

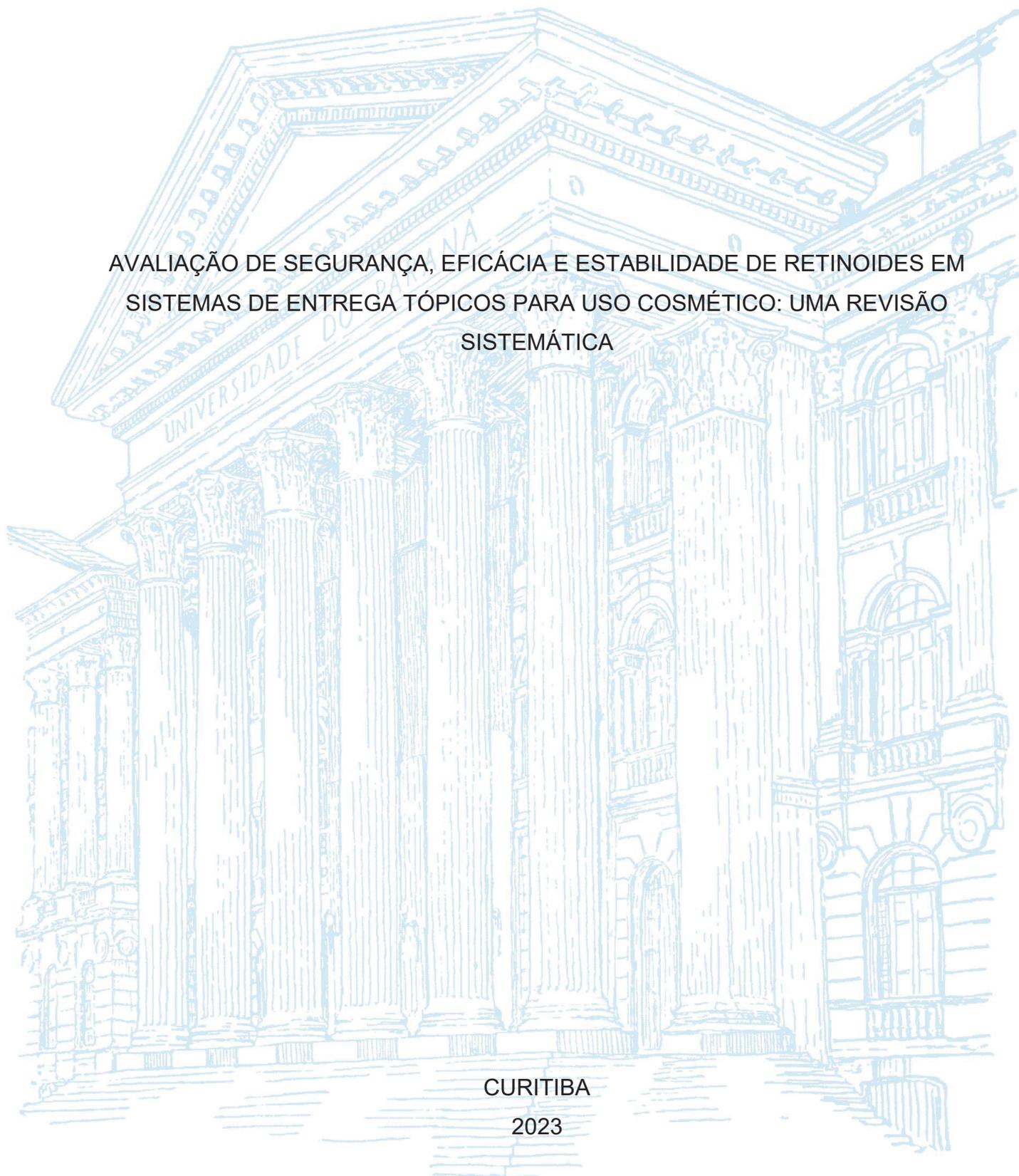
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BETTINA GRUBER RODRIGUES

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA, EFICÁCIA E ESTABILIDADE DE RETINOÍDES EM  
SISTEMAS DE ENTREGA TÓPICOS PARA USO COSMÉTICO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA

CURITIBA

2023



BETTINA GRUBER RODRIGUES

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA, EFICÁCIA E ESTABILIDADE DE RETINOIDES EM  
SISTEMAS DE ENTREGA TÓPICOS PARA USO COSMÉTICO: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Hiemisch Lobo Borba

Coorientador: Dr. Rodrigo Makowiecky Stuart

CURITIBA

2023

Rodrigues, Bettina Gruber

Avaliação de segurança, eficácia e estabilidade de retinoides em sistemas de entrega tópicos para uso cosmético [recurso eletrônico]: uma revisão sistemática / Bettina Gruber Rodrigues – Curitiba, 2023.

1 recurso online: PDF.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba  
Coorientador: Dr. Rodrigo Makowiecky Stuart

1. Estabilidade de cosméticos. 2. Eficácia. 3. Retinoides. 4. Revisão sistemática. I. Borba, Helena Hiemisch Lobo. II. Stuart, Rodrigo Makowiecky. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 668.55



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÉUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BETTINA GRUBER RODRIGUES** intitulada: **AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA, EFICÁCIA E ESTABILIDADE DE RETINÓIDES EM SISTEMAS DE ENTREGA TÓPICOS PARA USO COSMÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**, sob orientação da Profa. Dra. HELENA HIEMISCH LOBO BORBA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 14 de Março de 2023.

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Presidente da Banca Examinadora

MARIANA MILLAN FACHI

Avaliador Externo (HOSPITAL PEQUENO PRINCIPE)

LUANA MOTA FERREIRA

Avaliador Externo (40001016)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos que estiveram comigo durante o período de mestrado e colaboraram, direta ou indiretamente, para a realização desse trabalho.

Em especial, gostaria de agradecer ao meu marido, Gustavo, pelo companheirismo e ajuda em todos os momentos. Aos meus familiares e amigos, pela paciência e apoio. À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helena Hiemisch Lobo Borba, e meu coorientador, Dr. Rodrigo Makowiecky Stuart, pelos ensinamentos, confiança e motivação.

Agradeço a Universidade Federal do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela educação de qualidade, a qual pude ter acesso novamente em minha jornada profissional.

## RESUMO

O grupo dos retinoides é formado pelo retinol (vitamina A) e seus derivados naturais, como retinaldeído, ácido retinóico e ésteres de retinol, e derivados sintéticos, como adapaleno e tazaroteno. Os retinoides são fundamentais ao organismo e estão envolvidos em muitos processos biológicos: embriogênese, reprodução, visão, crescimento, diferenciação, proliferação e apoptose celular. Na década de 1970, os retinoides foram introduzidos para tratamento de desordens cutâneas e, desde então, seu uso em produtos cosméticos vem aumentando gradativamente. Contudo, a utilização de retinoides em produtos cosméticos apresenta algumas dificuldades como sua estabilidade em formulações e seu potencial de causar reações adversas na pele. Para contornar esses problemas, sistemas de entrega vêm sendo utilizados na indústria cosmética visando aumentar a estabilidade e eficácia de retinoides, bem como reduzir reações adversas provocadas por eles. Dessa forma, a presente revisão sistemática, conduzida de acordo com as recomendações do Instituto Joanna Briggs e reportada de acordo com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), tem como objetivo explorar e sintetizar evidências sobre os aspectos de estabilidade, eficácia e segurança de retinol e palmitato de retinol em sistemas de entrega tópicos para uso cosmético. Foram realizadas buscas de estudos nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science contendo os descritores “Retinoid\*”, “Delivery System” e “Skin”, bem como seus sinônimos. As etapas de triagem, elegibilidade e extração de dados foram realizadas por dois revisores de forma independente. No total, 37 estudos foram incluídos na presente revisão, dos quais foram extraídos dados referentes às características dos estudos (autor, ano de publicação, tipo de retinoide utilizado, concentração de retinoide e tipo de sistema de entrega utilizado) e relacionados à estabilidade (potencial zeta, tamanho de partícula, índice de polidispersão e eficiência de encapsulamento), eficácia (teste de permeação cutânea) e segurança (teste de viabilidade celular e irritação cutânea). Foram reportados 12 tipos de sistema de entrega, sendo eles nanopartícula lipídica sólida (NLS), nanocápsula (NC), microcápsula (MC), nanopartícula polimérica (NP), carreador lipídico nanoestruturado (CLN), lipossoma (LS), nanoemulsão (NE), emulsão *pickering* (EP), etossoma (ES), nanopartícula de silicone (PS), partícula com *smart lipids* (PSL) e transferossoma (TS). Resultados de estabilidade (n = 37) foram os mais reportados pelos estudos, seguidos dos de eficácia (n = 25), e poucos reportaram dados de segurança (n = 7). Apesar de nenhum estudo contemplar os três aspectos em sua pesquisa, de forma geral, os sistemas CLN, ES e NLS foram os mais bem avaliados, pois apresentaram resultados para a maioria deles e esses valores estavam dentro dos parâmetros considerados. Devido à heterogeneidade dos dados e ao número reduzido de resultados para segurança, não foi possível comparar os estudos entre si para esse parâmetro. Desse modo, esse estudo traz subsídios para orientar empresas nos processos de desenvolvimento de produtos cosméticos contendo retinoides em sistemas de entrega, bem como incentivar pesquisas futuras sobre o tema, especialmente relacionadas ao aspecto de segurança.

Palavras-chave: eficácia; estabilidade de cosméticos; retinóides; revisão sistemática; sistema de entrega.

## ABSTRACT

The group of retinoids is formed by retinol (vitamin A) and its natural derivatives, such as retinaldehyde, retinoic acid, and retinol esters, and synthetic derivatives, such as adapalene and tazarotene. Retinoids are fundamental to the body and are involved in many biological processes: embryogenesis, reproduction, vision, growth, differentiation, proliferation, and cell apoptosis. In the 1970s, retinoids were introduced for the treatment of skin disorders and, since then, their use in cosmetic products has gradually increased. However, the use of retinoids in cosmetic products presents some difficulties, such as their stability in formulations and their potential to cause adverse skin reactions. To circumvent these problems, delivery systems have been used in the cosmetic industry to increase the stability and effectiveness of retinoids, as well as reduce adverse reactions caused by them. Thus, this systematic review, conducted in accordance with the Joanna Briggs Institute manual and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), aims to explore and synthesize evidence on aspects of stability, efficacy, and safety of retinol and retinol palmitate in topical delivery systems for cosmetic use. Studies were searched in the Pubmed, Scopus, and Web of Science databases containing the descriptors “Retinoid\*”, “Delivery System” and “Skin”, as well as their synonyms. The screening, eligibility, and data extraction steps were performed by two reviewers independently. In total, 37 studies were included in the present review, from which data were extracted regarding the characteristics of the studies (author, year of publication, type of retinoid used, retinoid concentration, and type of delivery system used) and related to stability (potential zeta, particle size, polydispersion index, and encapsulation efficiency), efficacy (skin permeation test) and safety (cell viability and skin irritation test). Twelve types of delivery system were reported: solid lipid nanoparticle (NLS), nanocapsule (NC), microcapsule (MC), polymeric nanoparticle (NP), nanostructured lipid carrier (CLN), liposome (LS), nanoemulsion (NE), pickering emulsion (EP), ethosoma (ES), silicone nanoparticle (PS), particle with smart lipids (PSL) and transferosome (TS). Stability results (n = 37) were the most reported by studies, followed by efficacy (n = 25), and few reported safety data (n = 7). Although no study contemplates the three aspects in its research, the CLN, ES, and NLS systems were the best evaluated, as they presented results for most of them and these values were within the considered parameters. Due to the heterogeneity of the data and the reduced number of results for safety, it was not possible to compare the studies with each other for this parameter. Thus, this study provides subsidies to guide companies in the development processes of cosmetic products containing retinoids in delivery systems, as well as to encourage future research on the subject, especially related to the safety aspect.

Keywords: cosmetic stability; delivery system; efficacy; retinoids; systematic review.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESTRUTURA DA PELE .....	17
FIGURA 2 – ESTRUTURA MOLECULAR DOS RETINOIDES NATURAIS .....	21
FIGURA 3 – RESULTADOS PARA REDUÇÃO DE RUGAS COM APLICAÇÃO DE PRODUTO CONTENDO RETINOL .....	22
FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO DA ATIVIDADE E TOLERÂNCIA DE RETINOIDES DE ACORDO COM SUA VIA METABÓLICA .....	23
FIGURA 5 – ESTRUTURA DOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE ENTREGA.....	25
FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	34
FIGURA 7 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS POR PAÍSES DE PUBLICAÇÃO .....	37

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE ESTUDOS ABORDANDO SISTEMAS DE ENTREGA PARA RETINOL E PALMITATO DE RETINOL POR ANO DE PUBLICAÇÃO .....	36
--	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PARÂMETROS RELACIONADOS À ESTABILIDADE DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES.....	40
TABELA 2 - PARÂMETROS RELACIONADOS À EFICÁCIA DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES .....	43
TABELA 3 - PARÂMETROS RELACIONADOS A SEGURANÇA DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES .....	48

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
CLN - Carreador lipídico nanoestruturado  
ERAR - Elementos de Resposta ao Ácido Retinóico  
ERH - Éster de Retinol Hidrolases  
ES - Etossoma  
JDE - Junção Dermo-Epiderme  
LP - Lipossoma  
MC - Microcápsula  
NC – Nanocápsula  
NE - Nanoemulsão  
NLS - Nanopartícula lipídica sólida  
NS - Niossoma  
PLARC - Proteína Ligante de Ácido Retinóico Citosólica  
PP - Nanopartícula polimérica  
PR - Palmitato de retinol  
PS - Partícula de silicone  
RAR - Receptor Ácido Retinóico  
RDH - Retinol Desidrogenase  
ROL - Retinol  
RXR - Receptor X Retinoide  
SE - Sistema de entrega  
TS – Transferossoma  
nm - Nanômetro  
 $\mu\text{m}$  - Micrômetro

## LISTA DE SÍMBOLOS

® - marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	15
1.2 OBJETIVOS .....	16
1.2.1 Objetivo geral .....	16
1.2.2 Objetivos específicos.....	16
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>17</b>
2.1 PELE .....	17
2.1.1 Estrutura cutânea .....	17
2.1.2 Envelhecimento cutâneo .....	18
2.2 RETINOIDES .....	20
2.2.1 ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS RETINOIDES .....	21
2.3 SISTEMAS DE ENTREGA .....	24
2.3.1 Nanoemulsões (NE) .....	26
2.3.2 Emulsões <i>pickering</i> .....	26
2.3.3 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) e partícula com <i>smart lipids</i> (PSL) .....	27
2.3.4 Nanocápsulas (NC) e microcápsulas (MC) .....	28
2.3.5 Partículas de silicone (PS) .....	29
2.3.6 Nanopartículas poliméricas (NP).....	29
2.3.7 Lipossomas (LS), niossomas (NS), etossomas (ES) e transferossomas (TS) .....	30
2.4 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	31
<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
2.5 PERGUNTA DE PESQUISA E ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	32
2.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	32
2.7 SELEÇÃO DE ESTUDOS .....	32
2.8 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	33
2.9 SÍNTESE DOS DADOS.....	33
<b>3 RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	35
3.2 ASPECTOS DE ESTABILIDADE .....	38
3.3 ASPECTOS DE EFICÁCIA .....	42
3.4 ASPECTOS DE SEGURANÇA .....	47

<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA .....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE 2 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ETAPA DE ELEGIBILIDADE .....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE 3 – PLANILHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS .....</b>	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O grupo dos retinoides é formado pelo retinol (vitamina A) e seus derivados naturais, tais como retinal ou retinaldeído, ácido retinóico e ésteres de retinol, e derivados sintéticos, como adapaleno e tazaroteno <sup>1</sup>. Como a vitamina A não pode ser sintetizada pelo organismo, deve ser obtida por meio da alimentação nas formas de ésteres de retinol e beta-caroteno. Os retinoides são fundamentais ao organismo e estão envolvidos em muitos processos biológicos: embriogênese, reprodução, visão, inflamação, crescimento, diferenciação, proliferação e apoptose <sup>2</sup>.

Na década de 1970 foi introduzido o uso de retinoides para tratamento de distúrbios cutâneos <sup>3</sup> e, desde então, seu uso em produtos cosméticos vem aumentando gradativamente. Por atuarem expressivamente nos processos de diferenciação e proliferação celular, promover estimulação de colágeno tipo I e III e reduzir o achatamento da junção dermo-epidérmica, são muito utilizados pela indústria cosmética em produtos para renovação celular, *peeling*, redução de rugas, tratamento da acne e redução de manchas <sup>4</sup>.

Os retinoides agem por meio de receptores específicos no núcleo celular, o Receptor Ácido Retinóico (RAR) e Receptor X Retinoide (RXR), ambos presentes na pele. Por atuarem de forma tão específica, são demonstrados em diversos estudos os benefícios cutâneos dos retinoides, entretanto esse mesmo mecanismo de ação também pode favorecer reações adversas, como vermelhidão, descamação, coceira e fotossensibilidade <sup>2; 4; 5</sup>. Entre os retinoides, os ésteres de retinol e o retinol são reconhecidos por terem menor potencial irritativo, enquanto o ácido retinóico apresenta o maior potencial <sup>2; 5</sup>, uma das razões pelas quais sua utilização em produtos cosméticos é proibida de acordo com a RDC N° 529, de 4 de agosto de 2021 da ANVISA <sup>6</sup>.

Além da questão sobre segurança, outro ponto que pode dificultar a utilização de retinoides em formulações cosméticas é a sua estabilidade no sistema <sup>7</sup>. Devido a sua alta taxa de degradação frente a oxigênio, luz e calor e seu caráter lipossolúvel, há muitas restrições em relação a fórmula e embalagem utilizada, além de cuidados específicos durante o processo de fabricação e envase. Tendo em vista essa complexidade, o Parecer Técnico CATEC n° 4 de 21 de dezembro de 2010 da ANVISA determina que sejam apresentados testes comprovando a estabilidade

química da molécula no produto acabado, visando a proteção dos direitos do consumidor <sup>8</sup>.

Com o objetivo de contornar os problemas relacionados aos retinoides, foram desenvolvidos muitos sistemas de entrega com aplicação em cosméticos. No presente estudo, o termo “sistemas de entrega” é considerado equivalente ao termo “sistemas de liberação”. Eles são capazes de proteger a molécula, permitir a utilização de retinoides em fórmulas aquosas, bem como liberá-los lentamente na pele <sup>7</sup>. Atualmente, existem vários tipos de sistemas de entrega como nanoemulsões, lipossomas, nanopartículas poliméricas, entre outros, com tecnologias cada vez mais aprimoradas e que poderiam oferecer benefícios mais amplos. Além da melhoria na estabilidade, os sistemas de entrega permitiriam liberação mais próxima ao alvo, maior eficácia e menos efeitos colaterais, uma vez que maior quantidade de ingrediente ativo estaria no local correto para exercer sua função e a liberação lenta teria menor potencial de causar reações adversas agudas <sup>7; 9; 10; 11</sup>.

Há estudos em relação aos ganhos na estabilidade de retinoides em diferentes sistemas de entrega para aplicação tópica, entretanto é pouco demonstrado se esses sistemas poderiam de fato aumentar a eficácia e segurança do tratamento com retinoides. Diante da relevância dos retinoides para o mercado cosmético e com diversos sistemas de entrega sendo desenvolvidos e implementados, é importante determinar e entender quais desses sistemas seriam mais vantajosos e seguros para a fabricação de produtos cosméticos.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A classe dos retinoides como ingredientes ativos cosméticos é de grande relevância para o mercado. São considerados ingredientes de padrão ouro na dermatologia, dado seus excelentes resultados no tratamento de distúrbios cutâneos como acne, psoríase, hiperpigmentações, rugas e flacidez da pele. Entretanto, devido ao seu caráter lipossolúvel, sua alta taxa de degradação frente a luz, oxigênio e calor e maior risco de provocar reações adversas em consumidores, seu uso na indústria cosmética é desafiador do ponto de vista de formulação, embalagem e produção. Para contornar esses obstáculos relacionados aos retinoides, muitos

sistemas de entrega de ingredientes ativos vêm sendo desenvolvidos para aplicação cosmética.

Há estudos demonstrando os benefícios desses sistemas para maior preservação dos retinoides na formulação e melhoria da sua eficácia e segurança, porém, tendo em vista o crescente desenvolvimento de novas tecnologias de sistemas de entrega, é importante entender quais as melhores opções para aplicação na indústria cosmética. Dessa forma, uma revisão sistemática é necessária para sintetizar evidências que orientem a tomada de decisão da indústria nos seus processos de desenvolvimento e produção de produtos cosméticos contendo retinoides.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a estabilidade, eficácia e segurança de retinoides em sistemas de entrega tópicos para uso cosmético através de revisão sistemática.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar sistemas de entrega tópicos para retinoides utilizados em produtos cosméticos;
- Identificar os parâmetros e testes mais reportados para determinação de estabilidade, eficácia e segurança em produtos cosméticos;
- Comparar diferentes sistemas de entrega tópicos de retinoides sob aspectos de estabilidade, eficácia e segurança.

