

# ALFA-HIDROXIÁCIDOS: APLICAÇÕES COSMÉTICAS E DERMATOLÓGICAS

NARDIN, P.; GUTERRES, S. S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Disciplina de Farmacotécnica e Cosmetologia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS

**RESUMO:** Nos últimos anos, formulações cosméticas contendo alfa-hidroxiácidos têm sido amplamente utilizadas. Estes produtos, se adequadamente preparados, são utilizados no controle da pele seca, ictiose, acne e outras condições caracterizadas por hiperqueratose. Aplicados de várias maneiras, os alfa-hidroxiácidos reduzem significativamente os sintomas da pele fotoenvelhecida. Esta revisão discute aspectos químicos, mecanismos de ação, indicações terapêuticas, eficácia e efeitos adversos dos alfa-hidroxiácidos.

**UNITERMOS:** alfa-hidroxiácidos, dermatologia, cosmética, ácido glicólico

**ABSTRACT:** *ALPHA-HYDROXYACIDS: COSMETIC AND DERMATOLOGIC APPLICATIONS:* Cosmetics containing alpha-hydroxyacids have been widely used in recent times. Appropriate formulations can be used by patients to control dry skin, ichthyosis, acne and other conditions characterized by hyperkeratosis. Applied to different ways, alpha-hydroxyacids can significantly reduce skin wrinkling. This article reviews the chemistry, mechanisms of action, indications, efficacy and side effects of alpha-hydroxyacids.

**KEYWORDS:** alfa-hydroxyacids; formulations; acne; ichthyosis; keratosis; fotoageing; glycolic acid.

## INTRODUÇÃO

A preocupação das pessoas em geral e, em particular, dos médicos em relação ao cuidado estético do corpo está crescendo rapidamente. A idéia de discutir a qualidade estética da pele tornou-se amplamente aceita e praticada. Uma gama de produtos têm sido anunciados como fontes de rejuvenescimento, mas poucos deles apresentaram evidências científicas de eficácia comprovada.

O conhecimento mais amplo e aprofundado sobre a estrutura e função da pele permitiu o desenvolvimento de produtos para o seu cuidado, apresentando apreciáveis efeitos benéficos sobre a mesma.<sup>19</sup> Tais avanços, conduziram ao desenvolvimento de produtos cada vez melhores, porém, poucos ou nenhum deles representaram uma revolução na cosmetologia.

Nos últimos anos, as substâncias mais discutidas são os alfa-hidroxiácidos (AHA). O emprego dos AHA foi introduzido em 1974 no tratamento tópico de ictiose. Atualmente, muitos produtos tópicos no mercado contêm um ou mais AHA como componentes principais das formulas.<sup>26</sup> Há um interesse freqüente dos pacientes por informações mais precisas sobre os AHA, assim como um grande *marketing* para estes produtos.

Os AHA ocorrem naturalmente em frutas, cana-de-açúcar e iogurte<sup>6,10</sup> e incluem o ácido glicólico, o ácido láctico, o ácido málico, o ácido tartárico e o ácido cítrico. Existem outros AHA como ácido glicérico (ácido di-hidróxi-propiónico),

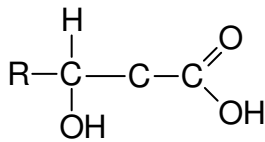
ácido tartrônico (ácido hidróxi-propanodióico), ácido ascórbico, ácido glucônico, ácido mandélico e ácido benzílico. Destes, os mais freqüentemente utilizados em cosméticos são o ácido glicólico e o ácido láctico.<sup>10</sup> Estas substâncias têm sido utilizadas em dermatologia há mais de quarenta anos, principalmente como agentes de descamação (*peeling*) e emolientes da pele. Apesar de sua capacidade de esfoliar e lubrificar a pele, só recentemente a indústria cosmética começou a perceber que a eficácia destes produtos pode ser mais do que superficial.<sup>19,20</sup>

Há mais de vinte anos, VAN SCOTT & YU<sup>23</sup> descreveram a eficácia do uso tópico de AHA no tratamento de dermatoses ictisiformes. Subseqüentemente, os usos propostos de AHA incluem o tratamento da xerose, acne, queratoses seborréica e actínica, verrugas, prevenção do envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele e atrofia causada pelo uso tópico de glicocorticosteróides.<sup>22</sup>

Este artigo revê aspectos físico-químicos, mecanismos de ação, indicações e eficácia, efeitos adversos e complicações, e, ainda, veículos mais adequados para formulações dos AHA mais empregados na cosmetologia.

