Power-of-Retinol-without-the-Irritation-292396371.html>> Acesso em: 12/11/2017
- GORMLEY, John. Granactive Retinoid: The Power of Retinol without the Irritation. In-cosmetics. 2015. Disponível em: <http://www.in-cosmetics.com/RXUK/RXUK_InCosmetics/2015-Website/Documents/in-cos15,%20IS,%20T2,D1,Granactive%20Retinoid%20The%20power%20of%20retinol%20without%20the%20irritation,John%20Gormley.pdf?v=635653937948561840> Acesso em: 12/11/2017.
- IRBY, C. E.; YENTZER, B. A.; FELDMAN, S. R. A Review of Adapalene in the Treatment of Acne Vulgaris. *Journal of Adolescent Health*, v. 43, n. 5, p. 421-424, 2008.
- KANG, S. et al. Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *The Journal Investigative Dermatology*, v. 105, n. 4, p. 549-556, Outubro 1995.
- KHALIL, S. et al. Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Ef-

- fects. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 19, n. 32, Março 2017.
- KLIGMAN, A. M. The growing importance of topical retinoids in clinical dermatology: a retrospective and prospective analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 39, Agosto 1998.
- LAYTON, A. M.; EADY, E. A. Benzoin peroxide and adapalene fixed combination: a novel agent for acne. *British Journal of Dermatology*, v. 161, n. 3, p. 971-976, 2009.
- LEONARDI, G. R. Cap.6 - Importantes substâncias ativas usadas na Cosmetologia. In:_____. LEONARDI, G.R. *Cosmetologia Aplicada*. 1ª Ed. São Paulo: Editora Medfarma, 2005, p.87
- LEYDEN, J.; STEIN-GOLD, L.; WEISS, J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*, Abril 2017.
- LIGAND PHARMACEUTICALS INC. Pharmacology review, Panretin gel 0,1% 9-cis-retinoic acid. U.S. Food and Administration, Industry Systems, 1998. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20886_phrmr_P1.pdf>. Acesso em: 26 set. 2017.
- MANELA-AZULAY, M.; BAGATIN, E. Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatology*, p. 469-474, 2009.
- MILLIKAN, L. E. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *International Journal of Dermatology*, v. 39, n. 10, p. 784-788, 2000.
- MUKHERJEE, et al. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging*, v. 1, n. 4, p. 327-348, 2006.
- NATUSENSE. Granactive Retinoid: O Retinoide Inovador sem irritação. *Pharmapele*. 2016. Disponível em: <<https://www.pharmapele.com.br/repositorio/pdf/literatura-medica.pdf>> Acesso em: 12/11/2017.
- NIH. National Institute of Health (Estados Unidos). Nacional Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Compound Summary for CID 445354. Retinol. PubChem Compound Database. Disponível em:<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445354#section=Chemical-and-Physical-Properties>>. Acesso em: 12 nov. 2017a.
- _____. Compound Summary for CID 444795. Retinoic Acid. PubChem Compound Database. Disponível em:<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795>>. Acesso em: 26 set. 2017b.
- _____. Compound Summary for CID 5280531. Vitamin A Palmitate. PubChem Compound Database. Disponível em:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/retinyl_palmitate#section=Top>. Acesso em: 26 set. 2017c.
- _____. Compound Summary for CID 638015. Retinal. PubChem Compound Database. Disponível em:< <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/638015>> Acesso em: 12 set. 2017d.
- _____. Compound Summary for CID 638034. Retinyl Acetate. PubChem Compound Database. Disponível em:<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/638034#section=Top>> Acesso em: 12 set. 2017e.
- _____.Compound Summary for CID 5381. Tazarotene. PubChem Compound Database. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5381>> Acesso em: 12 set. 2017f.
- _____.Compound Summary for CID 60164. Adapalene. PubChem Compound Database. Disponível em:< <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60164>> Acesso em: 12 set. 2017g.
- OBLONG, J. E.; JARROLD, B. B. Retinoides. In:_____. DRAELOS, Z. D. *Cosmecêuticos/ editado por Zoe Diana Draelos. Tradução de Luiz Euclydes Trindade Frazão Filho e Marcela De Melo Silva*. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 4, p. 33-35.
- OLIVEIRA, M. B. et al. Topical Application of Retinyl Palmitate-Loaded Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for the Treatment of Skin Aging. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 7, Março 2014. ID 632570.
- PISKIN, S.; UZUNALI, E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Therapeutics and clinical risk management*, v. 3, n. 4, p. 621-624, 2007.
- SCCS. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Vitamin A (Retinol, Retinyl Acetate,

- Retinyl Palmitate). Luxemburgo. 2016.
- SORG, O. et al. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 4, p. 237–244, 2005.
- SORG, O. et al. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*, v. 19, p. 289 –296, 2006.
- SOUZA, V. M.; ANTUNES JUNIOR, D., *Ativos Dermatológicos: dermocosméticos e nutracêuticos*. São Paulo: Daniel Antunes Junior. v.9, p. 471-472. 2016.
- STIEFEL LABORATORIES INC. Panretin[®] (alitretinoin) gel 0.1% (For topical use only). U.S. Food and Administration, Industry Systems, 1999. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1999/20886lbl.pdf>. Acesso em: 28 set. 2017.
- _____. Prescribing Information: TOCTINO (alitretinoin) 10mg or 30mg capsules. GlaxoSmithKline (GSK), 2016. Disponível em: <[https://hcp.gsk.co.uk/content/dam/global/hcpportal/en_GB/products/toctino/documents/Toctino PI July 2016.pdf](https://hcp.gsk.co.uk/content/dam/global/hcpportal/en_GB/products/toctino/documents/Toctino_PI_July_2016.pdf)>. Acesso em: 26 set. 2017.
- _____. Toctino 10mg and 30mg soft capsules. *Electronic Medicines Compendium (eMC)*, 2017. Disponível em: <<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/21177/SPC/Toctino+10mg+and+30mg+soft+capsules/>>. Acesso em: 28 set. 2017.
- TAPIA, A. G. Tazarotene: a new topical retinoid. *Actas Dermosifiliográficas*, v. 90, n. 3, p. 71-78, 1999.
- THIELITZ, A.; GOLLNICK, H. Topical Retinoids in Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*, v. 9, n. 6, p. 369-381, 2008.
- VANZIN, S. B.; CAMARGO, C. P., *Entendendo Cosméticos: Diagnósticos e Tratamentos*. São Paulo: Livraria Santos, v.2, 2. ed., p. 43-47, 2015.
- VERALDI, S. et al. Treatment of mild to moderate acne with a fixed combination of hydroxypinacolone retinoate, retinol glycospheres and papain glycospheres. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, v. 150, n. 2, p. 143-147, Abril 2015.
- VINHAL, D. C. et al. Terapia Retinóide na Acne Vulgar. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. XI, n. 3, p. 80–101, 2014.
- WANG, S. Q.; DUSZA, S. W.; LIM, H. W. Safety of retinyl palmitate in sunscreens: A critical analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 63, n. 3, Novembro 2010.
- WEINSTEIN, G. D. et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 48, n. 5, Maio 2003.
- WOLF, J. E. Potential anti-inflammatory effects of topical retinoids and retinoid analogues. *Advances In Therapy*, Houston, Texas, v. 19, n. 3, p.109-118, maio 2002.