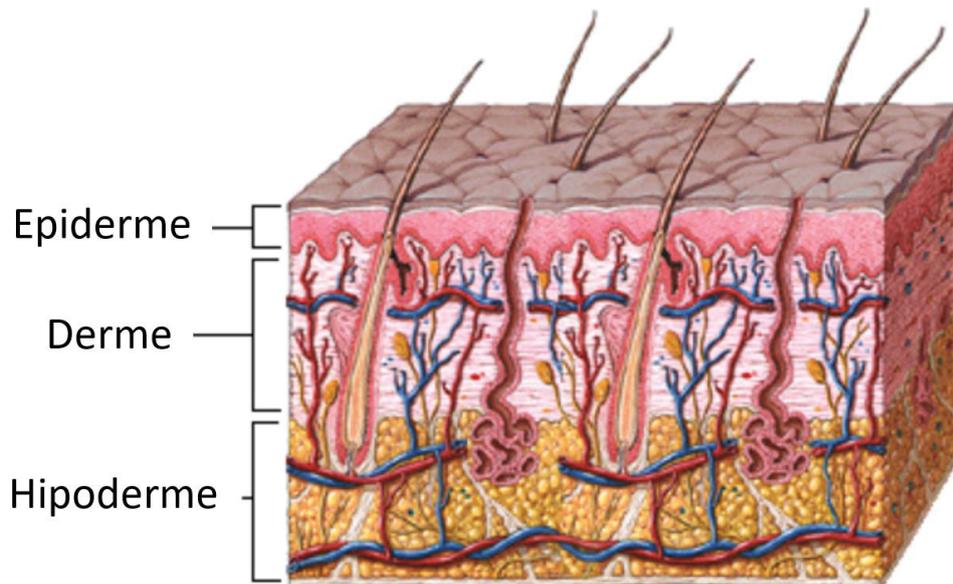
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 PELE

#### 2.1.1 Estrutura cutânea

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo à aproximadamente 2 m<sup>2</sup> em um adulto, e é responsável pela primeira barreira de proteção do organismo contra agentes externos como variações de temperatura, impactos mecânicos, radiação solar e micro-organismos patogênicos <sup>12; 13</sup>. Sua estrutura é dividida em epiderme, derme e hipoderme <sup>14; 15</sup>, conforme FIGURA 1.

FIGURA 1 – ESTRUTURA DA PELE



FONTE: Adaptado de Medline Plus, 2023 <sup>16</sup>.

A epiderme é constituída por aproximadamente 95% de queratinócitos, células com alto teor de queratina, e está em contínua renovação celular, completando um ciclo a cada 28 dias em média. Na parte mais profunda da epiderme está a camada basal, composta por células-tronco que se diferenciam em queratinócitos. À medida que eles se movimentam em direção a superfície da pele vão se tornando células mais achatadas, com menor conteúdo hídrico e mais queratinizadas, passando pelas camadas estrato espinhoso e estrato granuloso da

epiderme até chegar ao estrato córneo <sup>13; 14; 15</sup>. Nessa última camada, as células passam a se denominar corneócitos e estão organizadas em modelo de “tijolo e cimento”, sendo os “tijolos” os corneócitos e o “cimento” os lipídeos intercelulares na epiderme. Essa conformação garante a principal função da epiderme como barreira física de proteção e seu caráter impermeável <sup>12</sup>.

Além dos queratinócitos, é possível encontrar outros tipos celulares na epiderme como melanócitos, responsáveis pela produção de melanina que dá cor à pele e a protege da radiação solar; células de Langerhans, células apresentadoras de antígenos e primeira barreira imunológica cutânea; e células de Merkel, ligadas a funções sensoriais <sup>14; 15</sup>. Há também os anexos cutâneos representados pelos folículos pilosos, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e unhas <sup>15; 17</sup>.

Entre a epiderme e a derme localiza-se a junção dermo-epiderme (JDE), camada acelular composta por hemidesmossomos, lamininas, integrinas e colágeno tipo IV e V <sup>14</sup>. Graças a sua conformação de invaginações, que aumentam sua área de contato, ela possui importante função de suporte mecânico para adesão da epiderme na derme e nutrição e sinalização entre essas duas camadas <sup>4; 14; 18</sup>.

Na sequência está a derme, que atua como tecido conectivo responsável pela firmeza, sustentação e elasticidade da pele. Ela é altamente vascularizada, por isso promove a sua homeostase e fornece nutrientes para a epiderme. Sua composição celular consiste em fibroblastos e células do sistema imunológico como macrófagos, mastócitos e células dendríticas. Fibroblastos são responsáveis por produzir colágeno, principalmente tipo I e III, que compõem a parte de fibras da derme junto com a elastina. As células e fibras da derme estão contidas em uma matriz de proteoglicanas e glicoproteínas, a qual auxilia na hidratação e preenchimento da pele <sup>5; 14; 15</sup>.

Por fim, há a hipoderme, constituída de adipócitos, células do sistema imunológico, algumas fibras de colágeno e elastina, e é altamente vascularizada. Essa camada tem papel fundamental para a proteção contra choques mecânicos, termorregulação, sustentação da pele e atua como reservatório energético do organismo <sup>14; 15</sup>.

### 2.1.2 Envelhecimento cutâneo

O envelhecimento é caracterizado como a perda progressiva da funcionalidade e do potencial regenerativo da pele, decorrente da sinergia de fatores intrínsecos e extrínsecos. Por ser um órgão com maior exposição, sofre grande influência do ambiente e os sinais de envelhecimento podem ser bastante evidentes<sup>17; 19</sup>.

O envelhecimento intrínseco ou cronológico corresponde a alterações geneticamente determinadas na fisiologia da pele que ocorrem influenciadas pela etnia, variações anatômicas e alterações hormonais. Afinamento da pele, flacidez, rugas e ressecamento (xerose senil) são as manifestações clínicas mais características e são resultado de mudanças em todas as camadas da pele<sup>15; 19; 20</sup>.

Na epiderme ocorre diminuição da capacidade proliferativa (processo de senescência) das células, principalmente na camada basal, e redução na quantidade de lipídeos que compõem o estrato córneo. O processo de renovação celular se torna mais lento, o que prejudica o tempo de cicatrização e descamação da pele. A secreção de glândulas sudoríparas e sebáceas é diminuída. Logo abaixo da epiderme, a JDE sofre um achatamento ao longo do tempo, reduz sua área de contato entre derme e epiderme e, conseqüentemente, há menor aporte de oxigênio e nutrientes para as células da epiderme. Essa combinação de fatores resulta no afinamento da pele, menor conteúdo hídrico e ressecamento<sup>15; 19; 20</sup>.

Na derme é possível observar redução no número de fibroblastos e células do sistema imunológico, relacionada a menor vascularização, baixa resposta das células a fatores de crescimento e, conseqüentemente, menor taxa proliferativa. Por conta disso, há um declínio na quantidade de colágeno e elastina ao longo do tempo, conferindo aspecto menos elástico e mais flácido à pele<sup>2; 19</sup>. Há maior degradação dos oligossacarídeos presentes na matriz dérmica, prejudicando a retenção de água nesse tecido e reduzindo sua capacidade de sustentação<sup>20</sup>. A associação dessas alterações com o movimento muscular repetitivo dá origem às linhas de expressões e rugas<sup>14</sup>.

Abaixo da derme, a hipoderme apresenta uma distribuição de gordura desbalanceada com o passar do tempo, acentuando a flacidez de algumas regiões e deixando com pouca sustentação áreas como bochechas e têmporas<sup>19</sup>.

O envelhecimento extrínseco corresponde às alterações na pele decorrentes de fatores externos tais como radiação solar, dieta e tabagismo. Dentre esses fatores, a radiação solar é considerada responsável pela maior parte dos sinais de

envelhecimento visíveis como rugas profundas, regiões de hiperpigmentação, xerose e telangiectasia. O fotoenvelhecimento promove uma condição de inflamação crônica na pele por meio do estímulo na formação de radicais-livres, acelerando processos de senescência celular e aumentando a degradação de componentes de matriz em todas as camadas cutâneas, mas principalmente epiderme e derme <sup>14; 19</sup>. Além disso, é importante mencionar o alto risco no desenvolvimento de carcinomas e melanomas malignos decorrentes de exposição solar contínua e sem proteção <sup>2</sup>.

Ao mesmo tempo que a epiderme perde espessura, o estrato córneo aumenta com a exposição solar. O processo de diferenciação e proliferação dos queratinócitos é prejudicado e os corneócitos descamam em velocidade reduzida, deixando a camada mais superficial da pele aumentada e com aparência opaca. A expressão de colágeno VII, fibra responsável pela ancoragem na JDE, é diminuída, limitando a passagem de nutrientes e acentuando rugas. Há estímulo na produção de melanina, mas de forma não uniforme, formando manchas e lentigos <sup>19; 20</sup>.

Danos bastante profundos também são observados na derme, devido a alta degradação de colágeno, redução da vascularização e deposição anormal de fibras elásticas (elastose solar). Enzimas como metaloproteinases e outras proteases são estimuladas, ocasionando a degradação excessiva de fibras de colágeno e elastina, que são substituídas por um tecido elástico não funcional. Esse quadro favorece um aspecto flácido, opaco e com rugas profundas na pele <sup>2; 20</sup>.

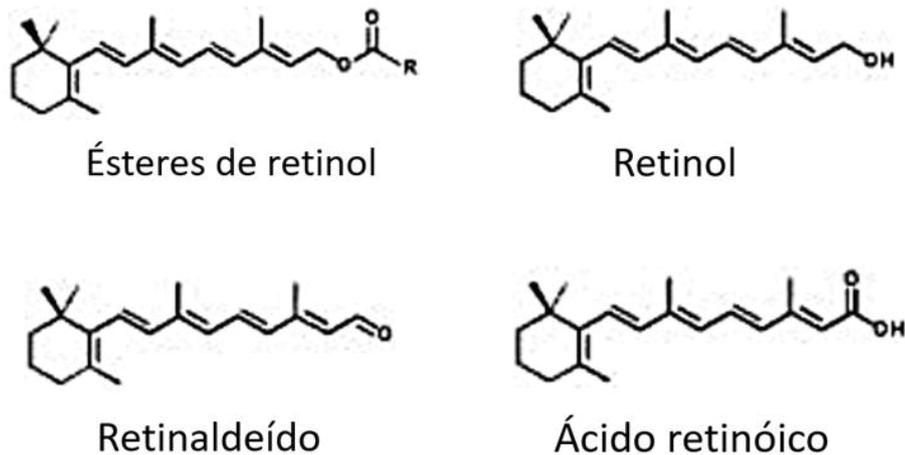
## 2.2 RETINOIDES

Os retinoides são uma classe de substâncias que compreendem a vitamina A (retinol) e seus derivados naturais, como retinal ou retinaldeído, ácido retinóico e ésteres de retinol, além dos sintéticos como tazaroteno e adapaleno. A vitamina A faz parte do conjunto de vitaminas lipossolúveis e não pode ser sintetizada pelo organismo, devendo ser obtida por meio da alimentação nas formas de beta-caroteno, ésteres de retinol ou retinol. Uma vez ingeridas, essas formas são absorvidas pelo intestino e armazenadas pelo fígado na forma de ésteres de retinol <sup>1; 2; 5; 21</sup>.

Por estarem na forma de sais, os ésteres de retinol são a forma mais estável da vitamina A e, portanto, podem ser armazenados no organismo. Dentre os ésteres de retinol, o palmitato de retinol é a forma mais utilizada no mercado cosmético <sup>68</sup>.

Embora sua estabilidade e tolerabilidade sejam favoráveis, há estudos apontando que sua atividade na pele é inferior em relação aos outros retinoides e estudos mais elaborados são necessários para demonstrar sua eficácia *in vivo*. Retinol e retinaldeído são os precursores intermediários do ácido retinóico e, por estarem na forma de álcool e aldeído, são moléculas mais reativas que os ésteres de retinol. São moléculas interessantes para uso em produtos cosméticos por possuírem boa relação eficácia-segurança, uma vez que sua atividade na pele é superior aos ésteres de retinol e são mais bem tolerados que o ácido retinóico. Por fim, está o ácido retinóico (tretinoína), forma ácida da vitamina A e que vai atuar diretamente nos receptores do organismo. É o retinoide mais estudado e considerado o mais potente para benefícios antienvhecimento, entretanto seu alto potencial irritativo e baixa estabilidade dificultam a sua utilização em produtos dermatológicos. Acredita-se que as reações adversas são desencadeadas pelo contato da função ácida (-COOH) do ácido retinóico com o estrato córneo, liberando citocinas pró-inflamatórias 2; 5; 22; 23. As estruturas moleculares dos retinoides naturais estão apresentadas na FIGURA 2.

FIGURA 2 – ESTRUTURA MOLECULAR DOS RETINOIDES NATURAIS

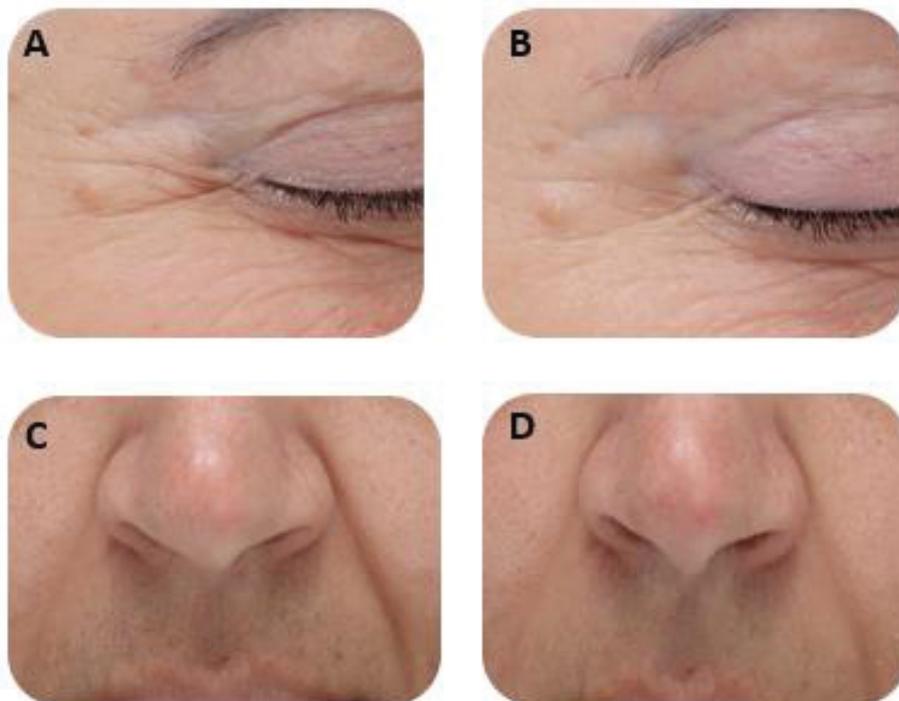


FONTE: Adaptado de Sorg, 2006 <sup>23</sup>.

### 2.2.1 ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS RETINOIDES

A vitamina A é fundamental para vários processos biológicos do organismo como embriogênese, reprodução, visão, anti-inflamação, crescimento, diferenciação, proliferação e apoptose <sup>2</sup>. Na pele, ela influencia diretamente o processo de diferenciação e proliferação epidermal, estimula a produção de colágeno tipo I e III, regula a produção de melanina e sebo, aumenta vascularização na hipoderme, evita e reverte o achatamento da JDE, diminui a produção de lipídeos epidermais, atua na imunorregulação e melhora a capacidade de cicatrização. Dessa forma, o uso de retinoides em produtos cosméticos para redução de rugas (FIGURA 3), *peeling*, redução de manchas e renovação celular tem se tornado cada vez mais frequente, além de ser um importante ingrediente ativo no tratamento da acne e psoríase <sup>1; 2; 4; 5; 10</sup>.

FIGURA 3 – RESULTADOS PARA REDUÇÃO DE RUGAS COM APLICAÇÃO DE PRODUTO CONTENDO RETINOL



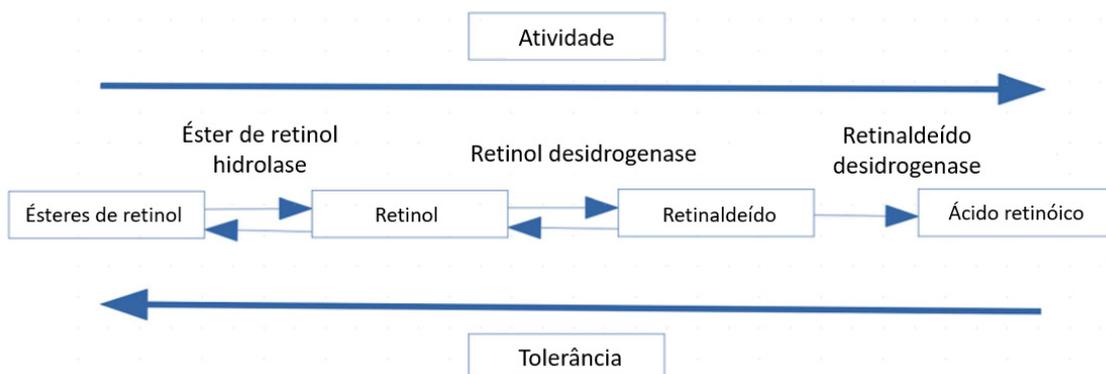
LEGENDA: Foto de voluntário no dia 0 (A e C) e no dia 30 (B e D) de tratamento com produto cosmético contendo retinol.

FONTE: Grupo Boticário, 2021 <sup>24</sup>.

Em se tratando de cosméticos, os ésteres de retinol armazenados precisam ser metabolizados na pele em ácido retinóico, forma ativa da vitamina A, para

exercer suas funções no local. Os ésteres de retinol sofrem hidrólise, catalisada pela enzima éster de retinol hidrolases (ERH) liberando retinol, o qual passa por um processo de oxidação por meio da enzima retinol desidrogenase (RDH), formando retinaldeído. Ambas as reações são reversíveis. O retinaldeído, por sua vez, sofre uma reação oxidativa irreversível de conversão para ácido retinóico, por meio da retinaldeído desidrogenase (FIGURA 4). Há várias isoformas do ácido retinóico no organismo, sendo as mais comuns a *all-trans* ácido retinóico e a *9-cis* ácido retinóico<sup>4; 21</sup>. Ele é transportado pela proteína ligante de ácido retinóico citosólica (PLARC) até o núcleo celular, onde irá se ligar em receptores específicos: Receptor Ácido Retinóico (RAR) e Receptor X Retinoide (RXR). RARs se ligam em *all-trans* ácido retinóico e a *9-cis* ácido retinóico, mas RXRs ligam apenas *9-cis* ácido retinóico. Os dois receptores atuam como dímeros, sendo que RARs se combinam apenas com RXRs (heterodímeros), enquanto RXR podem formar homodímeros ou heterodímeros com vários outros receptores como RAR, receptor de vitamina D3, receptor de hormônio tireoidiano, receptor de ácidos graxos, entre outros. É necessário o heterodímero RAR-RXR para se ligar em regiões específicas do DNA, os chamados elementos de resposta ao ácido retinóico (ERAR), e gerar ativação ou repressão dos genes responsáveis pelas funções dos retinoides como regulação de proliferação, diferenciação e apoptose celular<sup>5; 25</sup>.

FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO DA ATIVIDADE E TOLERÂNCIA DE RETINOIDES DE ACORDO COM SUA VIA METABÓLICA



FONTE: Adaptada de Milosheska, 2022<sup>22</sup>.

Por atuarem de forma tão específica, seus benefícios podem ser percebidos de forma rápida e bastante eficaz, sendo estes, pontos diferenciais em relação a

outras moléculas de mesma função no mercado. Entretanto, seu mecanismo de ação também pode favorecer reações adversas mais evidentes como vermelhidão, descamação, coceira e fotossensibilidade <sup>2; 4; 5</sup>. Dentre os retinoides, os ésteres de retinol e retinol são reconhecidos por terem menor potencial irritativo, enquanto o ácido retinóico apresenta o maior potencial <sup>2; 5</sup>, uma das razões pelas quais sua utilização em produtos cosméticos é proibida de acordo com a RDC N° 529, de 4 de agosto de 2021 da ANVISA <sup>6</sup>.

Sob o ponto de vista de estabilidade, os retinoides também representam um desafio para a indústria cosmética. Eles possuem caráter lipossolúvel, alta taxa de degradação frente a luz, calor e oxigênio e uma janela terapêutica estreita <sup>7</sup>. De acordo com o Parecer Técnico CATEC n° 4 de 21 de dezembro de 2010 da ANVISA, a concentração máxima permitida para ésteres de retinol e retinol é de 0,3% e para retinaldeído é de 0,05% em produtos acabados, e é determinante a apresentação de testes comprovando a estabilidade química da molécula ao longo do estudo de estabilidade do produto <sup>8</sup>. Dessa forma, há diversas restrições em relação a formulação e embalagem de produtos contendo retinoides, além de cuidados específicos durante o processo de fabricação e envase.