## ESTRUTURA E PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DOS AHA

Os AHA apresentam um grupo carboxila terminal com um ou dois grupamentos hidroxila na posição alfa e uma cadeia carbônica de comprimento variável (fig. 1).<sup>3,8,10</sup>



**Figura 1.** Estrutura geral de AHA, onde R representa uma cadeia carbônica de comprimento variável.

O ácido glicólico apresenta dois carbonos e o ácido láctico, três carbonos. Este último, pode converter-se em sua forma cetônica que é o ácido pirúvico. O ácido málico e o ácido tartárico apresentam quatro carbonos, enquanto que, o ácido cítrico e o ácido glucônico consistem em seis carbonos. O ácido mandélico e o ácido benzílico são derivados do ácido glicólico.<sup>11,25</sup> Um grupamento hidroxila, na posição alfa, é encontrado nos ácidos glicólico e láctico, enquanto que, dois grupamentos hidroxila são encontrados nos ácidos málico e tartárico.<sup>3</sup>

As interações dos AHA com materiais biológicos como a pele, podem ocorrer através de seus grupos funcionais (ácido carboxílico e hidroxila alcóolica).<sup>10</sup>

O valor de pKa do ácido glicólico é 3,83 e do ácido láctico 3,86 a 25 °C.<sup>3,26</sup>

A concentração dos ácidos não produzem efeitos lineares nos valores de pH: uma solução de ácido glicólico a 70 % apresenta pH de 0,6 e uma solução de ácido glicólico a 5 %, pH de 1,7.<sup>3</sup> Estes valores de pH são demasiadamente ácidos para aplicação cutânea. Desta forma, deve-se neutralizar ou tamponar as formulações, o que pode ser realizado através do emprego de álcalis orgânicos ou inorgânicos, elevando os valores de pH para uma faixa entre 3 e 5, com o objetivo de aproximá-los do pH da superfície da pele (4,2 a 5,6).<sup>3,26</sup> Outra forma de reduzir a acidez dos AHA é esterificar o grupo carboxila através da reação com um álcool.<sup>3</sup>

Muitos AHA são solúveis em água, entre os quais, o ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico e o ácido cítrico. Por outro lado, certos AHA são lipossolúveis, entre esses encontram-se o ácido mandélico e o ácido benzílico.<sup>26</sup>

### RELAÇÃO ENTRE A QUANTIDADE DE AHA PRESENTE NA FORMULAÇÃO E A QUANTIDADE CAPAZ DE PERMEAR O ESTRATO CÓRNEO

Na pele humana intacta, o estrato córneo consiste de 14 a 30 camadas de corneócitos, os quais produzem uma barreira eficiente contra a penetração de moléculas maiores (peso molecular acima de 800 a 1000) e de eletrólitos sendo, portanto, desprezível a penetração de sais.<sup>15,26</sup> Poucas substâncias conseguem penetrar

facilmente a pele intacta e, a penetração destas, é proporcional à área de superfície de aplicação e à sua solubilidade em lipídeos.<sup>26</sup>

Em um interessante artigo, YU & VAN SCOTT<sup>26</sup>, descreveram a relação entre o pH da formulação, o valor de pKa e a fração disponível do AHA para permeação através do estrato córneo. A quantidade de AHA disponível para penetração cutânea em uma formulação tópica é constituída pela fração presente de ácido livre na formulação, ou seja, pela fração de ácido não dissociado. Desta forma, os AHA na forma de ácidos livres encontram-se disponíveis, enquanto que a capacidade de permear o estrato córneo dos sais de AHA é bem menor. Neste sentido, foi demonstrado que soluções de ácido glicólico ou láctico (10 %) não neutralizadas [AH] são terapeuticamente eficazes no tratamento tópico de iciose, enquanto que 10% de glicolato ou lactato de sódio [A<sup>-</sup>] são menos eficazes. A disponibilidade do ácido glicólico à temperatura ambiente (25 °C) pode ser calculada a partir da equação de Henderson-Hassel Balch:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

onde [A<sup>-</sup>] representa a concentração de íon glicolato e [AH] a do ácido glicólico. Através desta equação é fácil demonstrar que para 1 unidade de pH abaixo do valor de pKa (3,83), cerca de 90 % do ácido glicólico está não dissociado.

$$2,83 - 3,83 = \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} = -1$$

$$\text{portanto, } \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} = 0,1$$

Calculando-se com 1 unidade de pH acima do pKa, o ácido glicólico está em sua forma dissociada. Da mesma forma, calculando-se com um intervalo de 2 unidades de pH chegam-se aos valores de 100 % de ácido não dissociado e dissociado, respectivamente. Por exemplo, numa formulação tópica contendo 1,0 M (7,6 %) de ácido glicólico em água a 25 °C, com pH 3,4, 0,27 M (2,1 %) de ácido glicólico dissociariam em íon glicolato (0,27 M) e 0,73 M em ácido glicólico não dissociado. A concentração inicial de 1,0 M pode ser obtida pela soma das concentrações de ácido glicólico não dissociado (0,73 M) e de íon glicolato (0,27 M). Da mesma maneira que para o ácido glicólico, pode-se calcular a disponibilidade do ácido láctico, ou demais AHA.