### 2.3 SISTEMAS DE ENTREGA

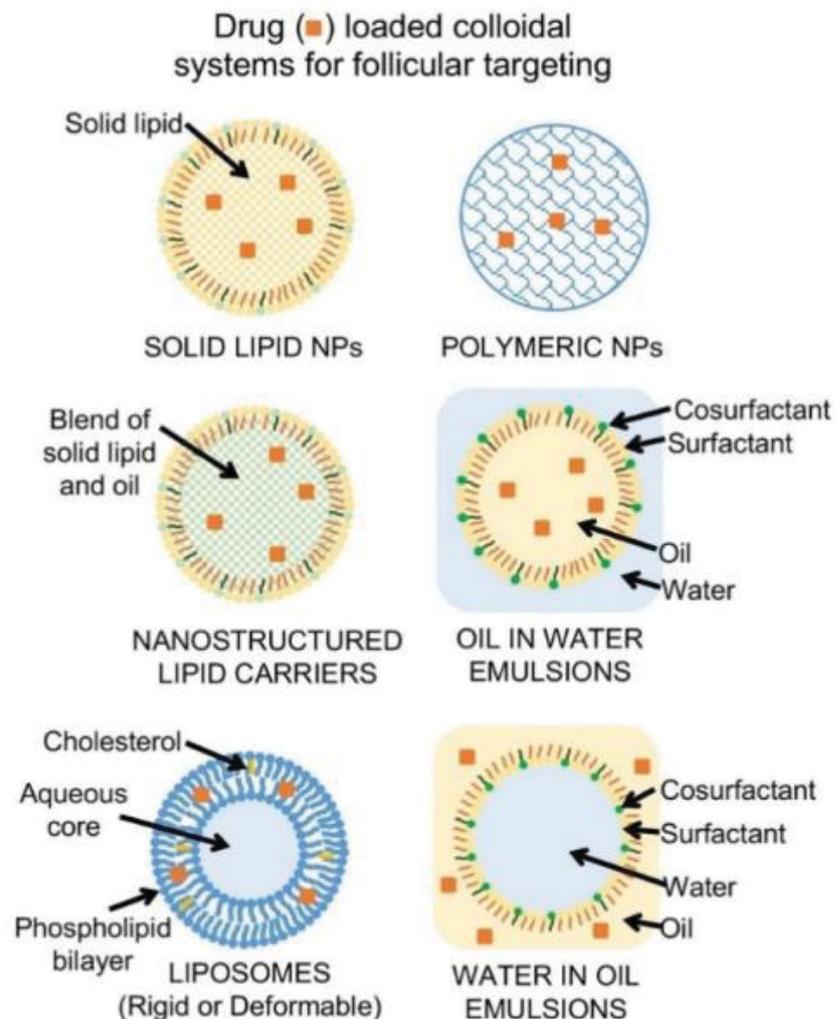
Na indústria farmacêutica é bastante conhecida a estratégia de liberação de fármacos, a qual traz benefícios na eficácia terapêutica, modulação das propriedades físico-químicas do medicamento e minimização de efeitos colaterais para o paciente. A partir desses bons resultados em medicamentos, houve crescente interesse em trazer tecnologias de sistemas de entrega tópicos para cosméticos, visando principalmente aumentar a eficácia e estabilidade, facilitar a incorporação de moléculas de baixa solubilidade e reduzir/ atenuar reações adversas <sup>2</sup>.

Os sistemas de entrega podem se apresentar de diferentes formas, variando sua composição de acordo com as moléculas que estão carregando. Entretanto todos têm por objetivo melhorar a solubilidade destas, aumentar sua permeação cutânea, protegê-las contra degradação e fazer sua liberação de forma controlada, reduzindo o risco de eventos adversos <sup>7; 26</sup>. Além de possibilitar a utilização de ingredientes ativos de difícil manipulação, os sistemas de entrega são

uma estratégia importante para tratamentos antienvhecimento, tendo em vista que a capacidade de permeação da pele pode ser alterada com o passar do tempo e exposição a fatores externos <sup>13</sup>.

Dentre os sistemas de entrega tópicos mais conhecidos, estão aqueles constituídos por um núcleo lipídico, por exemplo nanoemulsões (NE), nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), nanocápsulas (NC) e microcápsulas (MC) <sup>9</sup>. Outros exemplos de sistemas são partículas de silicone (PS) <sup>7</sup>, nanopartículas poliméricas (PP) <sup>27</sup>, emulsão *pickering* (EP) <sup>28; 29</sup>, partícula com *smart lipids* (PSL) <sup>30</sup>, lipossomas (LS), niossomas (NS), etossomas (ES) e transferossomas (TS) <sup>10; 31; 32</sup>. A estrutura dos principais sistemas de entrega abordados na presente revisão está apresentada na FIGURA 5.

FIGURA 5 – ESTRUTURA DOS PRINCIPAIS SISTEMAS DE ENTREGA



### 2.3.1 Nanoemulsões (NE)

Nanoemulsões são caracterizadas por partículas/ gotas coloidais de um líquido disperso em um veículo imiscível. Podem estar na forma de água-em-óleo ou óleo-em-água, portanto, a fase interna da primeira é água e da segunda óleo. Normalmente, o tamanho da partícula é entre 100 e 500 nm, sendo que abaixo de 200 nm o aspecto é mais translúcido e acima o sistema fica opaco. Nanoemulsões, ao contrário das microemulsões, não necessitam de altas concentrações de emulsionantes. Sua estabilidade inerente está relacionada ao uso de surfactantes não-iônicos ou polímeros, reduzindo a possibilidade de coalescência das partículas, e do tamanho reduzido das partículas em si, tendo em vista que é mais difícil termodinamicamente formá-las <sup>34</sup>.

Os métodos para produção de NEs podem ser de alta ou baixa energia. Em alta energia é utilizada força mecânica no sistema para quebrar gotículas grandes em partículas menores, por meio de equipamentos como agitadores de alto cisalhamento, homogeneizadores ultrassônicos ou homogeneizadores de alta pressão. Já em baixa energia há a formação espontânea de NEs a partir de condições ambientais e composições específicas por mudança nas propriedades físico-químicas entre as fases <sup>9; 34</sup>. Na maioria dos casos o método de alta energia é empregado, ocorrendo a mistura de uma fase na outra sob alto cisalhamento <sup>26</sup>.

Pelo seu processo de produção facilitado, alta compatibilidade do sistema com ingredientes como retinoides e alta fluidez, NEs são boas propostas para entrega destes ativos na pele. Além disso possuem maior área de contato e menor concentração de emulsionante que as microemulsões, proporcionando maior penetração cutânea, menor risco de irritação e maior estabilidade <sup>34</sup>.

### 2.3.2 Emulsões *pickering*

Emulsões *pickering* são caracterizadas por não conterem surfactantes, sendo estabilizadas por partículas sólidas, como sílica, argila, carbonato de cálcio, dióxido de titânio, entre outras <sup>28; 29</sup>. Nesse caso, as partículas sólidas atuam como surfactantes e ficam adsorvidas na interface óleo/água, formando uma estrutura rígida similar a uma casca que reveste a superfície das gotículas da emulsão. Essa

barreira física formada evita a coalescência, aumenta a estabilidade do sistema e permite a liberação mais controlada de ingredientes ativos <sup>28; 29; 35</sup>.

Para fabricação de emulsões *pickering* as partículas sólidas podem ser adicionadas à fase aquosa ou oleosa, dependendo da composição do sistema, agitando bem até a solubilização. Se necessário, fazer uma pré-dispersão das partículas sólidas para melhor incorporação nas fases aquosa ou oleosa. Na sequência, a emulsão é produzida misturando as fases aquosa e oleosa sob alta agitação ou em homogeneizador de alta pressão <sup>28; 35</sup>.

### 2.3.3 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) e partícula com *smart lipids* (PSL)

A composição de nanopartículas de lipídeos sólidos é de 1 a 30% de lipídeos sólidos dispersos em meio aquoso estabilizados com surfactantes, quando necessário, abrangendo um tamanho de partícula entre 40 e 1000 nm. O fato do núcleo sólido dos NLS reduzir a mobilidade de ingredientes ativos incorporados, controlando seu vazamento durante o período de armazenamento, é uma vantagem em relação aos sistemas fluidos como emulsões e lipossomas, pois podem ser utilizados por mais tempo e mantêm a longo prazo a quantidade de ativo incorporada. Por outro lado, essa mesma rigidez dificulta a liberação em camadas mais profundas da pele, fazendo com que boa parte dos ingredientes ativos se acumulem no estrato córneo <sup>9; 36; 37</sup>.

Os carreadores de lipídeos nanoestruturados são considerados a evolução dos NLS. Eles são constituídos de uma mistura de lipídeos sólidos e líquidos, o que permite certa mobilidade ao sistema e provoca algumas imperfeições na rede cristalina lipídica, gerando espaços livres para acomodar ativos. Dessa forma, os CLNs possuem maior capacidade de incorporar ingredientes ativos e maior flexibilidade para liberá-los na pele, porém, mantendo a característica de poderem ser armazenados por mais tempo <sup>9</sup>.

Como terceira geração das partículas lipídicas, após os NLS e CLNs, foram desenvolvidas as partículas com *smart lipids*. Elas são compostas por uma matriz lipídica contendo de 5 a 10 lipídios entre sólidos e líquidos, formando uma estrutura com ainda mais imperfeições do que as CLNs e, dessa forma, aumentando sua capacidade de incorporar ingredientes ativos. É desejável ter maior quantidade de

ingrediente ativo encapsulada, pois, dessa forma, é necessário misturar menor quantidade de PSL em emulsões e géis, afetando minimamente o aspecto sensorial e propriedade reológica desses veículos <sup>30</sup>.

Um dos métodos mais utilizados para fabricação de NLS, CLN e PSLs é a homogeneização de alta pressão, que pode ser quente ou fria. No processo a quente, a fase lipídica fundida contendo o ingrediente ativo é dispersa em solução de surfactante quente sob alta agitação e, na sequência, há adição da fase aquosa. Em seguida, essa pré-emulsão é passada no homogeneizador de alta pressão e resfriada a temperatura ambiente. Para o processo a frio, a fase lipídica fundida contendo o ingrediente ativo é resfriada e, uma vez solidificada, é triturada para obtenção de micropartículas para dispersão em solução surfactante fria. Essa suspensão é misturada com a fase aquosa e passada pelo homogeneizador de alta pressão <sup>9; 36</sup>.

#### 2.3.4 Nanocápsulas (NC) e microcápsulas (MC)

Nanocápsulas são constituídas de um núcleo oleoso revestido por polímeros, o que permite alta carga de armazenamento de ingredientes ativos lipofílicos no núcleo protegidos do meio fisiológico por camada polimérica. Tanto a fase lipídica quanto a polimérica podem ser de origem natural ou sintética, o importante é mediar o equilíbrio entre elas por meio das interações hidrofóbicas e não-iônicas de seus componentes. São encontrados frequentemente resultados de tamanho de partícula entre 100 e 285 nm e índice de polidispersão baixos (0,02 a 0,376) para NCs <sup>9</sup>. Para MCs o intervalo de tamanho de partícula descrito é de 1 a 50 µm, a fim de ser pequena o suficiente para penetração cutânea, mas ter tamanho suficiente para garantir uma absorção mais controlada <sup>38</sup>.

Podem ser utilizados vários métodos de fabricação para NCs como homogeneização de alta pressão e nanoprecipitação. Este último é frequentemente utilizado e consiste em uma fase orgânica (contendo solventes, óleos, polímeros e ingredientes ativos) que é incorporada a fase aquosa (água + surfactantes) sob agitação. Na sequência os solventes orgânicos são eliminados, a suspensão é concentrada sob pressão reduzida em um evaporador rotativo e armazenada à temperatura de 4°C <sup>9; 39; 40</sup>.

### 2.3.5 Partículas de silicone (PS)

No mercado cosmético, as partículas de silicone são bastante recentes e ainda há pouco material disponível. Silicones podem ser bons componentes para sistemas de entrega devido a sua biocompatibilidade, estabilidade e sensorial agradável. Entretanto, eles falharam em processos de microencapsulação por incapacidade de produção de partículas com propriedades físico-químicas uniformes; a maioria dos silicones no mercado estão na forma de óleos ou partículas polidispersas, o que prejudica a liberação controlada. A proposta é que o método de produção das partículas seja aperfeiçoado cada vez mais e a síntese de partículas adequadas para sistemas de liberação controlada seja viabilizada <sup>7</sup>.

A metodologia desenvolvida por Shields *et al.* (2018) indica que partículas de silicone são sintetizadas a partir de várias porções de monômeros de alcoxissilano e alcóxido de silício, formando duas, três ou quatro ligações de siloxano <sup>7</sup>. A reação ocorre basicamente em duas etapas: na primeira ocorre hidrólise dos monômeros e centrifugação, enquanto na segunda há condensação dos monômeros para formar partículas de silicone em gel. Nessa segunda fase, chamada de etapa de crescimento, é quando o ativo é incorporado à partícula, à medida que os monômeros vão se polimerizando <sup>7</sup>.

### 2.3.6 Nanopartículas poliméricas (NP)

As nanopartículas poliméricas começaram a ser introduzidas no mercado cosmético logo depois das nanocápsulas, tendo em vista que polímeros podem aumentar a permeação e a tolerabilidade cutânea, além de serem biocompatíveis e biodegradáveis em alguns casos <sup>41; 42</sup>. As NPs são caracterizadas por polímeros normalmente de caráter anfifílico, que aprisionam o ingrediente ativo na sua estrutura, sendo a parte interna hidrofóbica e eficiente em armazenar ativos lipossolúveis <sup>43</sup>. Por essa razão as NPs são chamadas também de “micelas de copolímero em bloco”, já que possuem a estrutura núcleo-casca similar das micelas, em que a parte hidrofóbica é cercada por copolímeros hidrofílicos solvatados de água <sup>42</sup>.

Assim como as micelas clássicas, as NPs vão incorporar ingredientes ativos lipossolúveis e transferi-los para a pele, porém, sem a necessidade de surfactantes

em sua composição. Tendo em vista que surfactantes são conhecidos por causar desorganização no estrato córneo, retirando lipídeos essenciais dessa camada por meio de sua propriedade detergente, NPs podem ser alternativas que viabilizem a penetração cutânea do ativo com menor irritação dérmica <sup>42</sup>.

Uma metodologia versátil e frequentemente empregada para obtenção de NPs é a emulsificação com evaporação/ extração de solvente. Ela consiste em uma mistura de polímero, ativo e solvente que é adicionada a água sob alta agitação. As NPs formadas são isoladas por centrifugação e posteriormente liofilizadas <sup>42; 44; 45</sup>.

### 2.3.7 Lipossomas (LS), niossomas (NS), etossomas (ES) e transferossomas (TS)

Lipossomas são vesículas esféricas formadas por uma bicamada lipídica e um núcleo aquoso. Essa bicamada é constituída normalmente de fosfolipídios e colesterol e é onde ativos lipossolúveis permanecem. A natureza dos lipídeos que compõem o LS determina as suas propriedades: fosfolipídios saturados formam LSs com menor permeabilidade e maior estabilidade que fosfolipídios insaturados, por exemplo <sup>10; 46</sup>. Vesículas constituídas por surfactantes não-iônicos com, na maioria dos casos, colesterol, são chamadas de niossomas. Como surfactantes não-iônicos não possuem carga em suas cabeças polares, são opções melhores para evitar irritações cutâneas em sistemas de aplicação tópica <sup>31</sup>.

LSs e NSs possuem boa compatibilidade com a pele e conseguem encapsular grande variedade de ativos, porém, apesar de serem sistemas mais fluidos que nanopartículas ou nanocarreadores lipídicos, ainda possuem certa rigidez. Essa é uma das principais razões pela qual estudos demonstram que há dificuldades de penetração cutânea em camadas mais profundas para LSs e NSs, fazendo com que eles se acumulem no estrato córneo <sup>10; 46</sup>.

Com o objetivo de contornar essa desvantagem de LSs e NSs, foram desenvolvidos sistemas vesiculares mais elásticos como transferossomas e etossomas. TSs são vesículas ultra-deformáveis compostas por fosfolipídios e ativadores de borda, normalmente surfactantes de cadeia única, que juntos conferem a capacidade do TS de se “espremer” através dos canais intercelulares e depois retornar ao seu estado inicial. Seguindo esse mesmo mecanismo de deformação há os ESs, que possuem altas concentrações de etanol (entre 20 a 45%) atuando como ativadores de borda. A presença de etanol confere carga

negativa às vesículas e diminui seu tamanho. Dessa forma, há uma fluidificação nos lipídeos do sistema de entrega e nos presentes da pele, fazendo com que ocorra maior penetração cutânea do ES <sup>10; 32</sup>.

## 2.4 REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisão sistemática é uma metodologia que visa sintetizar de forma abrangente e imparcial o maior número possível de evidências para responder a uma pergunta de pesquisa. Ela deve ser conduzida de forma estruturada, seguindo etapas pré-determinadas para minimizar o risco de erro e viés durante sua execução e poder orientar corretamente o processo de tomada de decisão <sup>47; 48</sup>.

Antes de iniciar propriamente a revisão, é importante desenvolver um protocolo de revisão, definindo os objetivos e métodos da pesquisa, e registrá-lo em plataforma adequada, como PROSPERO e *Cochrane Database*. O protocolo é um documento público que traz maior transparência de como o pesquisador irá responder à pergunta de pesquisa. Na sequência, é realizada a revisão, seguindo as etapas descritas em manuais como o do Instituto Joanna Briggs <sup>48</sup>, e reportando as informações de forma padronizada, como pode ser consultado no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) <sup>49</sup>. A revisão sistemática segue as seguintes etapas: formulação da pergunta de revisão, definição dos critérios de inclusão e exclusão, elaboração da estratégia de busca, busca nas bases de dados, seleção dos estudos, extração de dados, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, análise dos dados e interpretação dos resultados <sup>47; 48</sup>.

A meta-análise se restringe ao processo de síntese estatística de dois ou mais estudos independentes sobre uma mesma questão de pesquisa. Ela permite evidenciar um efeito que, individualmente, não seria possível estabelecer conclusões devido ao baixo poder analítico (amostra reduzida). A revisão sistemática pode ou não ser acompanhada de meta-análise, dependendo dos dados obtidos na fase de extração <sup>47; 50</sup>.

## MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do Instituto Joanna Briggs <sup>48</sup> e reportada de acordo com o PRISMA <sup>49</sup>. Foram realizadas as adaptações necessárias na metodologia considerando que as recomendações mencionadas são voltadas para a área clínica.

### 2.5 PERGUNTA DE PESQUISA E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pergunta de pesquisa que orientou a presente revisão sistemática foi “Como se caracterizam, sob os aspectos de segurança, eficácia e estabilidade, os sistemas de entrega contendo retinol ou palmitato de retinol para aplicação tópica em produtos cosméticos?”. As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science utilizando os descritores “Retinoid\*”, “Delivery System” e “Skin”, bem como seus sinônimos, combinados com os operadores Booleanos AND e OR. As estratégias de buscas completas constam em APÊNDICE 1. Foram incluídos estudos publicados até 28 de março de 2023 e foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos. O protocolo de estudo está registrado na plataforma PROSPERO pelo número CRD42022375082.

### 2.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos estudos que apresentaram resultados relacionados a estabilidade, eficácia e segurança de retinol e palmitato de retinol em diferentes sistemas de entrega. Estudos publicados em caracteres não romanos, na forma de anais de conferências, resumos e estudos secundários foram excluídos.

### 2.7 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Após as buscas nas bases de dados, os artigos foram armazenados no EndNote® X9 e as duplicatas foram removidas. Na sequência, foi realizada seleção dos estudos em duas etapas (triagem e elegibilidade), por dois revisores independentes, com uma reunião de consenso ao final de cada uma, utilizando planilha do Microsoft Excel®. Na primeira etapa houve a leitura de títulos e resumos,

mantendo para a próxima etapa artigos que atendessem os critérios de elegibilidade e, em caso de dúvida, o artigo também era incluído. Na segunda etapa, os artigos incluídos na triagem foram lidos na íntegra e, após consenso final, foram selecionados aqueles para seguir para fase de extração de dados. Os estudos excluídos na etapa de elegibilidade podem ser consultados no APÊNDICE 2.

## 2.8 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos incluídos na revisão foram extraídos em planilha do Microsoft Excel® e abrangem as seguintes informações: características dos estudos incluídos (autor, ano de publicação, tipo de retinoide utilizado, concentração de retinoide e tipo de sistema de entrega utilizado), dados de estudos de estabilidade (potencial zeta, tamanho de partícula, índice de polidispersão e eficiência de encapsulamento do ativo), dados de estudos de eficácia (teste de permeação cutânea, testes *in vitro*, testes *in vivo*) e dados de estudos de segurança (teste de irritação cutânea, testes *in vitro*, testes *in vivo*). A extração de dados foi executada por dois revisores independentes, sendo os dados extraídos comparados em reunião de consenso. A planilha completa com os dados extraídos pode ser consultada no APÊNDICE 3. Por ser uma metodologia adaptada a um tema fora da área clínica, não foi possível realizar a análise de qualidade dos estudos.