Uma formulação tópica contendo ácido glicólico em água, a pH 3,83 (valor de seu pKa)

deve conter quantidades iguais de ácido glicólico livre e íon glicolato. A partir daí, a disponibilidade decresce rapidamente à medida que o pH da formulação ultrapassa o valor do pKa.<sup>26</sup>

A concentração total disponível de ácido glicólico num produto tópico, em determinado pH, é obtida pela multiplicação da disponibilidade pela concentração de ácido glicólico utilizada. Em pH inferior a 2,0, a concentração disponível de ácido glicólico está próxima à concentração inicial utilizada, como aparece nas formulações de 4 %, 8 %, 12 %, 20 %, 35 %, 50 % e 70 %. Uma formulação contendo 70 % de ácido glicólico apresenta pH 0,6 e concentração disponível de 70 %. Quando esta mesma formulação é parcialmente neutralizada até pH 3,83, a concentração disponível é de apenas 35 %, e sua eficácia tópica é muito inferior. É interessante observar que um produto tópico contendo 4 % ou 8 % de ácido glicólico, a pH 4,8, apresenta uma concentração disponível menor do que 1 % em ácido glicólico.<sup>26</sup>

Desta forma, os dados sugerem que é necessário ajustar o pH das formulações para valores baixos a fim de obter atividade máxima dos AHA, observando-se pouca atividade (se houver) se os ácidos forem totalmente neutralizados.<sup>19</sup>

### MECANISMO DE AÇÃO DOS AHA

O mecanismo de ação dos AHA ainda não é totalmente conhecido<sup>7</sup>, mas sabe-se que é improvável que um receptor específico dos AHA esteja presente nas células da pele.<sup>19</sup>

Estes ácidos constituem uma classe de compostos que, quando são aplicados topicamente, produzem efeitos específicos sobre o estrato córneo, a epiderme, a papila dérmica e sobre os folículos pilosebáceos.<sup>11,25</sup> Teorias atuais sugerem que baixas concentrações de AHA agem somente sobre a epiderme causando descamação, plastificação e promoção de diferenciação na epiderme normal e que, concentrações elevadas de AHA agem na epiderme, e também na derme.<sup>1,3,24</sup>

Foi demonstrado que baixas concentrações de AHA reduzem a coesão dos corneócitos do estrato córneo ou por interferir com a ligação iônica intercelular visto que as moléculas apresentando grupamento hidroxila têm tendência a formar associações por pontes de hidrogênio, ou pela suposição de que o pH ácido induzido nas camadas externas do estrato córneo, pelo tratamento com AHA durante várias horas, possa romper estruturas que mantêm as células epidérmicas unidas ou, ainda, por inibição enzimática, induzida pelos AHA, de reações da sulfato transferase, fosfotransferase e quinases, levando pouquíssimos grupamentos fosfato e

sulfato eletronegativos para a camada externa de corneócitos resultando assim, na diminuição das forças de coesão.<sup>1,3,4,7,10,11,18,19,24,25</sup> Os AHA facilitam a descamação ou esfoliação o que resulta no aumento da síntese e do metabolismo do DNA basal<sup>19</sup>, diminuindo a espessura do estrato córneo, pois ocorre um desprendimento dos corneócitos nas camadas inferiores e em formação do estrato córneo, imediatamente acima do estrato granuloso.<sup>11,24,25</sup> Não há efeitos sobre as células de outras camadas. A localização deste efeito sugere que a ação dos AHA envolve um processo dinâmico sobre a cornificação que pode ser devido a modificação da ligação iônica, como foi proposto anteriormente.<sup>11,25</sup>

Ainda em baixas concentrações, os AHA possuem um efeito plastificante sobre o estrato córneo agindo por adsorção aos grupamentos de cadeias queratínicas, sem aumentar o conteúdo de água.<sup>15</sup> Um segundo mecanismo possível é o aumento da hidratação do estrato córneo através das propriedades umectantes dos AHA.<sup>18</sup> Paralelamente a pele torna-se mais flexível e menos vulnerável a rachaduras superficiais da camada córnea, fragilidade cutânea e descamação por uma verdadeira melhora na elasticidade do estrato córneo. Este fato parece ocorrer por intermédio de um mecanismo diferente do que apenas a hidratação.<sup>3</sup>

Uma diferenciação mais ordenada na epiderme com baixas concentrações de AHA foi demonstrada histologicamente, entretanto, o mecanismo não está esclarecido.<sup>3</sup>

Foi verificado que concentrações elevadas de AHA apresentam maior penetração, mas talvez menos efeitos específicos,<sup>11,25</sup> causando epidermólise, separação de queratinócitos<sup>1,11,24,25</sup> e, também, efeitos na derme.<sup>3</sup> Dados experimentais sugerem que uma perturbação prolongada da integridade da barreira do estrato córneo pode causar os efeitos na derme<sup>20</sup> dentre os quais destacam-se o aumento da biossíntese de glicosaminoglicanos e de outras substâncias fundamentais, de colágeno e possivelmente, de fibras elásticas.<sup>4,7,10,20,22</sup> Foi demonstrado que o ácido ascórbico parece promover a síntese de colágeno na pele humana. Visto que, o ácido ascórbico é quimicamente derivado de um AHA - uma forma lactônica do ácido 2,4,5,6-tetra-hidróxi-3-ceto-hexanóico - poder-se-ia inferir que os AHA também poderiam promover a síntese de colágeno.<sup>24</sup> De acordo com SMITH<sup>19</sup>, altas concentrações de AHA podem alterar diretamente a fisiologia da pele onde, a ação de enzimas com funções críticas, associadas à proliferação da pele, diferenciação ou reações inflamatórias, pode ser diretamente manipulada através de mudanças no pH.<sup>19</sup>