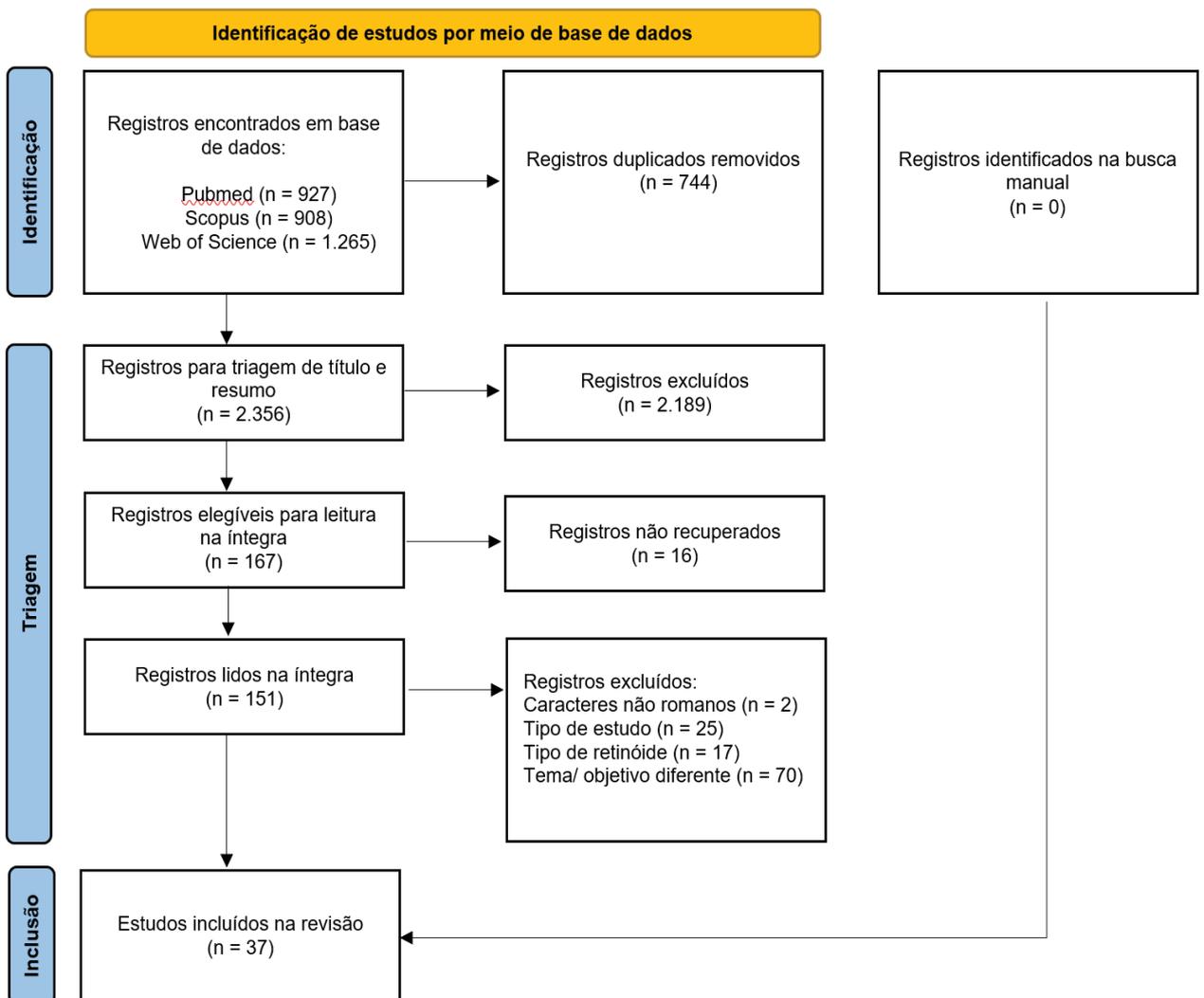
## 2.9 SÍNTESE DOS DADOS

Os resultados foram reportados de forma descritiva por meio de gráficos e tabelas e discutidos, na sequência, sob os aspectos de estabilidade, eficácia e segurança. Em virtude da alta variabilidade dos dados não foi possível conduzir análise estatística.

### 3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados Pubmed, Scopus e Web of Science encontrou 3.100 artigos no total, dos quais foram removidos 744 por serem duplicatas. Para a etapa de triagem de títulos e resumos, 2.356 estudos foram avaliados e, entre eles, 167 foram selecionados para a leitura na íntegra (APÊNDICE 3). Ao final dessa etapa, foram incluídos na revisão sistemática 37 estudos. Nenhum estudo foi recuperado pela busca manual. A FIGURA 6 apresenta o fluxograma das etapas da revisão.

FIGURA 6 – FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA



FONTE: A autora (2023).

### 3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O QUADRO 1 relaciona os parâmetros de número de estudos, sistema de entrega e tipo de retinoide utilizado ao longo dos anos. Dentre os 37 estudos incluídos publicados entre 1992 e 2021, 23 utilizaram palmitato de retinol (PR) como ativo e 14 utilizaram retinol (ROL). Os 37 estudos foram publicados entre 16 países (FIGURA 7), sendo que Coreia do Sul possui a maior quantidade (n=7), seguido de Itália (n=6), Espanha (n=4), França e Brasil (n=3 cada), e Alemanha e Portugal (n=2). Irã, Arábia Saudita, Canadá, Estados Unidos, Uruguai, Turquia, Austrália, Egito e Índia possuem uma publicação cada.

No geral foram reportados 12 sistemas de entrega, sendo que o que apareceu com maior frequência nos estudos incluídos foi nanopartícula lipídica sólida (NLS) (n=10)<sup>36; 37; 51; 52; 53; 54; 55; 56; 57; 58</sup>, seguido de nanocápsula (NC) (n=7)<sup>39; 41; 58; 59; 60; 61; 62</sup>, microcápsula (MC) (n=5)<sup>38; 40; 58; 60; 63</sup>, nanopartícula polimérica (NP) (n=4)<sup>42; 43; 44; 45</sup>, carreador lipídico nanoestruturado (CLN) (n=4)<sup>51; 64; 65; 66</sup>, e lipossoma (LS) (n=3)<sup>36; 46; 58</sup>, nanoemulsão (NE) (n=3)<sup>26; 34; 36</sup> e emulsão *pickering* (EP) (n=3)<sup>28; 29; 35</sup>. Por fim, estão etossoma (ES)<sup>67</sup>, nanopartícula de silicone (PS)<sup>7</sup>, partícula com *smart lipids* (PSL)<sup>30</sup> e transferossoma (TS)<sup>10</sup> presentes em um estudo cada. Esses últimos quatro sistemas de entrega concentram suas publicações a partir de 2017.

O dado de concentração de retinoide foi reportado de forma não padronizada entre os estudos. A maioria (22 estudos) reportou na forma de percentual, porém, alguns indicaram a concentração de retinoide contida no sistema de entrega apenas, enquanto outros apresentaram a concentração de retinoide final (com o sistema de entrega contendo o ativo aplicado em um gel ou emulsão). Os dados de concentração de retinoide serão apresentados nas seções seguintes (estabilidade, eficácia e segurança).

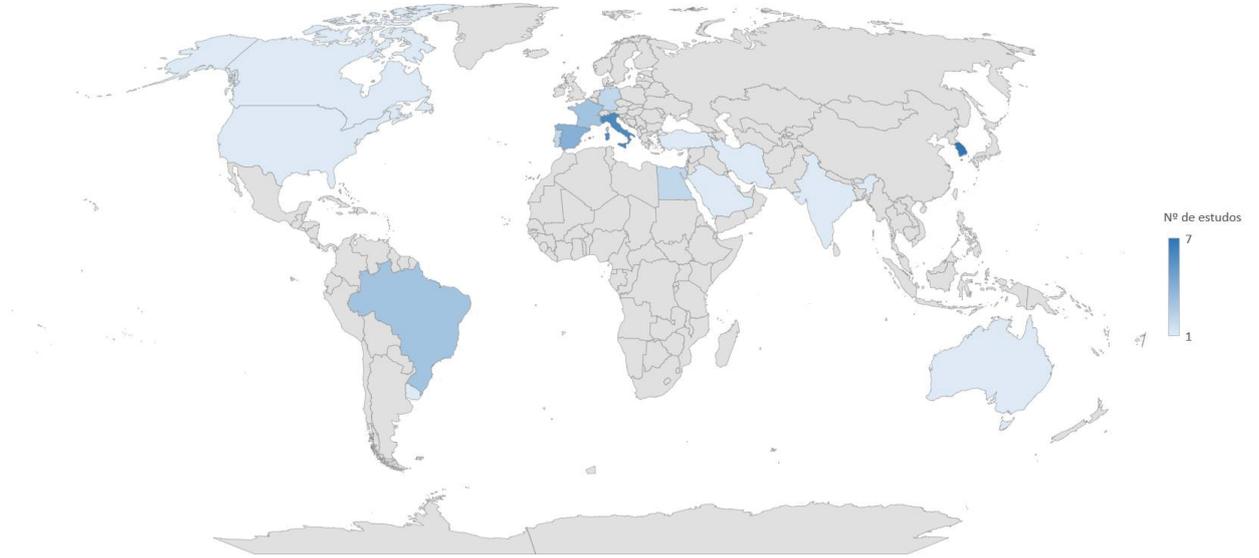
QUADRO 1 – DISTRIBUIÇÃO DE ESTUDOS ABORDANDO SISTEMAS DE ENTREGA PARA RETINOL E PALMITATO DE RETINOL POR ANO DE PUBLICAÇÃO

	1992	1999	2002	2003	2004	2005	2006	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2017	2018	2019	2020	2021
Carreador lipídico nanoestruturado (CLIN)																		PR	PR	ROL
Carreador lipídico nanoestruturado (CLIN) e Nanopartícula de lipídeos sólidos (NLS)																		PR		
Emulsão <i>pickering</i> (EP)									ROL	ROL						ROL				
Ethossoma (ES)																				PR
Lipossoma (LS)								ROL												
Lipossoma (LS), Microcápsula (MC) e Nanocápsula (NC)					PR															
Microcápsula (MC)		PR																		
Microcápsula (MC) e Nanocápsula (NC)								ROL												
Nanocápsula (NC)			ROL	PR						PR										
Nanoemulsão (NE)																				
Nanopartícula de lipídeos sólidos (NLS), Lipossoma (LS) e Nanoemulsão (NE)										PR										
Nanopartícula de lipídeos sólidos (NLS)																				
Nanopartícula de lipídeos sólidos (NLS)																				
Nanopartícula de silicone (PS)																				
Nanopartícula polimérica (NP)																				
Partícula com <i>smart lipids</i> (PSL)																				
Transferossoma (TS)																				
<b>Número total de estudos</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>						

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: PR – palmitato de retinol; ROL – retinol.

FIGURA 7 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS POR PAÍSES DE PUBLICAÇÃO



FONTE: A autora (2023).

### 3.2 ASPECTOS DE ESTABILIDADE

Os parâmetros de estabilidade foram relacionados com os resultados obtidos para os testes de potencial zeta, tamanho de partícula, índice de polidispersão e eficiência de encapsulamento. Todos os 37 estudos incluídos apresentaram pelo menos um resultado para os parâmetros definidos (TABELA 1). Tamanho de partícula foi o dado mais reportado, uma vez que todos os estudos trouxeram essa informação, enquanto 22<sup>10; 26; 30; 35; 36; 37; 39; 41; 43; 44; 51; 52; 53; 55; 56; 58; 59; 62; 64; 65; 66; 67</sup> possuíam dados de potencial zeta, 20<sup>10; 26; 30; 35; 36; 37; 39; 42; 43; 51; 52; 53; 55; 56; 58; 59; 64; 65; 66; 67</sup> de índice de polidispersão e 22<sup>7; 10; 26; 36; 37; 38; 39; 40; 41; 44; 45; 51; 52; 53; 54; 56; 59; 60; 63; 64; 65; 67</sup> de eficiência de encapsulamento.

Para os quatro parâmetros relacionados à estabilidade houve uma padronização no reporte de informações, o que permitiu uma comparação entre estudos. Esses parâmetros são descritos nas mesmas unidades e todos os estudos realizaram pelo menos uma medida. Para alguns artigos houve mais de um resultado reportado por parâmetro, pois foi realizado o experimento com mais de um sistema de entrega ou com diferentes formulações de um mesmo sistema de entrega.

Medidas de potencial zeta e tamanho de partícula foram reportadas como parâmetros de estabilidade a longo prazo para oito estudos<sup>10; 26; 30; 41; 46; 56; 62; 67</sup>. Nos demais, essas medidas foram realizadas de forma pontual, logo no início da produção do sistema de entrega contendo ativo, como parâmetros de *screening* de estabilidade ou comparativo entre formulações de sistemas de entrega.

Em relação aos valores de potencial zeta, os sistemas CLN<sup>51; 64; 65; 66</sup>, EP<sup>35</sup>, ES<sup>67</sup>, NC<sup>62</sup>, NLS<sup>36; 51; 53; 55; 58</sup>, NP<sup>44</sup> e LS<sup>36</sup> podem ser considerados eletrostaticamente estáveis, com resultados absolutos acima de 30 mV. Valores inferiores a 30 mV foram observados para os sistemas NC<sup>39; 41; 59</sup>, NE<sup>26</sup>, NLS<sup>37; 52; 56</sup>, NP<sup>43</sup>, PSL<sup>30</sup> e TS<sup>10</sup>, indicando menor estabilidade eletrostática. A maioria dos sistemas de entrega obteve valores inferiores a 1.000 nm para tamanho de partícula, sendo que, dentre esses, grande parte está na faixa de 50 a 350 nm. Tamanhos de partícula entre 38 e 50  $\mu\text{m}$  podem ser observados para MC<sup>37; 39</sup>, com exceção dos resultados encontrados por Ro *et al.* (2015) e Torrado *et al.* (1992) que ultrapassam o limite máximo de 50  $\mu\text{m}$  considerado para MC. Resultados entre 2.000 e 3.000  $\mu\text{m}$  podem ser observados para o sistema EP<sup>28; 29</sup>. Para os estudos que apresentaram

resultados de índice de polidispersão, exceto pelo sistema NLS de Alzahabi *et al.* (2018), todos ficaram abaixo de 0,7, sendo considerados com boa distribuição de tamanho de partícula e baixo risco para agregação. Para o quarto parâmetro, eficiência de encapsulamento, apenas os sistemas NLS <sup>37; 51</sup>, MC <sup>62; 59</sup>, NC <sup>41; 60; 63</sup>, LS <sup>36</sup> e NP <sup>44</sup> apresentaram resultados abaixo de 75%, demonstrando menor capacidade de armazenar o ingrediente ativo.

Na presente revisão sistemática, os sistemas de entrega CLN <sup>51; 64; 65; 66</sup>, EP <sup>35</sup>, ES <sup>67</sup>, NLS <sup>36; 53; 55; 58</sup> e NP <sup>44</sup> apresentaram os melhores resultados envolvendo os quatro parâmetros de estabilidade.

TABELA 1 – PARÂMETROS RELACIONADOS À ESTABILIDADE DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES

Autor	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Potencial zeta (mV)	Tamanho de partícula (nm)	Índice de polidispersão	Eficácia de encapsulamento (%)
Alzahabi et al	CLN e NLS	PR	0,05%	CLN1 = -22,900±0,080	CLN1 = 221,600±7,800	CLN1 = 0,270±0,036	CLN1 = 78,700
				CLN2 = -32,900±0,250	CLN2 = 236,600±2,000	CLN2 = 0,250±0,084	CLN2 = 95,100
				CLN3 = -30,700±0,590	CLN3 = 244,300±0,497	CLN3 = 0,280±0,120	CLN3 = 83,300
				CLN4 = -18,200±0,490	CLN4 = 215,200±4,300	CLN4 = 0,200±0,042	CLN4 = 93,900
Jun et al	CLN	ROL	0,075%, 0,1% e 0,3%	NLS = -39,300±0,800	NLS = 356,000±14,400	NLS = 0,920±1,300	NLS = 65,600
Pinto et al	CLN	PR	0,015%	-53,100±3,240	158,400	0,270	---
Pinto et al	CLN	PR	0,015%	-47,800±1,000	186,000±5,000	0,297	85,500±3,000
Pinto et al	CLN	PR	0,015%	-48,000±1,400	162,000±1,000	0,187±0,016	84,400±3,000
Eskandar et al	EP	ROL	0,0005%	EP1 = -49,900±1,900	EP1 = 171,400±2,600	EP1 = 0,080±0,010	---
				EP2 = -52,000±1,600	EP2 = 166,500±2,100	EP2 = 0,130±0,020	
				EP3 = 35,600±1,600	EP3 = 248,000±5,400	EP3 = 0,320±0,030	
				EP4 = 32,000±3,900	EP4 = 261,600±6,900	EP4 = 0,390±0,010	
Frelchowska et al	EP	ROL	0,001%	---	EP = 3000,000±1,000	---	---
				EC = 3000,000±1,000	EC = 2700,000	---	
Laredj-Bourezg et al	EP	ROL	0,005%	---	EP 1 = 2700,000	---	---
				EP 2 = 3000,000	---	---	
				EP 3 = 2000,000	---	---	
				EP 4 = 3000,000	---	---	
Salem et al	ES	PR	Ethossoma: 3 mg Hidrogel ethossomal PR otimizado: 0,05%	-62,100±2,850	195,800±5,450	0,370	92,630±4,330
Cariotti et al	LS, MC e NC	PR	Solução oleosa PR = 0,2% Gel e emulsão LS PR 1 = 0,2% Gel e emulsão LS PR 2 = 0,06% Gel e emulsão MC PR = 0,06% Gel e emulsão NC PR = 0,2%	---	Gel e emulsão LS PR 1 = 8000,000	---	---
				---	Gel e emulsão LS PR 2 = 600,000	---	---
				---	Gel e emulsão MC PR = 9000,000	---	---
				---	Gel e emulsão NC PR = 700,000	---	---
				---	97,500±36,500	---	---
				---	<40000,000	---	>90,000
Lee et al	MC	ROL	0,015% (testes de estabilidade) e 0,025% (teste de permeação)	---	MC 1 = 49100,000	---	MC 1 = 86,000
				---	MC 2 = 38600,000	---	MC 2 = 100,000
Ro et al	MC e NC	PR	0,01%	---	MC = 593,450,000±23,990	---	MC 2 = 46,200±2,770
Torrado et al	MC	PR	10 mg/g	---	NC = 530,000±0,060	---	NC = 33,100±1,310
Efrico et al	NC	PR	21 microlitros de PR 0,48g/ml	-26,600	222100,000±25,200	---	15,700±0,800
				Aprox. -57,000	167,000±44,000	---	0,250
Kim	NC	ROL	0,05%	---	256,000±0,169	---	---
Luppi et al	NC	PR	0,5; 1,0; 1,5; 2,0 e 2,5 mg/ml	---	NC PR 0,5% = 129,700±4,200	---	---
				---	NC PR 1,0% = 150,700±2,300	---	---
				---	NC PR 1,5% = 166,600±3,500	---	---
				---	NC PR 2,0% = 201,400±4,300	---	---
Sparemberger Teixeira et al	NC	PR	0,0012g 150 mg	-15,000±1,400	215,000±10,000	0,150±0,080	99,400±2,700
				-14,900±5,000	215,000	0,100	99,800±0,020
Alghatani et al	NE	PR	30 mg/ ml	NE1 = -19,030±0,300	NE1 = 71,950±1,460	NE1 = 0,606±0,005	NE1 = 97,840±0,520
				NE2 = -19,460±0,400	NE2 = 45,240±1,790	NE2 = 0,188±0,015	NE2 = 96,080±0,310
				NE3 = -20,060±0,450	NE3 = 19,040±0,170	NE3 = 0,120±0,005	NE3 = 98,510±0,180
				NE4 = -20,360±0,490	NE4 = 16,710±0,070	NE4 = 0,015±0,001	NE4 = 98,880±0,030

TABELA 1 (CONTINUAÇÃO) – PARÂMETROS RELACIONADOS À ESTABILIDADE DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES

Autor	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Potencial zeta (mV)	Tamanho de partícula (nm)	Índice de polidispersão	Eficácia de encapsulamento (%)
Gianeti et al	NE	PR	5000 UI	---	EC = aprox. 170,000 NE = aprox. 140,000	---	---
Argimón et al	NLS	PR	0,005%	-17,700±1,900	média 40,000	0,459±0,042	90,700±1,400
Boskabadi et al	NLS	ROL	0,50%	-3,160±0,440	275,000±29,860	0,321±0,015	61,300±6,700
Clares et al	NLS, LS e NE	PR	0,01%	NLS = -55,260±1,270 LS = -42,200±1,380 NE = ---	NLS = 271,500±2,400 LS = 176,530±1,670 NE = 14,420±1,100	NLS = 0,475 LS = 0,281 NE = 0,680	NLS = 94,590±3,410 LS = 68,020±2,250 NE = 98,730±2,560
Cerreto et al	NLS	PR	55 mg	NLS 1 = -29,600±0,500 NLS 2 = -31,900±1,400	NLS 1 = 123,800±2,100 NLS 2 = 211,800±3,500	NLS 1 = 0,252±0,021 NLS 2 = 0,145±0,015	---
Carrafa et al	NLS	PR	0,05g	-21,903±0,253	171,000±4,430	0,241	>98,000
Carloti et al	NLS	PR	NLS aplicados em emulsão = 0,1%	Emulsão 1 NLS = - 50,000±2,000 Emulsão 2 NLS = - 56,000±2,000 Emulsão 3 NLS = - 40,000±2,000	Emulsão 1 NLS = 700,000 Emulsão 2 NLS = 620,000 Emulsão 3 NLS = 480,000	Emulsão 1 NLS = 0,340 Emulsão 2 NLS = 0,219 Emulsão 3 NLS = 0,088	---
Jeon et al	NLS	PR	Não especificado	aprox. -135,000	aprox. 35,000	aprox. 0,235	99,100
Jung et al	NLS	ROL	0,002%	---	NLS 1 = 172,470 NLS 2 = 205,250	---	NLS 1 = 98,780 NLS 2 = 99,820
Pople	NLS	PR	NLS aplicados em gel = 0,25%	---	Entre 100,000 e 500,000	---	---
Bossio et al	NP	PR	PR = 10mg em 10ml etanol.	28,900±0,300	328,000±3,000	0,304±0,020	---
Eike et al	NP	PR	NP PR em suspensão a 0,1 mg/ml	---	6100,000±2,400	---	8,500±0,200
Goudon et al	NP	ROL	500 mg	65,400	317,000	---	78,000
Laredj-Bourezg et al	NP	ROL	0,005%	---	NP 1 = 66,000 NP 2 = 65,000	NP 1 = 0,150 NP 2 = 0,300	---
Ding et al	PSL	ROL	5, 15 e 20%	PSL 5% = -17,900±1,300 PSL 15% = -15,400±1,100 PSL 20% = -16,100±1,200	PSL 5% = aprox. 150,000 PSL 15% = aprox. 150,000 PSL 20% = aprox. 200,000	PSL 5% = aprox. 0,120 PSL 15% = aprox. 0,110 PSL 20% = aprox. 0,150	---
Shields et al	PS	ROL	PS = 2 - 5%	---	1000,000	---	86,200±12,200
Pena-Rodríguez et al	TS	PR	Fórmula com PS = 0,2 e 0,5% Transferrossoma = 1,1% Transferrossoma em emulsão = 0,55%	-9,480±1,500	300,500±10,900	0,471±0,020	100,000

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: CLN - Carreador lipídico nanoestruturado; EP - Emulsão *pickering*; ES - Ectossoma; LS - Lipossoma; MC - Microcápsula; NC - Nanocápsula; NE - Nanoemulsão; NLS - Nanopartícula lipídica sólida; PS - Nanopartícula de silicone; NP - Nanopartícula polimérica; PSL - Partícula com *smart lipids*; TS - Transferrossoma; PR - palmitato de retinol; ROL - retinol; % - percentual; mg - miligrama; ml - mililitro; g - grama; UI - unidade internacional; mV - milivolt; nm - nanômetro.