## INDICAÇÕES E EFICÁCIA DOS AHA

Os AHA em concentrações altas e baixas, em soluções, loções, cremes e géis constituem uma nova opção terapêutica para uma variedade de condições cutâneas incluindo acne, xerose, ictiose, verrugas, melasma, queratoses seborreica, facial e actínica, manchas senis e pele envelhecida.<sup>11,18,22,24,25</sup>

### ACNE

Embora a acne resulte de fatores múltiplos, acredita-se que um padrão anormal de queratinização seja um dos fatores mais importantes no seu desenvolvimento.<sup>3</sup>

AHA são utilizados no tratamento da acne<sup>2,11,25</sup> devido à capacidade dos mesmos em diminuir a coesão dos corneócitos em baixas concentrações e provocar separação dos queratinócitos e epidermólise em concentrações mais elevadas, o que fornece a razão fundamental para o seu uso em formulações tópicas.<sup>3,11,24,25</sup>

Os AHA efetivos no tratamento da acne incluem, em ordem de eficácia, ácido glicólico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido benzílico e ácido málico.<sup>11,24</sup>

*Peelings* químicos superficiais utilizando altas concentrações de ácido glicólico, por exemplo, causam, geralmente dentro de três a cinco minutos, o branqueamento das pápulas, pústulas e comedões.<sup>24</sup> Ocorre também epidermólise subcorneal que pode conduzir ao descamamento espontâneo de pústulas com desprendimento dos queratinócitos, revestimento do epitélio folicular e descida ao ducto da glândula sebácea devido a mais rápida penetração do ácido através da fina epiderme e do estrato córneo sobre a pústula.<sup>3,24</sup>

A população de *Propionibacterium acnes*, o microorganismo que produz inflamação na acne<sup>9</sup>, pode ser reduzida com o uso concomitante de ácido glicólico 5 a 15 % em um veículo composto de água/etanol/propilenoglicol em proporção de 4:4:2 e antibióticos tópicos ou sistêmicos, peróxido de benzoíla ou ácido retinóico.<sup>3,11,25</sup> Em alguns trabalhos foi preconizado o uso de concentrações mais elevadas, principalmente de ácido glicólico 40 % a 70 % em solução aquosa ou hidroalcolica com o uso restrito sobre a lesão acneica. Em lesões do tronco utiliza-se o ácido glicólico a 70 % aplicando-o com um algodão embebido na solução. Em 3 a 5 minutos observa-se a aparição de zonas de branqueamento perilesional que obrigam a neutralização com água ou bicarbonato de sódio a 1 % uma vez por semana.<sup>11,24</sup>

Uma regressão da acne é observada, aproximadamente após três a quatro semanas de aplicação diária de AHA, embora o estado da pele

possa realmente piorar nas duas semanas iniciais de tratamento.<sup>3,24</sup>

### XEROSE, ICTIOSE E CONDIÇÕES ANÁLOGAS

Fatores genéticos podem causar problemas de pele seca (xerose), marcada por secura incomum, textura áspera e extrema descamação, que não podem, geralmente, ser controladas através dos umectantes convencionais.<sup>12</sup>

Condições de pele seca desenvolvem-se devido a vários distúrbios patológicos, incluindo perturbação no processo de queratinização – hiperqueratose (espessamento excessivo do estrato córneo, que libera agregados de corneócitos ao invés de células mortas dificilmente visíveis) e prejuízo nas propriedades de ligação da água da pele.<sup>10,11,12,25</sup> Distúrbios hereditários da pele levam à aparência de pele seca como ictiose vulgar, ictiose lamelar, ictiose ligada ao cromossomo X. Xerose ou pele seca comum pode decorrer de fatores, como aumento da idade cronológica e desidratação ou da exposição ambiental e fotodanificação da pele.<sup>12</sup>

Os AHA demonstraram normalizar o processo de queratinização levando a um estrato córneo mais normal, mais fino e compacto por penetrar no mesmo e diminuir a coesão dos corneócitos com uma redução nos sintomas da pele seca. Apesar disto, os sintomas de pele seca incluindo xerose e ictiose, ainda não são suficientemente controlados.<sup>10,12,21</sup>

As concentrações efetivas de AHA estendem-se até 12 %. Os AHA que podem ser utilizados para estas condições são, em ordem de preferência, ácido láctico e ácido glicólico<sup>11,24,25</sup> e a preparação sugerida consiste de ácido DL-láctico (mistura racêmica) (5 ml), água destilada (40 ml), etanol (35 ml) e propilenoglicol (20 ml).<sup>11</sup> Esta preparação pode ser utilizada em superfícies extensas e aplicada com esponja de celulose e, no couro cabeludo, com um frasco aplicador com esponja na sua ponta.<sup>11,25</sup>

Formulações com AHA são capazes de reduzir os sintomas e melhorar a aparência cosmética da pele seca com algumas semanas de uso. Estes efeitos são mais pronunciados para condições exibindo os sintomas mais severos de secura, especificamente ictiose lamelar e formas mais severas de ictiose vulgar.<sup>12</sup>

### VERRUGAS VULGARES

Verrugas vulgares correspondem ao tipo mais comum de verruga que apresenta uma superfície rugosa áspera e localiza-se, mais comumente, sobre o dorso da mão.<sup>16</sup>