### 3.3 ASPECTOS DE EFICÁCIA

Em termos de eficácia, o principal parâmetro considerado foi o teste de permeação cutânea por meio do método de difusão em células de Franz. Dentre os 37 estudos incluídos, 25<sup>7; 10; 26; 28; 29; 34; 35; 36; 37; 38; 39; 42; 45; 46; 51; 53; 57; 58; 59; 60; 61; 62; 64; 66; 67</sup> apresentaram resultados para permeação cutânea, conforme TABELA 2. Variações na origem da membrana utilizada no teste (animal, humana e sintética) e no tempo em que a medida foi realizada, o que prejudicaram a comparação de resultados entre estudos. Além disso, seis estudos<sup>35; 39; 45; 51; 53; 64; 65</sup> trouxeram somente o valor encontrado para a amostra investigada, sem incluir comparadores nas análises.

Estudos envolvendo EP<sup>28; 29</sup>, ES<sup>67</sup>, LS<sup>36; 46</sup>, MC<sup>38</sup>, NC<sup>61; 62</sup>, NE<sup>26</sup>, NLS<sup>37; 57</sup>, CLN<sup>66</sup>, NP<sup>42</sup> e TS<sup>10</sup> apresentaram resultados positivos para permeação cutânea, de modo que obtiveram valores superiores de concentração de retinoide retida na pele quando comparado ao respectivo padrão. Outros estudos envolvendo sistemas de entrega como LS<sup>58</sup>, MC<sup>58; 60</sup>, NC<sup>58; 59; 60</sup>, NE<sup>34</sup> e PS<sup>7</sup> demonstraram a permeação do ativo na pele, entretanto, a concentração retida de retinoide na pele foi inferior comparada ao respectivo padrão.

TABELA 2 - PARÂMETROS RELACIONADOS À EFICÁCIA DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES

Autor	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Teste de permeação cutânea (Difusão células de Franz)
Alzahabi et al	CLN e NLS	PR	0,05%	Tipo de membrana utilizada: pele de rato (T24h) Valor acumulado de ROL permeado através da pele: CLN1 = 285,4 µg/cm <sup>2</sup> CLN3 = 116,0 µg/cm <sup>2</sup>
Jun et al	CLN	ROL	0,075%, 0,1% e 0,3%	Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T16h) CLN 0,075% = 2,5 µg/cm <sup>2</sup> total CLN 0,1% = 2,9 µg/cm <sup>2</sup> total CLN 0,3% = 6,9 µg/cm <sup>2</sup> total ROL puro 0,1% = 1,2 µg/cm <sup>2</sup> total ROL puro 0,3% = 2,7 µg/cm <sup>2</sup> total
Pinto et al	CLN	PR	0,015%	Tipo de membrana utilizada: pele humana reconstruída in vitro (T24h) Valor acumulado de PR permeado através da pele: 270,5 µg/cm <sup>2</sup>
Eskandar et al	EP	ROL	0,0005%	Tipo de membrana utilizada: sintética (T72h) ROL permeado e acumulado na pele : EP1 = 8,0±1,7 µg/cm <sup>2</sup> EP2 = 3,7±0,4 µg/cm <sup>2</sup> EP3 = 7,2±1,5 µg/cm <sup>2</sup> EP4 = 7,4±1,2 µg/cm <sup>2</sup>
Frelichowska et al	EP	ROL	0,001%	Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T24h) ROL transportado e acumulado nas camadas cutâneas: Estrato córneo: EP = 176±23 ng/cm <sup>2</sup> EC = 30±10 ng/cm <sup>2</sup> solução ROL = 45±24 ng/cm <sup>2</sup> Epiderme: EP = 103±29 ng/cm <sup>2</sup> EC = 170±30 ng/cm <sup>2</sup> solução ROL = 12±3 ng/cm <sup>2</sup> Derme: EP = 37±4 ng/cm <sup>2</sup> EC = 110±27 ng/cm <sup>2</sup> solução ROL = 7±3 ng/cm <sup>2</sup>
Laredj-Bourezg et al	EP	ROL	0,005%	Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T24h) % de ROL acumulado nas camadas cutâneas: EP 1 = 0,95 µg/cm <sup>2</sup> EP 2 = 1,1 µg/cm <sup>2</sup> EP 3 = 1,38 µg/cm <sup>2</sup> EP 4 = 0,8 µg/cm <sup>2</sup> EC = 0,62 µg/cm <sup>2</sup> Solução ROL = 0,60 µg/cm <sup>2</sup>
Salem et al	ES	PR	Ethossoma: 3 mg Hidrogel ethossomal PR otimizado: 0,05%	Tipo de membrana utilizada: pele de rato (T24h) Valor permeado e acumulado de PR através da pele: Hidrogel ethossomal PR otimizado = 79,47% Gel controle = 22,64%
Carlotti et al	LS, MC e NC	PR	Solução oleosa PR = 0,2% Gel e emulsão LS PR 1 = 0,2% Gel e emulsão LS PR 2 = 0,06% Gel e emulsão MC PR = 0,06% Gel e emulsão NC PR = 0,2%	Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T24h) PR acumulado na pele: Para todas as amostras = aprox. 0,015%
Oh et al	LS	ROL	2 microM	Tipo de membrana utilizada: pele humana ex vivo (T72h) ROL permeado e acumulado nas camadas da pele: ROL LS deformáveis = aprox. 75 µg/cm <sup>2</sup> ROL livre = aprox. 0 µg/cm <sup>2</sup>
Klee et al	MC	ROL	0,015% (testes de estabilidade) e 0,025% (teste de permeação)	Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T24h) ROL transportado e acumulado na pele: MC = aprox. 17% ROL livre = aprox. 10,5%

TABELA 2 (CONTINUAÇÃO) - PARÂMETROS RELACIONADOS À EFICÁCIA DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES

Autor	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Teste de permeação cutânea (Difusão células de Franz)
Ro et al	MC e NC	PR	0,01%	<p>Tipo de membrana utilizada: pele de rato (T24h)</p> <p>% de PR transportado e acumulado nas camadas cutâneas:</p> <p>Estrato córneo:            MC = aprox. 3 µg/cm<sup>2</sup>            NC = aprox. 2,5 µg/cm<sup>2</sup>            Gel de pectina-PR = aprox. 12 µg/cm<sup>2</sup></p> <p>Epiderme:            MC = aprox. 9 µg/cm<sup>2</sup>            NC = aprox. 8 µg/cm<sup>2</sup>            Gel de pectina-PR = aprox. 23 µg/cm<sup>2</sup></p> <p>Derme:            MC = aprox. 1,9 µg/cm<sup>2</sup>            NC = aprox. 0,5 µg/cm<sup>2</sup>            Gel de pectina-PR = aprox. 2 µg/cm<sup>2</sup></p>
Kim	NC	ROL	0,05%	<p>Tipo de membrana utilizada: pele de rato</p> <p>Coefficiente de permeação de PR em estrato córneo:</p> <p>ROL livre = 0,006 x 10<sup>-9</sup>/cm<sup>2</sup>            NLS = 0,013 10<sup>-9</sup>/cm<sup>2</sup></p>
Luppi et al	NC	PR	0,5; 1,0; 1,5; 2,0 e 2,5 mg/ml	<p>Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T6h)</p> <p>PR acumulado na pele:</p> <p>NC PR 0,5% = 6,1%            NC PR 1,0% = 5,2%            NC PR 1,5% = 4,5%            NC PR 2,0% = 3,1%            NC PR 2,5% = 2,8%            Solução PR livre 0,5% = 1,2%</p>
Sparemberger	NC	PR	0,0012g	<p>Tipo de membrana utilizada: pele humana ex vivo (T24h)</p> <p>Valor permeado e acumulado de ROL na pele:</p> <p>NC = aprox. 1 µg/cm<sup>2</sup>            PR puro = aprox. 7 µg/cm<sup>2</sup></p>
Teixeira et al	NC	PR	150 mg	<p>Tipo de membrana utilizada: pele humana ex vivo (T24h)</p> <p>PR acumulado nas camadas da pele:</p> <p>Estrato córneo:            NC = aprox. 3,8 µg/cm<sup>2</sup></p> <p>Epiderme + Derme:            NC = aprox. 14,5 µg/cm<sup>2</sup></p>
Algahtani et al	NE	PR	30 mg/ml	<p>Tipo de membrana utilizada: pele de rato (T24h)</p> <p>Valor acumulado de ROL permeado através da pele:</p> <p>NE4 gel = 417,30 µg/cm<sup>2</sup>            PR livre gel = 219,33 µg/cm<sup>2</sup>            PR livre creme = 184,11 µg/cm<sup>2</sup></p>
Gianeti et al	NE	PR	5000 UI	<p>Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T6h)</p> <p>PR transportado e acumulado nas camadas cutâneas:</p> <p>Estrato córneo:            EC = 77,11±14,68 µg/cm<sup>2</sup>            NE = 35,15±9,61 µg/cm<sup>2</sup></p> <p>Epiderme:            EC = 47,02±11,79 µg/cm<sup>2</sup>            NE = 37,68±6,09 µg/cm<sup>2</sup></p>
Boskabadi et al	NLS	ROL	0,50%	<p>Tipo de membrana utilizada: pele de rato (T24h)</p> <p>Valor de ROL permeado através da pele:            ROL-NLS gel = 35 µg/cm<sup>2</sup>            ROL livre gel = 50 µg/cm<sup>2</sup></p> <p>Valor acumulado de ROL na pele:            ROL-NLS gel = 58 µg/cm<sup>2</sup>            ROL livre gel = 38 µg/cm<sup>2</sup></p>

TABELA 2 (CONTINUAÇÃO) - PARÂMETROS RELACIONADOS À EFICÁCIA DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES

Autor	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Teste de permeação cutânea (Difusão células de Franz)
Clares et al	NLS, LS e NE	PR	0,01%	Tipo de membrana utilizada: pele humana ex vivo (T38h)  % de PR permeado através da pele íntegra: NLS = 3,64±0,28 µgs LS = 4,36±0,21 µgs NE = 6,67±1,58 µgs  % de PR retido na pele: NLS = 0,06±0,04 µg/cm <sup>2</sup> LS = 2,08±0,78 µg/cm <sup>2</sup> NE = 0,41±0,08 µg/cm <sup>2</sup>
Jeon et al	NLS	PR	Não especificado	Tipo de membrana utilizada: pele de rato (T12h)  % de PR transportado e acumulado nas camadas cutâneas:  Epiderme: aprox. 0,95 µg/cm <sup>2</sup>  Derme: aprox. 0,12 µg/cm <sup>2</sup>
Pople	NLS	PR	NLS aplicados em gel = 0,25%	Tipo de membrana utilizada: pele humana ex vivo (T24h)  PR permeado e acumulado na pele:  PR NLS gel = aprox. 190 µg/cm <sup>2</sup> PR gel = aprox. 90 µg/cm <sup>2</sup>  PR permaneceu no compartimento do receptor: PR NLS gel = aprox. 10 µg/cm <sup>2</sup> PR gel = aprox. 80 µg/cm <sup>2</sup>  PR permaneceu na pele (sem absorção): PR NLS gel = aprox. 470 µg/cm <sup>2</sup> PR gel = aprox. 510 µg/cm <sup>2</sup>
Eke et al	NP	PR	0,5mg	Tipo de membrana utilizada: pele humana ex vivo (T24h)  % acumulado de PR permeado através da pele íntegra: 1,2%
Laredj-Bourezg et al	NP	ROL	0,005%	Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T24h)  % de ROL que acumulado nas camadas cutâneas: NP 1 = 6,5 µg/cm <sup>2</sup> NP 2 = 37 µg/cm <sup>2</sup> Solução polissorbato 80 ROL = 3,6 µg/cm <sup>2</sup> Solução oleosa ROL = 0,6 µg/cm <sup>2</sup>
Shields et al	PS	ROL	PS = 2 - 5% Fórmula com PS = 0,2 e 0,5%	Tipo de membrana utilizada: sintética (T6h)  Valor de ROL permeado e acumulado na membrana: NP 0,2% = 0,41 µg/cm <sup>2</sup> PS 0,2% = 0,14 µg/cm <sup>2</sup> NP 0,5% = 0,77 µg/cm <sup>2</sup> PS 0,5% = 0,67 µg/cm <sup>2</sup>

TABELA 2 (CONTINUAÇÃO) - PARÂMETROS RELACIONADOS À EFICÁCIA DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES

Autor	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Teste de permeação cutânea (Difusão células de Franz)
Pena-Rodríguez et al	TS	PR	Transferrossoma = 1,1% Transferrossoma em emulsão = 0,55%	Tipo de membrana utilizada: pele de porco (T24h)  % de PR acumulado nas camadas cutâneas: PR transferrossomas: Não permeou = 0,29% Estrato córneo = 26,73% Epiderme = 63,25% Derme = 0,51%  PR livre: Não permeou = 69,32% Estrato córneo = 15,95% Epiderme = 2,01% Derme = 0,56%  PR transferrossomas emulsão: Não permeou = 41,81% Estrato córneo = 20,39% Epiderme = 12,35% Derme = 16,38%  PR livre emulsão: Não permeou = 49,65% Estrato córneo = 39,19% Epiderme = 1,58% Derme = 2,49%

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: CLN - Carreador lipídico nanoestruturado; EP - Emulsão *pickering*; ES – Etossoma; LS – Lipossoma; MC – Microcápsula; NC – Nanocápsula; NE – Nanoemulsão; NLS - Nanopartícula lipídica sólida; PS - Nanopartícula de silicone; NP - Nanopartícula polimérica; TS – Transferrossoma; PR – palmitato de retinol; ROL – retinol;  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  – micrograma/ centímetro quadrado;  $\text{ng}/\text{cm}^2$  – nanograma/ centímetro quadrado;  $\text{cm}^2$  - centímetro quadrado; % - percentual; T – tempo; h - horas.

### 3.4 ASPECTOS DE SEGURANÇA

Para o aspecto de segurança foi considerada a avaliação de irritação cutânea e a viabilidade celular como parâmetro. Dentre os 37 estudos incluídos, três <sup>7; 37; 57</sup> apresentaram resultados para teste de irritação cutânea e cinco <sup>37; 41; 43; 45; 64</sup> para viabilidade celular (TABELA 3). Assim como descrito em relação ao teste de permeação cutânea em eficácia, aqui as diferentes concentrações de retinoide reportadas para cada estudo também influenciaram os resultados obtidos, limitando a comparação entre estudos.

Em relação aos resultados de viabilidade celular, os sistemas CLN <sup>64</sup>, NP <sup>45; 43</sup>, NC <sup>41</sup> obtiveram resultados satisfatórios, com percentuais de células sobreviventes acima do respectivo padrão. Todos os estudos que apresentaram resultados de irritação cutânea, avaliando NLS <sup>37; 57</sup> e PS <sup>7</sup>, demonstraram ausência de irritação, com valores de *score* de irritação cutânea inferiores ao respectivo padrão.

TABELA 3 - PARÂMETROS RELACIONADOS A SEGURANÇA DOS SISTEMAS DE ENTREGA CONTENDO RETINOIDES

Autor	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Teste de irritação cutânea	Testes de viabilidade celular
Pinto et al	CLN	PR	0,015%	---	Linhagem celular: modelo RHE - T1h % de células que sobreviveram: PR CLN = 102,5% CLN sem ativo = aprox. 90% Controle positivo = aprox. 1% Controle negativo = aprox. 100% PR puro = 38,5%
Errico et al	NC	PR	21 microlitros de PR 0,48g/ml	---	Linhagem celular: HaCat (queratinócitos humanos) e BALB/ 3T3 (fibroblastos de ratos) - T24h HaCat: NC - PR 0,1mg/ml = aprox. 100% NC - PR 0,5mg/ml = aprox. 82% NC 0,1mg/ml = aprox. 100% NC 0,5mg/ml = aprox. 85% Controle positivo = aprox. 50% Controle negativo = aprox. 100% BALB/ 3T3: NC - PR 0,1mg/ml = aprox. 97% NC - PR 0,5mg/ml = aprox. 81% NC 0,1mg/ml = aprox. 97% NC 0,5mg/ml = aprox. 83% Controle positivo = aprox. 43%
Boskabadi et al	NLS	ROL	0,5%	Teste em animais: ratos (T3 dias) Score de irritação dérmica: ROL-NLS gel = 0,33 ROL livre gel = 1,5 NLS branco gel = 0,83	Linhagem celular: HFF (fibroblastos humanos) - T24h Diferença significativa em 15 µgs % de células que sobreviveram: NLS branco gel = 93% ROL-NLS gel e ROL livre gel = 87%
Pople	NLS	PR	NLS aplicados em gel = 0,25%	Teste em animais: coelhos (T24h e T72h) Score de irritação dérmica: PR NLS gel = 0	---
Bossio et al	NP	PR	PR = 10mg em 10ml etanol. NP PR em suspensão a 0,1 mg/ml	---	Linhagem celular: HFB (fibroblastos humanos) - T13h Concentração de 15,9 µgs/ml: Controle negativo = aprox. 90% Suspensão NP PR = aprox. 90%
Eke et al	NP	PR	0,5mg	---	Linhagem celular: HaCat (queratinócitos humanos) e BALB/ 3T3 (fibroblastos de ratos) - T24h HaCat: NP - PR 0,1mg/ml = aprox. 96% NP - PR 0,5mg/ml = aprox. 90% NP vazio = 100% BALB/ 3T3: NP - PR 0,1mg/ml = aprox. 99% NP - PR 0,5mg/ml = aprox. 98%
Shields et al	PS	ROL	PS = 2 - 5% Fórmula com PS = 0,2 e 0,5%	Teste em humanos (T15 dias) Score de irritação dérmica acumulado: NP 0,2% = 383 PS 0,2% = 296 NP 0,5% = 461 PS 0,5% = 405	---

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: CLN - Carreador lipídico nanoestruturado; NC – Nanocápsula; NLS - Nanopartícula lipídica sólida; PS - Nanopartícula de silicone; NP - Nanopartícula polimérica; PR – palmitato de retinol; ROL – retinol; µg/ml – micrograma/ mililitro; µgs – microgramas; % - percentual; T – tempo; h - horas.

## 4 DISCUSSÃO

Os estudos incluídos na presente revisão concentram suas publicações entre 1992 e 2021. A maioria utilizou o palmitato de retinol como ingrediente ativo e teve como sistema de entrega a nanopartícula de lipídeos sólidos (NLS). Todos os estudos trouxeram dados relacionados à estabilidade em pelo menos um teste entre potencial zeta, tamanho de partícula, índice de polidispersão e eficiência de encapsulamento. Em relação a eficácia, a maioria dos estudos trouxe resultados para teste de permeação cutânea, principal parâmetro reportado nesse segmento. Para o aspecto de segurança utilizou-se como parâmetro o teste de irritação cutânea e viabilidade celular, porém, um número bastante inferior de estudos retornou dados para análise.

As publicações de artigos relacionando retinoides e sistemas de entrega são relativamente recentes, entre 1992 e 2021. Houve um aumento no número de artigos publicados sobre o tema pontualmente em 2006 e 2008 e a partir de 2012, demonstrando crescente e contínuo interesse científico dos retinoides para o mercado cosmético. Paralelamente, é interessante observar que o lançamento mundial de produtos cosméticos contendo retinol aumentou de forma progressiva, atingindo seu ápice em 2019, com 232.434 novos produtos <sup>68</sup>, ao passo que lançamentos utilizando palmitato de retinol como ativo alcançaram seu maior número (2.185) em 2009, e enfrentam certo declínio desde então <sup>69</sup>. O número de produtos lançados com palmitato de retinol é bastante inferior àqueles com retinol, o que não está de acordo com o número de publicações encontradas para essas moléculas na presente revisão, uma vez que a maioria dos estudos recuperados abordou o palmitato de retinol. É possível que as empresas responsáveis pelo desenvolvimento e lançamento desses produtos muitas vezes não divulguem seus resultados e, dessa forma, as publicações científicas não traduzam exatamente os movimentos do mercado <sup>68; 69</sup>.

Considerando apenas moléculas de retinoides permitidas para uso cosmético, retinol e palmitato de retinol continuam sendo as mais relevantes para o mercado em número de produtos lançados <sup>68; 69</sup>. Retinol é a vitamina A em sua forma química de álcool e possui um peso molecular de 286,4 g/mol, enquanto palmitato de retinol é a forma éster do retinol e possui peso de 468,8 g/mol <sup>70</sup>. Devido ao seu peso molecular, o retinol possui maiores chances de sucesso no

encapsulamento, porém é uma molécula menos estável que o palmitato de retinol; por ser a forma de armazenamento da vitamina A no organismo, os ésteres de retinol são a forma mais estável dessa vitamina <sup>41</sup>. Há estudos envolvendo o retinaldeído, precursor do ácido retinóico, que possui uma atividade superior ao retinol e ésteres de retinol com potencial irritativo similar ao retinol <sup>71; 72</sup>, porém, por ser uma molécula mais reativa em relação ao retinol e ésteres de retinol, é um ativo mais desafiador para pesquisas e lançamento de produtos <sup>23; 72</sup>. Moléculas sintéticas derivadas de retinoides, como o propionato de retinol e retinoato de retinol, vêm sendo desenvolvidas a fim de alcançar maior estabilidade e segurança, mantendo os benefícios entregues pelos retinoides naturais <sup>2; 23; 73; 74</sup>. Entretanto, a atividade dessas moléculas derivadas é inferior ao retinol em aplicações tópicas <sup>66</sup> e, exceto pelo palmitato de retinol, ainda há poucos lançamentos e estudos publicados com essas moléculas derivadas, o que representa oportunidades em pesquisas. Devido ao menor número de publicações e lançamentos de produtos no mercado com retinaldeído e derivados de retinol, exceto palmitato de retinol, não foram incluídos estudos com essas moléculas na presente revisão sistemática.

O sistema mais reportado nos estudos incluídos na presente revisão sistemática foi a nanopartícula lipídica sólida, com publicações entre 2005 e 2021. As NLS foram desenvolvidas no início dos anos 1990 como alternativa a sistemas como nanopartículas poliméricas, lipossomas e emulsões, já que proporcionam melhor estabilidade de ativos no armazenamento, baixo custo, são biodegradáveis e possuem processo de produção acessível <sup>37; 52; 53; 54</sup>. Além disso, o tamanho reduzido e a afinidade das NLS pelo estrato córneo permitem maior penetração cutânea de ativos, aumentando sua concentração e controlando sua liberação na pele <sup>52; 56; 57</sup>. As NLS são um sistema de entrega continuamente pesquisado para encapsulamento de retinoides, mesmo com o desenvolvimento dos CLN, os quais são considerados sua evolução direta <sup>51</sup>. Esse fato pode ser devido a sua facilidade de fabricação e seu baixo custo, tornando-a uma tecnologia acessível para pesquisa e possível implementação em produtos.

Sistemas como ES, PS, PSL e TS apresentaram apenas uma publicação na presente revisão e todas a partir de 2017, demonstrando o interesse na pesquisa de novas tecnologias para aperfeiçoar a utilização dos retinoides na área cosmética.

Em relação aos parâmetros de estabilidade, há vários fatores em um sistema de entrega que influenciam resultados de potencial zeta, tamanho de

partícula, índice de polidispersão e eficiência de encapsulamento, mas em sistemas lipídicos a estrutura e concentração do ingrediente ativo, surfactantes e lipídeos, bem como sua proporção na mistura, são bastante relevantes. A mistura de surfactantes e lipídeos, assim como uma maior concentração de lipídeos, tendem a resultados mais equilibrados para esses parâmetros, dependendo do ingrediente ativo em questão<sup>51; 56; 64</sup>. Já em sistemas poliméricos, a estrutura e concentração de ingrediente ativo e as interações hidrofóbicas entre ele e o polímero são mais significativas para esses resultados<sup>43; 44</sup>. Outro aspecto relevante é a modificação da superfície da partícula por meio da alteração da sua carga, por exemplo, evitando fenômenos de degradação e agregação, e promovendo uma liberação de ingrediente ativo mais controlada e constante<sup>75</sup>.

O potencial zeta fornece dados sobre as cargas de superfície das partículas, permitindo uma previsão da estabilidade eletrostática do sistema. Partículas com alta repulsão eletrostática (valores absolutos acima de 30 mV) podem evitar a agregação, coalescência ou floculação, proporcionando um sistema mais estável<sup>36; 51; 52; 56</sup>. Além disso, como descreve Pinto *et al.* (2020), os valores de potencial zeta também determinam as condições de absorção cutânea, devido aos coeficientes de difusão ou ao tipo de via de permeação da pele<sup>64</sup>. Todavia, é importante ressaltar que um resultado favorável de potencial zeta não é o único fator determinante para a estabilidade do sistema. Esta também pode ser alcançada por meio de impedimento estérico, proporcionado por surfactantes não iônicos, por exemplo, e por isso sistemas com valores de potencial zeta baixos ainda poderiam ser estáveis<sup>37; 51</sup>.

Com relação à carga dos resultados de potencial zeta, os valores alcançados por Bossio *et al.* (2014) e Goudon *et al.* (2020) foram positivos para o sistema NP, enquanto os demais estudos obtiveram resultados negativos. Valores positivos, nesse caso, se devem à utilização de polímero anfifílico, formando NPs com superfície hidrofílica (quitosana) e núcleos hidrofóbicos<sup>43; 44</sup>. No caso dos demais sistemas, eles possuem algum componente de caráter lipídico e etanol, no caso dos etossomas, o que confere carga negativa às partículas devido as porções carboxílicas das cadeias poliméricas ou aos grupos fosfato contidos nos fosfolipídios<sup>41; 67</sup>.

Tamanho de partícula e índice de polidispersão são outras duas importantes medidas para a previsão de estabilidade. Partículas menores tendem a ser mais estáveis, uma vez que a tensão interfacial é diminuída e a área interfacial é

aumentada, diminuindo a energia livre do sistema para um nível termodinamicamente mais estável, evitando fenômenos de floculação e coalescência<sup>34; 36</sup>. Sistemas preparados com mistura de surfactantes tendem a resultar em partículas com tamanhos menores<sup>56</sup>. Além da estabilidade, o tamanho de partícula também está relacionado aos efeitos do ingrediente ativo na pele, uma vez que influencia no seu perfil de permeação cutânea<sup>64</sup>.

Associado aos valores de tamanho de partícula, é importante analisar também os resultados de índice de polidispersão. Este representa a qualidade na distribuição de tamanho de partícula no sistema e indica se há agregação de partículas<sup>37; 51</sup>. Valores até 0,7 são considerados aceitáveis; resultados acima demonstram uma variação muito grande no tamanho de partícula com tendência à agregação<sup>37</sup>.

Com relação ao tamanho de partícula, os valores observados para a maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática estão de acordo com os valores encontrados por Lee *et al.* (2012) em NLS contendo retinoato de retinol, Das *et al.* (2012) em NLS contendo tretinoína e Arayachukeat *et al.* (2010) em NP contendo acetato de retinol<sup>74; 76; 77</sup>. Para MC os valores encontrados por Ro *et al.* (2015) e Torrado *et al.* (1992) estão distantes do limite máximo de 50 µm considerado na literatura<sup>38; 60; 63</sup>. Em ambos os casos não há medida de índice de polidispersão para confirmação, mas é possível que tenha ocorrido certa agregação de partículas, visto que Torrado *et al.* (1992) declara que as partículas do estudo têm uma superfície mais áspera e tendem a se aglomerar<sup>63</sup>. Resultados intermediários, que ficam entre 2.000 e 3.000 µm, podem ser observados para o sistema EP. São valores compatíveis com esse sistema, uma vez que ele é composto por uma emulsão estabilizada por partículas sólidas, como sílica<sup>28</sup> ou polímeros<sup>29</sup>. O tamanho das partículas sólidas influencia o tamanho de partículas da emulsão, que são maiores devido a partículas sólidas maiores<sup>28</sup>. Em relação aos resultados de índice de polidispersão, apenas o sistema NLS de Alzahabi *et al.* (2018) obteve valor acima de 0,7. O autor indica que o valor de 0,92 se deva principalmente a falta de um lipídio líquido na composição do sistema, pois os CLNs do mesmo estudo, utilizando mesmo surfactante e lipídeo sólido, obtiveram resultados baixos de índice de polidispersão<sup>51</sup>.

Como quarto parâmetro analisado para estabilidade está a eficiência de encapsulamento. Essa medida traduz a quantidade de ingrediente ativo que foi de

fato encapsulado pelo sistema de entrega. Dessa forma, por meio dela é possível avaliar a eficácia de novas tecnologias para armazenamento da molécula ativa, bem como melhorar a estabilidade do sistema evitando que o ingrediente ativo fique exposto ao meio aquoso e se degrade mais facilmente <sup>7; 51</sup>. Por isso, quanto maior o percentual, mais efetivo o processo de encapsulamento e maior proteção para o ingrediente ativo.

Foram observados alguns resultados de eficiência de encapsulamento mais baixos para NLS <sup>37; 51</sup>, principalmente em relação aos CLNs. Esses valores podem estar relacionados à falta de lipídio líquido e mistura lipídica nas NLS, o que diminui a solubilidade do retinoide na fase e o espaço para ele se acomodar na estrutura, conseqüentemente, prejudicando seu encapsulamento <sup>51; 52; 54; 64</sup>. Das *et al.* (2012) observaram resultados inferiores de eficiência de encapsulamento para NLS à medida que houve aumento na concentração de tretinoína encapsulada <sup>76</sup>. A capacidade de encapsulamento da matriz lipídica da NLS pode ter sido excedida quando a concentração de ingrediente ativo aumentou de 0,05% para 0,1%, resultando em um decréscimo no percentual de encapsulamento, de 78% para 55% <sup>76</sup>. Já os valores reduzidos para sistemas de MC e NC <sup>41; 60; 63</sup> podem ser em decorrência de uma área de superfície maior de partículas menores, o que causou maior perda de ingrediente ativo durante o processo de produção <sup>60</sup>. Clares *et al.* (2014) justificam o resultado mais baixo para LS devido a presença de bolsas aquosas nos carreadores vesiculares, o que acelera a degradação de retinoides <sup>36</sup>. A diferença de resultados obtidos para eficiência de encapsulamento em NPs entre Eke *et al.* (2015) e Goudon *et al.* (2020) pode estar relacionada à concentração e tipo de molécula de retinoide <sup>44; 45</sup>. Goudon *et al.* (2020) alcançaram a eficácia máxima de encapsulamento com uma concentração de 600 mg de ROL, enquanto Eke *et al.* (2015) utilizaram concentração de 0,5 mg de PR. Dessa forma, há oportunidades para testar concentrações maiores de retinoides e ROL no encapsulamento.

De acordo com os resultados obtidos, os sistemas CLN <sup>51; 64; 65; 66</sup>, EP <sup>35</sup>, ES <sup>67</sup>, NLS <sup>36; 53; 55; 58</sup> e NP <sup>44</sup> se destacaram positivamente por apresentarem resultados para pelo menos três dos quatro parâmetros de estabilidade e estarem dentro dos valores de referência mencionados acima. Considerando que são moléculas de retinoides distintas, com pesos moleculares e perfis de estabilidade diferentes, e

estão em concentrações variadas, não é possível indicar apenas pela presente revisão quais sistemas de entrega são mais indicados para cada uma.

Tendo em vista que a estabilidade de sistemas de entrega contendo retinoides depende de muitas variáveis, é indicado realizar outros testes, além dos já mencionados acima, como microscopia para análise de morfologia das partículas e doseamento de retinoide durante estudo de estabilidade <sup>7; 40; 55</sup>. O estudo de estabilidade com doseamento de retinoide por determinado período expõe o produto a diferentes condições de temperatura e luz, possibilitando a avaliação do sistema de entrega aplicado em diferentes veículos, como emulsões e géis, e a utilização de embalagens diferentes para acondicionamento do produto. Dessa forma, esse tipo de estudo permite uma análise mais robusta da estabilidade, com simulação das condições reais de armazenamento e da aplicação tópica dos produtos <sup>26; 40; 54; 55; 60</sup>.

Para o aspecto de eficácia, o teste mais reportado foi de permeação cutânea pelo método de difusão em células de Franz, o qual indica se o ingrediente ativo em questão penetrou e qual a sua quantidade retida na pele. De forma geral, o teste de difusão em células de Franz possui dois compartimentos: o do doador, com o ingrediente ativo, e o do receptor, que contém uma solução na qual o ingrediente ativo é solúvel. Entre os dois compartimentos, de forma vertical, está uma membrana natural ou sintética, que simula a pele em uma absorção tópica. Dessa forma, a passagem do ingrediente ativo pela membrana é controlada através da análise da solução do receptor em tempos determinados. A membrana em si também pode ser analisada para verificar a quantidade de ingrediente ativo retido <sup>37; 57; 66</sup>. Antille *et al.* (2004) realizaram experimentos e concluíram que o modelo de células de difusão de Franz representa um método alternativo interessante para avaliar os perfis de penetração e metabolismo de retinoides tópicos *in vivo*, visto que é difícil realizar tais estudos *in vivo* em humanos <sup>1</sup>.

Para a maioria das moléculas, o estrato córneo é a principal barreira no processo de permeação cutânea. É possível ultrapassá-lo por meio de três vias: 1) intercelular (paracelular), 2) transcelular e 3) transapêndice (*shunt*) <sup>78</sup>. Na primeira via, o ingrediente ativo é conduzido pela matriz lipídica que fica ao redor dos corneócitos, que, apesar de ser heterogênea, é a única fase contínua no estrato córneo. Esse é o principal caminho para ingredientes ativos hidrofóbicos de tamanhos menores, embora seja mais longo que a espessura do estrato córneo. Outra possibilidade é a via transcelular, pela qual o ingrediente ativo passa através

das células, ou seja, envolve o interior das células queratinizadas, a monocamada lipídica e as proteínas na superfície dos corneócitos, e os lipídeos livres intercelulares. É um caminho pouco utilizado, pois envolve muitas etapas de difusão de particionamento em ambientes hidrofílicos e lipofílicos. Para essa rota é indicado utilizar no sistema de entrega promotores de permeação (*enhancers*) ou métodos que desestruturam a barreira cutânea para favorecer a passagem do ingrediente ativo em questão. Por fim, a última via, transapêndice, utiliza os folículos pilosos como um canal (*shunt*) para a passagem de ingredientes ativos. É uma alternativa interessante para moléculas de tamanhos maiores e caráter hidrofílico, porém, é limitada pela área bastante pequena desses apêndices <sup>75; 78; 79</sup>.

A permeação cutânea depende de diversos aspectos da pele, como pH, integridade e hidratação, além de aspectos do produto e ingrediente ativo, como modo de aplicação, coeficiente de partição óleo/água, tamanho de partícula, estado de ionização e concentração <sup>57; 58</sup>. Com o envelhecimento cutâneo a pele se torna mais seca, menos protegida na superfície devido a perda do filme hidrolipídico, e possui um pH ligeiramente mais alto <sup>14</sup>. Sistemas de entrega melhoram o transporte dérmico de ingredientes ativos por meio de vários mecanismos, como alterações no parâmetro de solubilidade, hidratação e função barreira da pele, bem como alterações no coeficiente de partição e aumento da atividade termodinâmica do ingrediente ativo <sup>35</sup>.

Em se tratando de cosméticos, é esperado que o sistema de entrega favoreça a retenção do ingrediente ativo na pele, afinal apenas certa permeabilidade é desejada nesse caso, para evitar efeitos relacionados a medicamentos. Dessa forma, é estabelecido um “reservatório” de ingrediente ativo nas camadas cutâneas, que vai sendo liberado de forma controlada e contínua, para atuar localmente <sup>35; 36; 75; 80</sup>. Como reportado por Montenegro *et al.* (1996), houve maior retenção de ácido retinóico em lipossomas carregados positivamente em comparação com aqueles neutros ou carregados negativamente, devido ao maior acúmulo desses lipossomas no estrato córneo por sua maior atração eletrostática com a superfície negativa da pele <sup>81</sup>. Tamanhos de partícula menores com índices de polidispersão menores permitem maior contato com o estrato córneo, melhorando o coeficiente de partição entre carreador e estrato córneo e, dessa forma, aumentando sua penetração na pele <sup>57; 75; 80</sup>. A princípio, partículas menores que 3 µm se distribuem pelo estrato córneo e pelos folículos pilosos, aquelas entre 3 µm e 10 µm permeiam via folículos

pilosos, e acima de 10 µm as partículas não permeiam, permanecendo na superfície cutânea <sup>28</sup>. Abaixo de 500 nm as partículas são capazes de permear por meio da via transcelular <sup>45</sup>. Entretanto, Klee *et al.* (2009) estabelecem que partículas até 50 µm são ideais para aplicação tópica, pois conferem sensorial adequado ao produto e são grandes o suficiente para evitar uma passagem descontrolada através da pele <sup>38</sup>.

O tamanho de partícula também influencia no efeito oclusivo do produto cosmético na pele. Partículas menores formam um filme composto, por exemplo, por gotas de óleo de emulsão ou uma camada fina de nanopartículas de sílica, que contribuem para a oclusão da pele. A evaporação da água se torna desfavorável e, como resultado, há aumento da hidratação da pele e, conseqüentemente, maior penetração do ingrediente ativo. Esse filme na superfície também atua como reservatório do ingrediente ativo, que está associado ou adsorvido, e ele pode se difundir para as camadas mais profundas da pele por meio de um estrato córneo mais hidratado <sup>35; 64</sup>.

Tendo em vista a variedade de fatores que podem influenciar na permeabilidade cutânea, é difícil comparar resultados do teste de permeação cutânea entre os sistemas de entrega avaliados na presente revisão sistemática. A metodologia é bastante importante para esse teste e há variações no tipo de membrana utilizada (animal, humana e sintética), tempo de avaliação da amostra, além da concentração e tipo de molécula de retinoide utilizada. Portanto, a comparação é mais adequada quando feita entre amostras *versus* ingrediente ativo livre ou outro sistema de entrega, dentro do mesmo estudo. Os estudos de Alzahabi *et al.* (2019), Pinto *et al.* (2020), Eskandar *et al.* (2009), Teixeira *et al.* (2010), Jeon *et al.* (2013) e Eke *et al.* (2015) apresentam apenas os resultados da amostra em questão, sem um comparador <sup>35; 39; 45; 51; 53; 64; 65</sup>. Observa-se que as amostras permearam a pele, entretanto, não é possível indicar se esse desempenho seria superior ao de um comparador, não sendo possível demonstrar a vantagem desses sistemas de entrega.

Estudos envolvendo EP <sup>28; 29</sup>, ES <sup>67</sup>, LS <sup>36; 46</sup>, MC <sup>38</sup>, NC <sup>61; 62</sup>, NE <sup>26</sup>, NLS <sup>37; 57</sup>, CLN <sup>66</sup>, NP <sup>42</sup> e TS <sup>10</sup> obtiveram valores superiores de concentração de retinoide retida na pele quando comparado ao respectivo padrão. Como mencionado anteriormente, essa retenção de retinoide na pele pode ser explicada por diversos fatores como carga, tamanho de partícula e efeito oclusivo. A interação e

compatibilidade entre lipídios do sistema de entrega e os do estrato córneo também é muito relevante para aumentar a retenção de ingrediente ativo na pele <sup>9</sup>. Como relatado por Raza *et al.* (2013), houve maior acúmulo de isotretinoína na pele empregando um sistema de entrega com maior concentração de fosfolipídeos <sup>82</sup>. Resultado similar foi alcançado por Clares *et al.* (2014), com maior retenção de PR em LS, em relação a NE e SLN <sup>36</sup>. Outro fator que pode aumentar a permeação e retenção de ingrediente ativo na pele é a presença de promotores de permeação, como etanol e surfactantes, que desestabilizam os lipídeos da pele <sup>36; 83</sup>. Essa ação dos promotores pode levar ao acúmulo de ingrediente ativo em camadas cutâneas mais profundas e ser um *booster* de permeação para sistemas de entrega aplicados em veículos como emulsões e géis, como no caso de Pena-Rodriguez *et al.* (2020) <sup>10</sup>. A presença de surfactantes e emolientes adicionais na emulsão melhora a distribuição de PR no estrato córneo quando ele não está encapsulado no TS, porém, a entrega epidérmica e dérmica é ainda maior na presença de TS <sup>10</sup>.

Outros estudos envolvendo sistemas de entrega como LS <sup>58</sup>, MC <sup>58; 60</sup>, NC <sup>58; 59; 60</sup>, NE <sup>34</sup> e PS <sup>7</sup> demonstraram a permeação do ativo na pele, entretanto a concentração retida de retinoide na pele foi inferior comparado ao respectivo padrão. O resultado provavelmente está relacionado à permeação mais lenta do sistema de entrega. De qualquer forma, mesmo retendo menor concentração de retinoide na pele, o sistema de entrega contribui para a entrega do ingrediente ativo, pois permite que o produto tenha uma estabilidade maior a longo prazo, enquanto a eficácia de um produto contendo o ativo livre seria muito limitada devido a sua instabilidade <sup>59; 60</sup>.

Além da permeação cutânea, é indicado realizar outros testes *in vitro* ou *in vivo* para comprovação da eficácia do produto. Técnicas *in vitro* para medição de colágeno na pele e aumento da espessura epidermal, realizadas por Jun *et al.* (2021) por exemplo, permitem quantificar o resultado, são técnicas não invasivas e podem ser empregadas como *screening* de formulação <sup>66</sup>. Já em testes *in vivo*, como avaliação de redução da acne em humanos realizada por Salem *et al.* (2021), é possível visualizar a extensão dos benefícios diretamente na pele e em quanto tempo eles aparecem, ao mesmo tempo que orienta a avaliação de segurança do produto <sup>67</sup>.