Os AHA podem ser utilizados no tratamento de verrugas.<sup>10,24</sup> São geralmente

utilizadas concentrações elevadas de ácido glicólico (70 %) ou de ácido pirúvico (95 % a 99 %). Deve ser realizada primeiro a remoção do estrato córneo hiperqueratótico no consultório médico. Depois disto, o paciente utiliza o ácido pirúvico ou o ácido glicólico aplicando somente no centro da lesão três a seis vezes por dia até sentir dor ou observar o branqueamento da lesão ou a aparição de eritema. Depois, deve-se realizar a curetagem da lesão até eliminá-la totalmente.<sup>11,24,25</sup> A erradicação de verrugas comuns com AHA de uso tópico depende da separação dos queratinócitos e da epidermólise.<sup>11,24,25</sup> Para estas verrugas comuns nas mãos, dedos, palmas das mãos e plantas dos pés, as aplicações devem ser feitas somente nas lesões (verrugas) e não na pele circundante o que promoveria efeitos adversos.<sup>24</sup>

### MELASMA

Melasma é uma hiperpigmentação facial, mais comumente na proeminência malar e na testa, tipicamente observada em estados hiperestrogênicos, como na gravidez e em mulheres que utilizam pílulas anticoncepcionais. Apresenta-se como manchas irregulares e mal definidas, sendo que a luz solar acentua a pigmentação.<sup>3,16</sup>

Os AHA estão sendo utilizados na prática para o tratamento da hiperpigmentação.<sup>2</sup> Muitas estratégias de tratamento têm sido sugeridas para o tratamento do melasma e incluem a terapia associada. A combinação de ácido glicólico 10 % e hidroquinona 2 % é mais eficiente do que hidroquinona 2 % isoladamente. Segundo MURAD o uso de *peeling* de ácido glicólico 50 % no tratamento habitual da hiperpigmentação com AHA e hidroquinona alcança excelentes resultados e complicações mínimas.<sup>3,25</sup>

### QUERATOSES SEBORREICA, FACIAL E ACTÍNICA E MANCHAS SENIS

AHA são utilizados no tratamento de queratoses seborreica, facial e actínica e mancha senis (queratoses e lentigos).<sup>2,10</sup> O tratamento destas queratoses depende da epidermólise que é realizada pelo uso de concentrações mais elevadas de AHA aplicadas às lesões somente, pois o contato com a pele normal circundante promoveria epidermólise na mesma. Concentrações elevadas provocam epidermólise rapidamente, dentro de minutos. Concentrações de 95 % a 99 % de ácido pirúvico são utilizadas nas queratoses. A aplicação deve ser realizada com um pincel fino de pêlo de camelo. Após 3 a 4 minutos de aplicação da solução deve ser feita a curetagem da lesão na sua totalidade. Cada lesão tratada deve ser imediatamente enxaguada com água ou bicarbonato de sódio a 1 % para prevenir a ação profunda do AHA. Se existir algum

sangramento superficial deve-se realizar a hemostasia com solução de Monsel. Esta técnica é útil para eliminar em uma só sessão, no consultório médico, numerosas queratoses seborreicas do tronco.<sup>11,24,25</sup>

A maioria das lesões da face que são comumente referidas como manchas senis, embora pareçam ser lentigos, são queratoses com ou sem grau de hiper melanização. Embora elas pareçam ser induzidas actinicamente, não apresentam sinais aparentes de serem pré-malignas, porém, às vezes, coexistem com queratoses actínicas. A remoção de manchas senis com o uso tópico de AHA pode fornecer resultados cosméticos satisfatórios.<sup>24</sup> Utiliza-se o ácido pirúvico a 100 % por menos de 1 minuto realizando-se a curetagem suavemente. Também deve-se enxaguar com água ou bicarbonato de sódio para evitar os efeitos do ácido em nível dérmico. Este é um tratamento que deve ser realizado no consultório médico. Pode-se também utilizar soluções de 25 % a 40 % de ácido pirúvico, duas a três vezes por dia durante 7 dias em casa, mas com os mesmos cuidados citados anteriormente.<sup>11,24,25</sup>

### ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Todos os organismos chegam a uma fase regressiva de seu ciclo vital, que se manifesta por modificações anatômicas e fisiológicas; a qual é conhecida como envelhecimento.<sup>5</sup> A pele, sendo um órgão de superfície, sofre as agressões do meio ambiente e, particularmente, das radiações solares as quais têm um papel relevante no envelhecimento cutâneo. O processo de envelhecimento altera a estrutura e a função dos órgãos e, no caso da pele, que é um órgão externo, modifica também seu aspecto. Os sinais clínicos e fisiológicos do envelhecimento cutâneo são numerosos e variados.<sup>14</sup>