Para o aspecto de segurança, os testes mais reportados foram irritação cutânea e viabilidade celular. No primeiro, a amostra do produto é aplicada na pele

de animais ou humanos durante determinado período e o local da aplicação é avaliado visualmente pela mesma pessoa até o final do estudo. A escala de avaliação consiste na seguinte régua: 0 = sem evidência de irritação, 1 = leve eritema rosa na maior parte ou todo local de contato, 2 = eritema avermelhado uniforme bem definido em todo local de contato, 3 = eritema vermelho vivo com ou sem petéquias ou pápulas, e 4 = eritema vermelho severo com ou sem vesículas e secreção <sup>7; 37</sup>. O segundo teste consiste em técnica *in vitro* de exposição de linhagens celulares à amostra do produto por determinado período e cálculo do percentual de células que sobreviveram *versus* padrão <sup>37; 43; 45</sup>.

Cosméticos apresentam risco de causarem reações de irritação, sensibilização (reação alérgica), sensações de desconforto (ardência, coceira, dor, etc.) e efeito sistêmico (ocorre passagem de ingredientes cosméticos para corrente sanguínea) <sup>84</sup>. Para produtos contendo retinoides é frequente acontecerem reações adversas como prurido, sensação de queimação, eritema e descamação, geralmente nas primeiras semanas de uso, o que limita sua utilização para muitas pessoas. Como essas reações podem estar relacionadas ao contato da função ácida (-COOH) do ácido retinóico com o estrato córneo, utilizar precursores do ácido retinóico (retinaldeído, retinol, ésteres de retinol) minimizaria esse evento, tendo em vista que apenas uma parte dessas moléculas é metabolizada em ácido retinóico na pele. Outra forma de evitar essa sobrecarga tópica de ácido retinóico envolve o uso de sistemas de entrega, os quais reduzem o contato do ingrediente ativo na pele e promovem sua liberação de forma mais controlada <sup>2; 22; 85</sup>.

Assim como descrito para os parâmetros relacionados à eficácia, para segurança também é fundamental comparar os valores obtidos para a amostra *versus* o respectivo padrão, em cada teste. Nos estudos incluídos na presente revisão observa-se variações de concentração e tipo de molécula retinoide, bem como de tipo de pele em que o produto foi aplicado (ratos, coelhos e humanos), o que impossibilita a comparação de resultados entre estudos. Em relação aos resultados de viabilidade celular, a maioria dos estudos <sup>41; 43; 45; 64</sup> obteve resultados satisfatórios, com percentuais de células sobreviventes acima do respectivo padrão. Apenas o estudo conduzido por Boskabadi *et al.* (2021) apresentou resultado da amostra inferior ao respectivo padrão <sup>37</sup>. Os sistemas de entrega podem causar redução na viabilidade celular, seja por meio de carga da superfície interagindo com proteínas e células, ou radicais livres do meio que causam estresse oxidativo. A

compatibilidade dos componentes do sistema de entrega com a pele é fundamental para garantia da segurança e, por isso, são recomendados testes do ingrediente ativo em sistema de entrega *versus* livre, para demonstrar os efeitos do encapsulamento <sup>37; 86</sup>.

Todos os estudos que apresentaram resultados de irritação cutânea <sup>7; 37; 57</sup>, demonstraram ausência de irritação, com valores de *score* de irritação cutânea inferiores ao respectivo padrão. Resultados satisfatórios para teste de irritação cutânea foram reportados por Shah *et al.* (2008) ao aplicar um gel contendo tretinoína em NLS em comparação com produto de mercado contendo o retinoide livre. A amostra gel-NLS com tretinoína apresentou *score* de irritação bastante inferior em relação ao produto de mercado, demonstrando efetividade do sistema de entrega em minimizar reações adversas provocadas pelo retinoide <sup>85</sup>. Da mesma forma, Pisetpackdeekul *et al.* (2016) reportam resultados satisfatórios com nanopartículas de retinaldeído. Estas foram aplicadas em pele de ratos em comparação com ácido retinóico livre e retinaldeído livre, e obtiveram um *score* de irritação cutânea bastante inferior <sup>72</sup>. Salem *et al.* (2021) apresentam dados relacionados a irritação cutânea por meio de análise de cortes histológicos de pele de ratos. Embora os resultados não sejam por meio de *score* de irritação cutânea, eles demonstram que a amostra contendo o PR em sistema de entrega registrou menor irritação cutânea quando comparada com produto de mercado contendo tretinoína <sup>67</sup>.

Apesar dos resultados satisfatórios nos testes de viabilidade celular e irritação cutânea, foram recuperados poucos estudos abordando aspectos de segurança de ROL e PR em sistemas de entrega. São necessárias pesquisas posteriores para evidenciar e corroborar a teoria de que sistemas de entrega de fato reduzem reações adversas provocadas por ingredientes ativos como retinoides. O Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da ANVISA estabelece que, a partir das informações pré-clínicas, deve ser confirmada a segurança do produto cosmético em estudos com humanos. São estudos que fornecem resultados robustos, porém possuem um desenho mais complexo e custo superior, o que os torna pouco acessíveis para realização em pesquisas <sup>84</sup>.

Na presente revisão, de forma geral, é possível destacar os sistemas CLN <sup>64; 66</sup>, ES <sup>67</sup>, NLS <sup>37; 57</sup>, pois apresentaram a maioria dos dados relacionados à estabilidade, eficácia e segurança, e obtiveram resultados favoráveis para esses

aspectos. Apesar de faltarem mais dados relacionados à estabilidade a longo prazo, foi demonstrado que os sistemas de entrega tendem a ser estáveis e promover a utilização de retinoides em produtos cosméticos por mais tempo. Aumentar a estabilidade de ingredientes ativos é uma das principais vantagens associada aos sistemas de entrega. Isso permite um tempo de armazenamento maior dos produtos cosméticos, mantendo sua eficácia até o final do prazo de validade. Sistemas de entrega também demonstraram melhorar a permeação e, principalmente, a retenção dos ingredientes ativos na pele para exercer sua atividade tópica. No entanto, estudos posteriores são necessários para evidenciar se maiores concentrações de ingrediente ativo na pele resultam em benefícios visuais iguais ou superiores aos do ingrediente ativo livre, e se eles são evidentes na mesma velocidade. Poucos estudos trouxeram dados relacionados à segurança e, tendo em vista o perfil de segurança de retinoides, associado ao fato de que há maior suscetibilidade a problemas toxicológicos à medida se envelhece, é muito relevante mais estudos que suportem o desenvolvimento de tecnologias que viabilizem tratamentos cosméticos de forma mais segura <sup>2; 87</sup>.

A NLS é um dos sistemas de entrega mais estudados para encapsulamento de retinoides e oferece vantagens importantes como processo de fabricação acessível, custo baixo e melhor estabilidade do ativo no armazenamento a longo prazo. O CLN, sendo a evolução da NLS, também pode oferecer esses benefícios, associado à possibilidade de encapsular maior quantidade de ingrediente ativo, devido a sua composição lipídica. Dessa forma, esses dois sistemas podem ser interessantes para fabricação industrial de produtos contendo retinoides. Outro sistema que se destacou na presente revisão é o ES, entretanto, por ser um sistema de entrega mais novo para encapsulamento de retinoides, ainda não há muitas evidências sobre a implementação de seu processo de fabricação em escala industrial. No caso do ES, são necessárias pesquisas futuras para embasar a sua aplicação em processos industriais <sup>37; 51; 52; 57; 64; 66; 67</sup>.

Como limitações na presente revisão estão a falta de dados mais robustos, principalmente relacionados à segurança, e a falta de padronização na apresentação de resultados reportados para eficácia e segurança, o que impossibilitou a comparação de estudos entre si. Na área cosmética é comum resultados de pesquisas e testes ficarem restritos à empresa responsável pelo desenvolvimento do

produto, o que dificulta o acesso de informações para pesquisas acadêmicas e atualização no tema.

## 5 CONCLUSÃO

A presente revisão realizou uma análise criteriosa em três bases de dados sobre os aspectos de estabilidade, eficácia e segurança de retinol e palmitato de retinol em sistemas de entrega para uso cosmético. Os estudos incluídos foram publicados entre 1992 e 2021, com maior quantidade de publicações a partir de 2012. Os países com maior número de produções são Coreia do Sul, Itália e Espanha. Foram reportados 12 tipos de sistema de entrega, sendo eles NLS, NC, MC, NP, CLN, LS, NE, EP, ES, PS, PSL e TS.

Em relação ao aspecto de estabilidade, os testes mais reportados foram potencial zeta, tamanho de partícula, índice de polidispersão e eficiência de encapsulamento. Para o aspecto de eficácia, o teste de permeação cutânea foi o mais reportado. Teste de viabilidade celular e irritação cutânea foram os mais apresentados para o aspecto de segurança. De forma geral, os sistemas CLN, ES e NLS se destacam positivamente por apresentarem resultados para a maioria dos aspectos analisados e esses valores estarem dentro dos critérios considerados. Resultados de estabilidade foram os mais reportados, seguidos dos de eficácia e poucos estudos reportaram dados de segurança. Nenhum estudo contemplou testes de todos os aspectos analisados em sua pesquisa, o que, somado à heterogeneidade dos dados apresentados, impossibilitou a comparação direta entre estudos.

Dessa forma, é evidente a necessidade de pesquisas futuras e maior geração de dados sobre retinol e palmitato de retinol em sistemas de entrega tópicos para uso cosmético, principalmente no aspecto de segurança. Adicionalmente, a aplicação em escala industrial dos sistemas NLS e CLN tende a ser mais acessível, dada as vantagens de fabricação e custo baixo que oferecem, demonstradas em vários estudos. Em teoria, sistemas de entrega poderiam melhorar a performance de eficácia e minimizar reações adversas, porém, ainda há poucas evidências desses benefícios em relação ao retinoide livre. Testes robustos relacionados à eficácia e segurança muitas vezes são mais complexos em tipo de protocolo, custo e tempo, o que os tornam menos acessíveis, porém possuem grande importância para a adesão e continuação do tratamento tópico com retinoides.

## REFERÊNCIAS

- 1 ANTILLE, C. et al. Penetration and metabolism of topical retinoids in ex vivo organ-cultured full-thickness human skin explants. **Skin Pharmacol Physiol**, v. 17, n. 3, p. 124-8, May-Jun 2004.
- 2 MUKHERJEE, S. et al. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. **Clin Interv Aging**, v. 1, n. 4, p. 327-48, 2006.
- 3 RAMOS-E-SILVA, M. et al. Hydroxy acids and retinoids in cosmetics. **Clin Dermatol**, v. 19, n. 4, p. 460-6, Jul-Aug 2001.
- 4 SZYMANSKI, L. et al. Retinoic Acid and Its Derivatives in Skin. **Cells**, v. 9, n. 12, Dec 11 2020.
- 5 RIAHI, R. R.; BUSH, A. E.; COHEN, P. R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. **Am J Clin Dermatol**, v. 17, n. 3, p. 265-76, Jun 2016.
- 6 ANVISA. **RDC Nº 529, de 4 de agosto de 2021**. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-529-de-4-de-agosto-de-2021-337524962>. Acesso em: 22 de outubro de 2022.,
- 7 SHIELDS, C. W. T. et al. Encapsulation and controlled release of retinol from silicone particles for topical delivery. **J Control Release**, v. 278, p. 37-48, May 28 2018.
- 8 ANVISA. **Parecer Técnico nº 4, de 21 de dezembro de 2010**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/cosmeticos/pareceres/parecer-tecnico-no-4-de-21-de-dezembro-de-2010-atualizado-em-05-07-2011>. Acesso em: 22 de outubro de 2022.
- 9 MORALES, J. O. et al. Lipid nanoparticles for the topical delivery of retinoids and derivatives. **Nanomedicine (Lond)**, v. 10, n. 2, p. 253-69, Jan 2015.
- 10 PENA-RODRIGUEZ, E. et al. Epidermal Delivery of Retinyl Palmitate Loaded Transfersomes: Penetration and Biodistribution Studies. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, Jan 30 2020.
- 11 LIMCHAROEN, B. et al. Microneedle-Facilitated Intradermal Proretinal Nanoparticle Delivery. **Nanomaterials (Basel)**, v. 10, n. 2, Feb 20 2020.
- 12 OLAH, A.; SZOLLOSI, A. G.; BIRO, T. The channel physiology of the skin. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v. 163, p. 65-131, 2012.
- 13 HWA, C.; BAUER, E. A.; COHEN, D. E. Skin biology. **Dermatol Ther**, v. 24, n. 5, p. 464-70, Sep-Oct 2011.

- 14 BONTE, F. et al. Skin Changes During Ageing. **Subcell Biochem**, v. 91, p. 249-280, 2019.
- 15 KHAVKIN, J.; ELLIS, D. A. Aging skin: histology, physiology, and pathology. **Facial Plast Surg Clin North Am**, v. 19, n. 2, p. 229-34, May 2011.
- 16 MEDLINE PLUS. Skin layers. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/8912.htm>. Acesso em: 11 de fevereiro de 2023.,
- 17 GRUBER, F. et al. Cell aging and cellular senescence in skin aging - Recent advances in fibroblast and keratinocyte biology. **Exp Gerontol**, v. 130, p. 110780, Feb 2020.
- 18 CHOI, E. H. Aging of the skin barrier. **Clin Dermatol**, v. 37, n. 4, p. 336-345, Jul-Aug 2019.
- 19 VENKATESH, S.; MAYMONE, M. B. C.; VASHI, N. A. Aging in skin of color. **Clin Dermatol**, v. 37, n. 4, p. 351-357, Jul-Aug 2019.
- 20 ZHANG, S.; DUAN, E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. **Cell Transplant**, v. 27, n. 5, p. 729-738, May 2018.
- 21 BLANER, W. S. et al. Vitamin A Absorption, Storage and Mobilization. **Subcell Biochem**, v. 81, p. 95-125, 2016.
- 22 MILOSHESKA, D.; ROŠKAR, R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. **Advances in therapy**, v. 39, 10/11 2022.
- 23 SORG, O. et al. Retinoids in cosmeceuticals. **Dermatol Ther**, v. 19, n. 5, p. 289-96, Sep-Oct 2006.
- 24 GRUPO BOTICÁRIO. Relatório de teste de produto contendo retinol em voluntários. **Grupo Boticário**, São José dos Pinhais, 2021.,
- 25 KHALIL, S. et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. **J Dermatolog Treat**, v. 28, n. 8, p. 684-696, Dec 2017.
- 26 ALGAHTANI, M. S.; AHMAD, M. Z.; AHMAD, J. Nanoemulgel for Improved Topical Delivery of Retinyl Palmitate: Formulation Design and Stability Evaluation. **Nanomaterials (Basel)**, v. 10, n. 5, Apr 28 2020.
- 27 CASTRO, G. A.; FERREIRA, L. A. Novel vesicular and particulate drug delivery systems for topical treatment of acne. **Expert Opin Drug Deliv**, v. 5, n. 6, p. 665-79, Jun 2008.

- 28 FRELICHOWSKA, J. et al. Topical delivery of lipophilic drugs from o/w Pickering emulsions. **Int J Pharm**, v. 371, n. 1-2, p. 56-63, Apr 17 2009.
- 29 LAREDJ-BOUREZG, F. et al. Pickering emulsions stabilized by biodegradable block copolymer micelles for controlled topical drug delivery. **Int J Pharm**, v. 531, n. 1, p. 134-142, Oct 5 2017.
- 30 DING, Y.; PYO, S. M.; MULLER, R. H. smartLipids((R)) as third solid lipid nanoparticle generation - stabilization of retinol for dermal application. **Pharmazie**, v. 72, n. 12, p. 728-735, Dec 1 2017.
- 31 MOGHASSEMI, S.; HADJIZADEH, A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. **J Control Release**, v. 185, p. 22-36, Jul 10 2014.
- 32 GARG, V. et al. Ethosomes and Transfersomes: Principles, Perspectives and Practices. **Curr Drug Deliv**, v. 14, n. 5, p. 613-633, 2017.
- 33 LATTER, G. et al. Targeted Topical Delivery of Retinoids in the Management of Acne Vulgaris: Current Formulations and Novel Delivery Systems. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 10, Sep 24 2019.
- 34 GIANETI, M. et al. The Use of Nanotechnology in Cosmetic Formulations: The Influence of Vehicle in the Vitamin A Skin Penetration. **Current Nanoscience**, v. 8, p. 526-534, 07/01 2012.
- 35 GHOUCHI ESKANDAR, N.; SIMOVIC, S.; PRESTIDGE, C. A. Nanoparticle coated submicron emulsions: sustained in-vitro release and improved dermal delivery of all-trans-retinol. **Pharm Res**, v. 26, n. 7, p. 1764-75, Jul 2009.
- 36 CLARES, B. et al. Nanoemulsions (NEs), liposomes (LPs) and solid lipid nanoparticles (SLNs) for retinyl palmitate: effect on skin permeation. **Int J Pharm**, v. 473, n. 1-2, p. 591-8, Oct 1 2014.
- 37 BOSKABADI, M. et al. Topical Gel of Vitamin A Solid Lipid Nanoparticles: A Hopeful Promise as a Dermal Delivery System. **Adv Pharm Bull**, v. 11, n. 4, p. 663-674, Sep 2021.
- 38 KLEE, S. K.; FARWICK, M.; LERSCH, P. Triggered release of sensitive active ingredients upon response to the skin's natural pH. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 338, n. 1, p. 162-166, 2009/04/15/ 2009.
- 39 TEIXEIRA, Z. et al. Retinyl palmitate flexible polymeric nanocapsules: characterization and permeation studies. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 81, n. 1, p. 374-80, Nov 1 2010.
- 40 LEE, J. et al. Vitamin A Microencapsulation Within Poly(methyl methacrylate)-g-Polyethylenimine Microspheres: Localized Proton Buffering Effect on

- Vitamin A Stability. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 92, p. 517-522, 04/05 2004.
- 41 ERRICO, C. et al. Retinyl palmitate-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for the topical treatment of skin diseases. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 27, n. 6, p. 604-620, 2012.
- 42 LAREDJ-BOUREZG, F. et al. Skin delivery by block copolymer nanoparticles (block copolymer micelles). **Int J Pharm**, v. 496, n. 2, p. 1034-46, Dec 30 2015.
- 43 BOSSIO, O. et al. Amphiphilic polysaccharide nanocarriers with antioxidant properties. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 29, n. 6, p. 589-606, 2014.
- 44 GOUDON, F.; CLÉMENT, Y.; RIPOLL, L. Controlled Release of Retinol in Cationic Co-Polymeric Nanoparticles for Topical Application. **Cosmetics**, v. 7, n. 2, p. 29, 2020.
- 45 EKE, G. et al. Biocompatibility of Dead Sea Water and retinyl palmitate carrying poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) micro/nanoparticles designed for transdermal skin therapy. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 30, n. 5, p. 455-471, 2015.
- 46 OH, Y.-K. et al. Skin permeation of retinol in Tween 20-based deformable liposomes: In-vitro evaluation in human skin and keratinocyte models. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 58, p. 161-6, 03/01 2006.
- 47 HIGGINS, J.P.T. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). **Cochrane**, 2022. Disponível em [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Acesso em: 29 de setembro de 2022.,
- 48 AROMATARIS, E.; MUNN Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. **JBI**, 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 29 de setembro de 2022.,
- 49 PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ** 372, 2021. .
- 50 LOVATTO P.A. et al. Meta-análise em pesquisas científicas - enfoque em metodologias. **R. Bras. Zootec.** 2007 Jun; v.36, suplemento especial, p.285-294.,
- 51 ALZAHABI, S.; SAKR, O.; RAMADAN, A. Nanostructured lipid carriers incorporating prickly pear seed oil for the encapsulation of vitamin A. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, 02/19 2019.

- 52 ARGIMÓN, M. et al. Development and Characterization of Vitamin A-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Topical Application. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 28, 2017.
- 53 JEON, H. S. et al. A retinyl palmitate-loaded solid lipid nanoparticle system: Effect of surface modification with dicetyl phosphate on skin permeation in vitro and anti-wrinkle effect in vivo. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 452, n. 1, p. 311-320, 2013/08/16/ 2013.
- 54 JUNG, Y. et al. A robust experimental design method to optimize formulations of retinol solid lipid nanoparticles. **Journal of microencapsulation**, v. 30, 11/08 2012.
- 55 CERRETO, F. et al. Solid lipid nanosuspensions based on low melting lipids as protective system of retinyl palmitate. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 21, n. 6, p. 479-483, 2011/01/01/ 2011.
- 56 CARAFA, M. et al. Formulations of retinyl palmitate included in solid lipid nanoparticles: Characterization and influence on light-induced vitamin degradation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 18, p. 119-124, 12/31 2008.
- 57 POPLE, P. V.; SINGH, K. K. Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. **AAPS PharmSciTech**, v. 7, n. 4, p. 91, 2006.
- 58 CARLOTTI, M. E. et al. Photostability and Stability over Time of Retinyl Palmitate in an O/W Emulsion and in SLN Introduced in the Emulsion. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 26, p. 125-138, 03/01 2005.
- 59 SPAREMBERGER, R. M.; BULHOES, L. O. D. S. THE ANTIOXIDANT EFFECTS OF GRAPE SEED OIL ON RETINYL PALMITATE STABILITY. **INDO AMERICAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES**, v. 5, n. 3, p. 1986-1993, 2018.
- 60 RO, J. et al. Pectin Micro- and Nano-capsules of Retinyl Palmitate as Cosmeceutical Carriers for Stabilized Skin Transport. **Korean J Physiol Pharmacol**, v. 19, n. 1, p. 59-64, Jan 2015.
- 61 LUPPI, B. et al. Poly(vinylalcohol-co-vinyloleate) for the preparation of micelles enhancing retinyl palmitate transcutaneous permeation. **Drug Deliv**, v. 9, n. 3, p. 147-52, Jul-Sep 2002.
- 62 KIM, S. Y.; LEE, Y. M. Lipid nanospheres containing vitamin A or vitamin E: Evaluation of their stabilities and in vitro skin permeability. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 306-313, 1999.
- 63 TORRADO, S.; TORRADO, J. J.; CADÓRNIGA, R. Topical application of albumin microspheres containing vitamin A drug release and availability.