O envelhecimento cutâneo pode ser dividido em componentes intrínsecos (cronológicos) e extrínsecos. Os primeiros provavelmente resultam de um declínio programado geneticamente nas funções e capacidades fisiológicas. Clinicamente, o envelhecimento intrínseco é atrófico e resulta na perda progressiva da elasticidade, na atrofia da pele, e no aumento das linhas de expressão. Os sinais fisiológicos do envelhecimento intrínseco incluem a atrofia epidérmica, o achatamento da junção dermo-epidérmica, atividade metabólica mais lenta e o aumento do tamanho dos corneócitos com a idade. Especificamente, o estrato córneo permanece relativamente inalterado, mas a epiderme afina-se com um achatamento da junção dermo-epidérmica que é refletida por um aumento da fragilidade da pele. Há considerável diminuição na espessura da derme e na vascularização, assim como, uma

redução no número e capacidade biossintética de fibroblastos. Finas fibras elásticas dérmicas espessam com a idade e, então, desaparecem.<sup>7,14,22</sup>

O termo envelhecimento extrínseco e fotoenvelhecimento são freqüentemente utilizados como sinônimos embora, outros fatores extrínsecos, diferentes da radiação solar, possam afetar a pele. As mudanças clínicas visíveis no fotoenvelhecimento causado pelos efeitos acumulativos da exposição solar freqüente e prolongada, especificamente radiação UV, superposta ao envelhecimento intrínseco podem abranger: enrugamento, aspereza ao toque, lividez, manchas hiperpigmentadas irregulares, telangiectasia e em alguns casos, queratose actínica e neoplasma cutâneo. Em adição às mudanças clínicas, o fotoenvelhecimento altera a estrutura e a função da epiderme e da derme. A espessura da epiderme pode aumentar ou diminuir correspondendo a áreas de hiperplasia ou atrofia severa, respectivamente. Na pele severamente fotodanificada, há perda da polaridade epidérmica (maturação ordenada) e os queratinócitos podem apresentar atipia especialmente nas camadas mais inferiores da epiderme. Outras mudanças profundas ocorrem na derme, como degeneração do colágeno, deposição de material elástico anormal refletindo em rugas, sulcos e coloração amarelada da pele e, ainda, redução dos glicosaminoglicanos. Na pele severamente fotodanificada, há um espessamento, uma aglomeração e uma degradação de fibras elásticas. As fibrilas de colágeno substituem microfilamentos elásticos com degeneração final em uma massa amorfa. A microcirculação também é afetada pela exposição solar, os vasos sangüíneos tornam-se dilatados, tortuosos e muito escassos.<sup>7,14,18,22</sup>

AHA estão sendo amplamente utilizados para a pele fotoenvelhecida. Baixas concentrações de AHA (5 % a 10 %) parecem ser relativamente efetivas na redução de sintomas da pele envelhecida resultantes da exposição solar e de outros fatores ambientais e podem ser aplicadas em casa<sup>11,13,24,25</sup> enquanto que, concentrações mais elevadas (70 %) devem ser aplicadas no consultório médico em associação a um fator de proteção solar 15.<sup>11,24,25</sup> A aplicação tópica de AHA pode causar melhoras significativas nos componentes dérmicos e epidérmicos. Os AHA diminuem a espessura do estrato córneo hiperqueratótico por reduzir a coesão dos corneócitos, induzem à síntese de mucopolissacarídeos e colágeno na pele fotodanificada, impedem, parcialmente, a atrofia epidérmica, mudanças citológicas e diminuição na síntese de glicosaminoglicanos. De uma maneira geral, os AHA melhoram o aspecto da pele envelhecida como rugas, aspereza ao toque, manchas hiperpigmentadas e lividez.<sup>4,7,18,22</sup>

Embora os benefícios na melhoria da aparência da pele com o tratamento com AHA sejam reconhecidos, a longo prazo o seu efeito antienvhecimento sobre a pele não está claramente definido, pois a pele tem uma conhecida capacidade de adaptar-se a tratamentos, com uma reação de acomodação. Os AHA aumentam, perceptivelmente, a renovação celular quando começam a ser utilizados, mas o uso contínuo resulta em aumentos menos eficazes.<sup>19</sup>

## EFEITOS ADVERSOS E COMPLICAÇÕES

Produtos contendo AHA são bem tolerados<sup>22</sup>, mas formulações tópicas contendo AHA, quando aplicadas a peles sensíveis, podem provocar sensação de formigamento e ardência, e até mesmo irritação. Essas reações podem ser devidas ao baixo valor de pH das formulações, ao próprio AHA, e/ou ao álcali orgânico ou inorgânico utilizado na neutralização parcial.<sup>26</sup>

Muitos produtos com AHA, apesar de terem o pH ajustado entre 3,0 e 5,0 para serem compatíveis com o pH da pele (4,2 a 5,6), são irritantes à pele sensível ou atópica. As formulações de ácido glicólico ou ácido láctico são mais irritantes à pele sensível ou atópica quando se utiliza hidróxido de amônio em substituição às aminas orgânicas para neutralização.<sup>26</sup>

As reações adversas causadas pelos AHA incluem eritema severo, inchaço (especialmente na região dos olhos), queimação, formação de bolhas, sangramento, erupções, coceira e descoloração da pele.<sup>17</sup>

As complicações dos AHA são mínimas sendo o eritema prolongado a seqüela mais comum. O uso de concentrações mais elevadas proporciona um risco mais alto de complicações e os danos teoricamente podem progredir a uma profundidade média da derme. Várias características da pele podem contribuir às complicações, como mínima fotodanificação da pele, pele jovem e fina, exposição solar antes e depois de *peelings*, uso concomitante de ácido retinóico e medicações fotossensibilizantes.<sup>3</sup>

Produtos contendo AHA podem tornar usuários mais sensíveis à luz do sol e, principalmente, à radiação ultravioleta. Desse modo, é importante evitar ao máximo a luz solar e, se não for possível, utilizar um protetor ou bloqueador solar.<sup>6</sup>

## VEÍCULOS PARA FORMULAÇÕES DE AHA

O veículo de formulações tópicas possui um papel muito importante na eficácia de um AHA, tanto para uso cosmético como para indicações dermatológicas. Tendo em vista que muitos AHA são solúveis em água, cremes ou loções

(emulsões óleo-em-água) são preferencialmente escolhidos para veiculação destas substâncias.<sup>26</sup>

Quando uma emulsão do tipo óleo/água contendo um AHA hidrossolúvel é aplicada topicamente à pele, a maior parte desse AHA estará presente na fase aquosa da emulsão e, como a água constitui a fase externa desta emulsão, a maior parte do AHA estará em contato direto com o estrato córneo.<sup>26</sup> Por outro lado, certos AHA são mais solúveis em lipídios e, nesses casos, a escolha recai preferencialmente sobre um unguento ou uma emulsão água/óleo.<sup>26</sup>

A utilização específica para fins cosméticos ou indicações dermatológicas pretendida para o produto, também pode desempenhar um papel na escolha do veículo. Nos casos de pele extremamente ressecada, com escamação severa, o veículo preferido é uma emulsão óleo/água contendo um AHA solúvel em água. Foi observado que, após alguns dias de aplicações tópicas, a escamação da pele seriamente ressecada é facilmente eliminada durante o banho de imersão ou de chuveiro. Os efeitos tópicos são prejudicados quando o AHA hidrossolúvel é formulado em emulsão de água/óleo: além do que, a escamação resultante da pele muito ressecada não consegue ser facilmente removida com a limpeza da pele.<sup>26</sup>

Para o caso de pele eczematosa, o veículo preferido é um unguento ou uma emulsão água-em-óleo contendo um AHA suave e não-irritativa para a pele sensível ou inflamada.<sup>26</sup> No caso de certas patologias da pele, tais como psoríase, utilizam-se, preferencialmente, veículos oclusivos, a exemplo de vaselina sólida e óleo mineral, com a finalidade de garantir o máximo efeito possível.<sup>26</sup>

Alguns componentes dos veículos podem interferir nos efeitos tópicos de um AHA. A glicerina, umectante utilizado, comumente, em muitos produtos cosméticos, parece apresentar forte afinidade por AHA solúveis em água após aplicação na superfície da pele. Considerando que glicerina não penetra substancialmente no estrato córneo, esse composto afeta a permeação das moléculas de AHA, comprometendo assim os efeitos tópicos dos AHA, com exceção do efeito umectante. Alguns veículos mostram efeito potencializador da ação tópica de AHA, por exemplo, o propilenoglicol, que aumenta a penetração de AHA por alteração da permeabilidade do estrato córneo.<sup>26</sup>

## CONCLUSÕES

Nos últimos anos, ocorreu um aumento significativo na utilização dos AHA em preparações cosméticas e dermatológicas. Quando formulados apropriadamente, os AHA

trazem efeitos benéficos para diversas finalidades cosméticas e indicações dermatológicas.

No tratamento da acne, os AHA podem ser empregados com eficácia em baixas concentrações (5 a 15 %) ou em concentrações mais elevadas (40 a 70 %). Em casos de xeroses e condições análogas, são utilizados em concentrações de até 12 %. Concentração elevada (70 %) pode ser usada no tratamento de verrugas, aplicando-se o produto diretamente na lesão. Nesta mesma concentração, os AHA também encontram aplicação no tratamento de queratose seborréica e manchas senis. Em associação com hidroquinona, o ácido glicólico pode ser utilizado em casos de hiperpigmentação facial.

Atualmente produtos contendo AHA são amplamente utilizados para o tratamento anti-envelhecimento cutâneo. Neste sentido, concentrações relativamente baixas destas substâncias em produtos tópicos (5 a 10 %) e produtos contendo 70 % de AHA (aplicados em consultório médico) têm se mostrado efetivos na melhoria do aspecto de peles fotoenvelhecidas.

O mecanismo de ação dos AHA ainda não é totalmente conhecido. Entretanto, teorias atuais sugerem que baixas concentrações de AHA possuem efeito plastificante sobre o estrato córneo através de sua adsorção à queratina. Em concentrações elevadas, estas substâncias apresentam maior penetração cutânea, causando epidermólise e também efeitos dérmicos.

Em geral produtos contendo AHA são bem tolerados, porém sensação de formigamento, ardência e irritação podem ocorrer, principalmente com o uso de concentrações elevadas. Estes efeitos adversos são atribuídos aos AHA propriamente ditos e também aos baixos valores de pH das formulações.

Em relação ao veículo adequado para administração tópica dos AHA, os preferenciais são os cremes e loções (emulsões O/A). No entanto, a indicação dermatológica específica para a formulação desempenha papel importante na seleção do veículo, podendo conduzir à indicação de vários outros tipos de veículos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- BERARDESCA, E. *et al.* Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *Br. J. Dermatol.*, v. 137, p. 934-938, 1997.
- 2- BRODY, H. *et al.* Round table discussion of alpha hydroxy acids. *Dermatol. Surg.*, v. 22, p. 475-477, 1996.
- 3- CLARK, C. P. Alpha hydroxy acids in skin care. *Clin. Plast. Surg.*, v. 23, p. 49-56, 1996.
- 4- DITRE, C. M. Effects of  $\alpha$ -hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic, and

- ultrastructural study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 34, p. 187-195, 1996.
- 5- ESTEVE, M. M. Estudo de um complexo ativo para prevenção do envelhecimento cutâneo. *Cosmet. Toiletries (ed. português)*, v. 2, p. 31-40, 1990.
- 6- FDA. Background. Current & useful information from the Food and Drug Administration. Alpha hydroxy acids in cosmetics, 1998. In: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/alphabg.html>.
- 7- GILCHREST, B. A. A review of skin ageing and its medical therapy. *Br. J. Dermatol.*, v. 135, p. 867-875, 1996.
- 8- GRIFFIN, T. D. Increased Factor XIII a transglutaminase expression in dermal dendrocytes after treatment with  $\alpha$ -hydroxy acids: Potential physiologic significance. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 34, p. 196-203, 1996.
- 9- GUZZO, C. A. *et al.* Farmacologia Dermatológica. In: GILMAN, A.G. *et al.* *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 9. ed. Mexico: McGraw-Hill, 1997. p. 1181-1197.
- 10- HERMITTE, R. Aged Skin, retinoids, and alpha hydroxy acids. *Cosmet. Toiletries*, v. 107, p. 63-67, 1992.
- 11- KAMINSKY, C. A. Alfa-Hidroxiácidos. *Acta Terap. Dermatol.*, v. 13, p. 173-177, 1990.
- 12- KEMPERS, S. *et al.* An evaluation of the effect of on alpha hydroxy acid – blend skin cream in the cosmetic improvement of symptoms of moderate to severe xerosis, epidermolitic hyperkeratosis, and ichthyosis. *Cutis*, v. 61, p. 347-350, 1998.
- 13- KNUTSON-STRACK, A. Sun protection and AHA. *Cosmet. Toiletries*, v. 112, p. 35-37, 1997.
- 14- LÉVÈQUE, J. L. Caracterização biofísica do fotoenvelhecimento cutâneo. *Cosméticos On Line*, n. 106, p. 55-66, 1997.
- 15- LUNARDI, G. M. *Hidratação cutânea*. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, UFRGS, 1997. Monografia de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia.
- 16- MITCHEL, R. N. A pele. In: ROBBINS, S. L. *et al.* *Patologia Estrutural e Funcional*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 483-503.
- 17- PRICE, S. N. C. FDA brings AHA safety drug - claim concerns to CIR. *Cosmet. Toiletries*, v. 111, p. 9-10, 1996.
- 18- RIDGE, J. M. *et al.* Use of  $\alpha$ -hydroxy acids in the therapy for “photoaged” skin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 23, p. 932, 1990.
- 19- SMITH, W. P. Hidróxi-ácidos e o envelhecimento cutâneo. *Cosmet. Toiletries*, v. 7, p. 72-78, 1995.
- 20- SMITH, W. P. Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 35, p. 388-391, 1996.
- 21- STEINBERG, D. C. Cosmeceuticals: an advanced forum for manufacturers. *Cosmet. Toiletries*, v. 111, p. 43-49, 1996.
- 22- STILLER, M. J. *et al.* Topical 8% glycolic acid and 8% L-lactic acid creams for the treatment of photodamaged skin. *Arch. Dermatol.*, v. 132, p. 631-636, 1996.
- 23- VAN SCOTT, E. J.; YU, R. J. Control of keratinization with  $\alpha$ -hydroxy acids and related compounds. I. Topical treatment of ichthyotic disorders. *Arch. Dermatol.*, v. 110, p. 586-590, 1974.
- 24- VAN SCOTT, E. J.; YU, R. J. Alpha hydroxy acids: procedures for use in clinical practice. *Cutis*, v. 43, p. 222-229, 1989.
- 25- VAN SCOTT, E. J.; YU, R. J. Alpha hydroxyacids: therapeutic potentials. *Can. J. Dermatol.*, v. 1, p. 108-112, 1989.
- 26- VAN SCOTT, E. J.; YU, R. J. Biodisponibilidade de alfa-hidroxiácidos em Formulações Tópicas. *Cosméticos On Line*, n. 104, p. 38-44, 1997.

**Endereço para correspondência:**

Profª. Dr. Sílvia S. Guterres  
Faculdade de Farmácia/UFRGS  
Av. Ipiranga, 2753  
Cx. P. 1945  
9610-000 - Porto Alegre/RS  
e-mail: nanoc@farmacia.ufrgs.br

**Recebido em: 6.4.1999****Aceito em: 21.6.1999**