- International Journal of Pharmaceutics**, v. 86, n. 2, p. 147-152, 1992/10/26/1992.
- 64 PINTO, F. et al. Topical distribution and efficiency of nanostructured lipid carriers on a 3D reconstructed human epidermis model. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, p. 101616, 2020/06/01/ 2020.
- 65 PINTO, F. et al. Optimization of nanostructured lipid carriers loaded with retinoids by central composite design. **Journal of Molecular Liquids**, v. 293, p. 111468, 08/01 2019.
- 66 JUN, S.-H. et al. Synthesis of Retinol-Loaded Lipid Nanocarrier via Vacuum Emulsification to Improve Topical Skin Delivery. **Polymers**, v. 13, n. 5, p. 826, 2021.
- 67 SALEM, H. F. et al. Tailoring of Retinyl Palmitate-Based Ethosomal Hydrogel as a Novel Nanoplatfom for Acne Vulgaris Management: Fabrication, Optimization, and Clinical Evaluation Employing a Split-Face Comparative Study. **Int J Nanomedicine**, v. 16, p. 4251-4276, 2021.
- 68 MINTEL. Lançamentos de produtos contendo retinol no mundo. Disponível em:  
[https://www.gnpd.com/sinatra/analysis/chart\\_results/search/MywlvpiK5B/?analysis\\_id=1fbb1cad-6bcb-4278-9166-8ed057d16abb&current\\_tab=1fbb1cad-6bcb-4278-9166-8ed057d16abb](https://www.gnpd.com/sinatra/analysis/chart_results/search/MywlvpiK5B/?analysis_id=1fbb1cad-6bcb-4278-9166-8ed057d16abb&current_tab=1fbb1cad-6bcb-4278-9166-8ed057d16abb). Acesso em: 09 de janeiro de 2023
- 69 MINTEL. Lançamentos de produtos contendo palmitato de retinol no mundo. Disponível em:  
[https://www.gnpd.com/sinatra/analysis/chart\\_results/search/V2Zah6ZEQ2/?analysis\\_id=0f087ad6-3ddf-4f83-a383-409fe399a753&current\\_tab=0f087ad6-3ddf-4f83-a383-409fe399a753](https://www.gnpd.com/sinatra/analysis/chart_results/search/V2Zah6ZEQ2/?analysis_id=0f087ad6-3ddf-4f83-a383-409fe399a753&current_tab=0f087ad6-3ddf-4f83-a383-409fe399a753). Acesso em: 09 de janeiro de 2023
- 70 JENNING, V.; GOHLA, S. H. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). **J Microencapsul**, v. 18, n. 2, p. 149-58, Mar-Apr 2001.
- 71 LIMCHAROEN, B. et al. Increasing the percutaneous absorption and follicular penetration of retinal by topical application of proretinal nanoparticles. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 139, p. 93-100, Jun 2019.
- 72 PISETPACKDEEKUL, P. et al. Proretinal nanoparticles: stability, release, efficacy, and irritation. **Int J Nanomedicine**, v. 11, p. 3277-86, 2016.
- 73 KIM, H. et al. Novel anti-wrinkle effect of cosmeceutical product with new retinyl retinoate microspheres using biodegradable polymer. **Skin Res Technol**, v. 18, n. 1, p. 70-6, Feb 2012.
- 74 LEE, S. G. et al. Topical formulation of retinyl retinoate employing nanostructured lipid carriers. **Journal of pharmaceutical investigation**, v. 42, p. 243-250, 2012.

- 75 PAPAKOSTAS, D. et al. Nanoparticles in dermatology. **Archives of Dermatological Research**, v. 303, n. 8, p. 533-550, 2011/10/01 2011.
- 76 DAS, S.; NG, W.; TAN, R. **Development and In Vitro Evaluations of a Lipid Nanoparticle Formulation Containing Tretinoin**. 2012. 38-52 ISBN 978-1-84973-524-7.
- 77 ARAYACHUKEAT, S.; WANICHWECHARUNGRUANG, S. P.; TREE-UDOM, T. Retinyl acetate-loaded nanoparticles: Dermal penetration and release of the retinyl acetate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 404, n. 1, p. 281-288, 2011/02/14/ 2011.
- 78 KOVÁČIK, A.; KOPEČNÁ, M.; VÁVROVÁ, K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations. **Expert Opinion on Drug Delivery**, 01/07 2020.
- 79 MITRAGOTRI, S. Modeling skin permeability to hydrophilic and hydrophobic solutes based on four permeation pathways. **Journal of Controlled Release**, v. 86, n. 1, p. 69-92, 2003/01/09/ 2003.
- 80 ADIB, Z. et al. The Effect of Particle Size on the Deposition of Solid Lipid Nanoparticles in Different Skin Layers: A Histological Study. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 6, p. 31-36, 03/17 2016.
- 81 MONTENEGRO, L. et al. In vitro retinoic acid release and skin permeation from different liposome formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 133, n. 1, p. 89-96, 1996/05/14/ 1996.
- 82 RAZA, K. et al. Systematically optimized biocompatible isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs) for topical treatment of acne. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 105, p. 67-74, 2013/05/01/ 2013.
- 83 MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, 2002.
- 84 ANVISA. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. Ed. 2, Brasília, 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-para-avaliacao-de-seguranca-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 19 de janeiro de 2023.,
- 85 SHAH, K. et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: Potential in topical delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 345, p. 163-71, 01/01 2008.
- 86 HAGHIRALSADAT, F. et al. Overview of Preparation Methods of Polymeric and Lipid-Based (Niosome, Solid Lipid, Liposome) Nanoparticles: A Comprehensive Review. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 67, 08/18 2017.

- 87 FARAGE, M. A. et al. Structural Characteristics of the Aging Skin: A Review. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 26, p. 343 - 357, 2007.

## APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA

### Pubmed

#1	“Retinyl Ester*”[Title/Abstract] OR “Vitamin A”[MeSH Terms] OR Retinaldehyde[MeSH Terms] OR “Retinyl Esters”[MeSH Terms] OR “3,7-dimethyl-9-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol, all-E-Isomer”[Title/Abstract] OR All-Trans-Retinol[Title/Abstract] OR “All Trans Retinol”[Title/Abstract] OR “Vitamin A1”[Title/Abstract] OR 11-cis-Retinol[Title/Abstract] OR retinal[Title/Abstract] OR “11 cis Retinal”[Title/Abstract] OR 11-cis-Retinal[Title/Abstract] OR Retinene[Title/Abstract] OR Axerophthal[Title/Abstract] OR “Vitamin A Aldehyde”[Title/Abstract] OR “All-Trans-Retinyl Ester”[Title/Abstract] OR “All Trans Retinyl Ester”[Title/Abstract] OR Retinoid*[Title/Abstract] OR Retinoids[MeSH Terms]
#2	Nanocapsules[MeSH Terms] OR Liposomes[MeSH Terms] OR Liposome*[Title/Abstract] OR Transferosome*[Title/Abstract] OR Niosome*[Title/Abstract] OR polymeric[Title/Abstract] OR Silicone*[Title/Abstract] OR Silicones[MeSH Terms] OR particle*[Title/Abstract] OR Capsules[MeSH Terms] OR microcapsule*[Title/Abstract] OR microencapsulation[Title/Abstract] OR delivery[Title/Abstract] OR system[Title/Abstract] OR systems[Title/Abstract] OR microemulsion[Title/Abstract] OR capsule*[Title/Abstract] OR Nanoparticles[MeSH Terms] OR Hydrogels[MeSH Terms] OR Hydrogel*[Title/Abstract] OR Nanostructures[MeSH Terms] OR nano*[Title/Abstract]
#3	Skin[MeSH Terms] OR Epidermis[MeSH Terms] OR Dermis[MeSH Terms] OR Corium[Title/Abstract] OR epidermal[Title/Abstract] OR dermal[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR topical[Title/Abstract] OR topic[Title/Abstract]
	#1 AND #2 AND #3 - 927 estudos

### Scopus

#1	TITLE-ABS-KEY (“Retinyl Ester*” OR “Vitamin A” OR Retinaldehyde OR “Retinyl Esters” OR “3,7-dimethyl-9-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol, all-E-Isomer” OR All-Trans-Retinol OR “All Trans Retinol” OR “Vitamin A1” OR 11-cis-Retinol OR retinal OR “11 cis Retinal” OR 11-cis-Retinal OR Retinene OR Axerophthal OR “Vitamin A Aldehyde” OR “All-Trans-Retinyl Ester” OR “All Trans Retinyl Ester” OR Retinoid* OR Retinoids)
#2	TITLE-ABS-KEY (Nanocapsules OR Liposomes OR Liposome* OR Transferosome* OR Niosome* OR polymeric OR Silicone* OR Silicones OR particle* OR Capsules OR microcapsule* OR microencapsulation OR delivery OR system OR systems OR microemulsion OR capsule* OR Nanoparticles OR Hydrogels OR Hydrogel* OR Nanostructures OR nano*)
#3	TITLE-ABS-KEY (Skin OR Epidermis OR Dermis OR Corium OR epidermal OR dermal OR cutaneous OR topical OR topic)
	#1 AND #2 AND #3 - 908 estudos

### Web of Science

#1	TS= ("Retinyl Ester*" OR "Vitamin A" OR Retinaldehyde OR "Retinyl Esters" OR "3,7-dimethyl-9-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol, all-E-Isomer" OR All-Trans-Retinol OR "All Trans Retinol" OR "Vitamin A1" OR 11-cis-Retinol OR retinal OR "11 cis Retinal" OR 11-cis-Retinal OR Retinene OR Axerophthal OR "Vitamin A Aldehyde" OR "All-Trans-Retinyl Ester" OR "All Trans Retinyl Ester" OR Retinoid* OR Retinoids)
#2	TS= (Nanocapsules OR Liposomes OR Liposome* OR Transferosome* OR Niosome* OR polymeric OR Silicone* OR Silicones OR particle* OR Capsules OR microcapsule* OR microencapsulation OR delivery OR system OR systems OR microemulsion OR capsule* OR Nanoparticles OR Hydrogels OR Hydrogel* OR Nanostructures OR nano*)
#3	TS= (Skin OR Epidermis OR Dermis OR Corium OR epidermal OR dermal OR cutaneous OR topical OR topic)
	#1 AND #2 AND #3 - 1.265 estudos

## APÊNDICE 2 – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA ETAPA DE ELEGIBILIDADE

Autor	Título	Motivo da exclusão
Não informado	Skincare gel	Tipo de estudo
Não informado	Intelligent technology for smart creams	Tipo de estudo
Não informado	Phosphagenics: Alternative business strategy opens up whole new market with novel technology	Tipo de estudo
Abdulmajed et al	Topical delivery of retinyl ascorbate co-drug. 2. Comparative skin tissue and keratin binding studies	Objetivo do estudo
Abdulmajed et al	Topical delivery of retinyl ascorbate co-drug. 1. Synthesis, penetration into and permeation across human skin	Objetivo do estudo
Abdulmajed et al	Topical delivery of retinyl ascorbate. 3. Influence of follicle sealing and skin stretching	Objetivo do estudo
Abdulmajed et al	Topical delivery of retinyl ascorbate: 4. Comparative anti-oxidant activity towards DPPH	Objetivo do estudo
Abdulmajed et al	Topical delivery of retinyl ascorbate co-drug: 6. Determination of toxic dose and antioxidant activity in cultured human epidermal keratinocytes	Objetivo do estudo
Abdulmajed et al	Topical delivery of retinyl ascorbate co-drug. 5. In vitro degradation studies	Objetivo do estudo
Abla	Quantification of skin penetration of antioxidants of varying lipophilicity	Objetivo do estudo
Afornali et al	Triple nanoemulsion potentiates the effects of topical treatments with microencapsulated retinol and modulates biological processes related to skin aging	Objetivo do estudo
Arayachukeat et al	Retinyl acetate-loaded nanoparticles: dermal penetration and release of the retinyl acetate	Tipo de molécula de retinóide
Arnaud	Moving from bench to bedside	Tipo de estudo
Arsić et al	Influence of liposomes on the stability of vitamin A incorporated in polyacrylate hydrogel	Objetivo do estudo
Barkovic et al	Mechanistic and clinical evaluation of a novel topical retinol alpha hydroxy acid liposomal delivery system	Tipo de estudo
Benzaria et al	UHPH-processed O/W submicron emulsions stabilised with a lipid-based surfactant: Physicochemical characteristics and behaviour on in vitro TC7-cell monolayers and ex vivo pig's ear skin	Tipo de molécula de retinóide
Bickers et al	Dermatologic needs in drugs and instrumentation	Tipo de estudo
Biswas et al	Retinol Levels in Serum and Chronic Skin Lesions of Atopic Dermatitis	Objetivo do estudo
Bizot-Foulon et al	Encapsulation of all-trans retinoic acid into wheat ceramides micro vesicles - Enhanced influence on collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production by human skin fibroblasts	Tipo de molécula de retinóide
Bjerke et al	The vitamin A ester retinyl propionate has a unique metabolic profile and higher retinoid-related bioactivity over retinol and retinyl palmitate in human skin models	Objetivo do estudo
Boehnlein et al	Characterization of esterase and alcohol dehydrogenase activity in skin. Metabolism of retinyl palmitate to retinol (vitamin A) during percutaneous absorption	Objetivo do estudo
Brisaert et al	Liposomes with tretinoin: a physical and chemical evaluation	Tipo de molécula de retinóide
Brown	A perspective on the topical delivery of macromolecules	Objetivo do estudo
Chmykh	Characterization of Retinol Stabilized in Phosphatidylcholine Vesicles with and without Antioxidants	Objetivo do estudo
Cho et al	Topical delivery of retinol emulsions co-stabilised by PEO-PCL-PEO triblock copolymers: effect of PCL block length	Objetivo do estudo
Cho et al	Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complexes for transdermal delivery: Preparation, inclusion properties, stability, and release behavior	Objetivo do estudo
Chorilli et al	Rheological Characterization and Safety Evaluation of Non-Ionic Lamellar Liquid Crystalline Systems Containing Retinyl Palmitate	Objetivo do estudo
Creidi	Clinical use of topical retinaldehyde on photoaged skin	Objetivo do estudo
Creidi et al	Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment	Objetivo do estudo

Autor	Título	Motivo da exclusão
Dahan	Meeting of the association Déridera Face ageing Lyon, November 27, 2003	Tipo de estudo
Das et al	Development and in Vitro Evaluations of a Lipid Nanoparticle Formulatto Containtng Tretinoin	Tipo de molécula de retinóide
de Oliveira et al	Clinical evaluation of a topical treatment with ascorbyl tetraisopalmitate nanoencapsulated, retinol, and glycolic acid in photoaged human skin	Tipo de estudo
Del Rosso	Evaluation of a patented pad formulation of benzoyl peroxide in combination with a topical retinoid: Istability, efficacy, and tolerability	Objetivo do estudo
Didierjean et al	Topical 9-cis-retinaldehyde for delivery of 9-cis-retinoic acid in mouse skin	Tipo de molécula de retinóide
Didierjean et al	Biological activities of topical retinaldehyde	
Dudelzak et al	Evaluation of histologic and electron microscopic changes after novel treatment using combined microdermabrasion and ultrasound-induced phonophoresis of human skin	Objetivo do estudo
Duell et al	Unoccluded retinol penetrates human skin in vivo more effectively than unoccluded retinyl palmitate or retinoic acid	Objetivo do estudo
Eguren Michelena	Acne, Rosacea, solar dermatitis	Tipo de estudo
Eskandar et al	Nanoparticle coated emulsions as novel dermal delivery vehicles	Objetivo do estudo
Esposito et al	Production and Characterization of Nanoparticle Based Hyaluronate Gel Containing Retinyl Palmitate for Wound Healing	Objetivo do estudo
Failloux et al	Contribution of encapsulation on the biodisponibility of retinol	Objetivo do estudo
Felippi et al	Safety and efficacy of antioxidants-loaded nanoparticles for an anti-aging application	Objetivo do estudo
Forster et al	Ingredients Tracking of Cosmetic Formulations in the Skin: A Confocal Raman Microscopy Investigation	Objetivo do estudo
Gabbanini et al	Analysis of in vitro release through reconstructed human epidermis and synthetic membranes of multi-vitamins from cosmetic formulations	Objetivo do estudo
Garcia-Bilbao et al	Preparation, characterization, and biological evaluation of retinyl palmitate and Dead Sea water loaded nanoemulsions toward topical treatment of skin diseases	Objetivo do estudo
Ghouchi Eskandar et al	Nanoparticle coated submicron emulsions: sustained in-vitro release and improved dermal delivery of all-trans-retinol	Tipo de estudo
Goldinger	Radiation-induced skin changes. Part 1: Skin formation and skin physiology	Tipo de estudo
Grimes	A microsponge formulation of hydroquinone 4% and retinol 0.15% in the treatment of melasma and post inflammatory hyperpigmentation	Objetivo do estudo
Hayden et al	Fully-biobased UV-absorbing nanoparticles from ethyl cellulose and zein for environmentally friendly photoprotection	Objetivo do estudo
Herron	Topical delivery-novel approaches to topical antibiotics promise innovation in the treatment of acne & rosacea	Tipo de estudo
Jenning et al	Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin	Tipo de molécula de retinóide
Jenning	Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN)	Objetivo do estudo
Jenning et al	Solid lipid nanoparticles (SLN(TM)) for topical application: Occlusive properties	
Jenning et al	Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties	Tipo de molécula de retinóide
Jung et al	Diffusion properties of different compounds across various synthetic membranes using Franz-type diffusion cells	Objetivo do estudo
Kawazoe et al	Skin micro-needling and Vitamin A therapy: An alternative method for skin rejuvenation and scar repair	Objetivo do estudo
Keyhanimorrison et al	Optimization of an in-Vitro Method for Evaluating the Release of a Novel Retinoid from Topical Gels	Tipo de molécula de retinóide
Keyhanimorrison et al	Optimization of Gel Formulations of a Novel Retinoid Based on Experimental-Design	Tipo de molécula de retinóide
Kim et al	Retinol-encapsulated low molecular water-soluble chitosan nanoparticles	Objetivo do estudo
Kim et al	Novel anti-wrinkle effect of cosmeceutical product with new retinyl retinoate microsphere using biodegradable polymer	Tipo de molécula de retinóide
Kim et al	A pilot study evaluating the efficacy and safety of retinaldehyde-loaded niosomes against mild-to-moderate acne	Tipo de molécula de retinóide
Klee et al	A novel skin-pH activated delivery system for retinol	Tipo de estudo
Lautenschlager	Liposomes in dermatological preparations	Tipo de estudo
Lee et al	Efficient dermal delivery of retinyl palmitate: Progressive polarimetry and Raman spectroscopy to evaluate the structure and efficacy	Objetivo do estudo

Autor	Título	Motivo da exclusão
Lee et al	A newly synthesized photostable retinol derivative (retinyl N-formyl aspartamate) for photodamaged skin: Profilometric evaluation of 24-week study	Objetivo do estudo
Lee et al	Topical formulation of retinyl retinoate employing nanostructured lipid carriers	Tipo de molécula de retinóide
Leyden	Topical treatment of acne vulgaris: Retinoids and cutaneous irritation	Tipo de estudo
Li et al	Electrospun gelatin nanofibers loaded with vitamins A and E as antibacterial wound dressing materials	Objetivo do estudo
Limcharoen et al	Topical Preretinal Nanoparticles: Biological Activities, Epidermal Proliferation and Differentiation, Follicular Penetration, and Skin Tolerability	Tipo de molécula de retinóide
Limcharoen et al	Increasing the percutaneous absorption and follicular penetration of retinol by topical application of preretinal nanoparticles	Tipo de molécula de retinóide
Limcharoen et al	Microneedle-Facilitated Intradermal Preretinal Nanoparticle Delivery	Objetivo do estudo
Machado et al	Complex nanoemulsion for vitamin delivery: droplet organization and interaction with skin membranes	Objetivo do estudo
Mélot et al	Studying the effectiveness of penetration enhancers to deliver retinol through the stratum corneum by in vivo confocal Raman spectroscopy	Objetivo do estudo
Mezei	Liposomes and the skin	Tipo de estudo
Millikan	Acne therapy: Old wine in new vessels - The promise (and pitfalls) of new drug deliveries and regimens	Tipo de estudo
Mogilevych et al	Study of the vitamins A, E and C esters penetration into the skin by confocal Raman spectroscopy in vivo	Objetivo do estudo
Morales et al	Lipid nanoparticles for the topical delivery of retinoids and derivatives	Tipo de estudo
Muller et al	Retinol encapsulated into amorphous Ca <sup>2+</sup> polyphosphate nanospheres acts synergistically in MC3T3-E1 cells	Objetivo do estudo
Muller et al	Electrospun bioactive mats enriched with Ca-polyphosphate/retinol nanospheres as potential wound dressing	Objetivo do estudo
Nam et al	Poly(acrylate-co-vinylacetate) adhesive patch for sustained dermal delivery of vitamin A	Objetivo do estudo
Nandy et al	Microencapsulation of retinyl palmitate by melt dispersion for cosmetic application	Objetivo do estudo
Nayak et al	Coenzyme Q10 and retinaldehyde co-loaded nanostructured lipid carriers for efficacy evaluation in wrinkles	Objetivo do estudo
Odrobinska et al	Retinol-Containing Graft Copolymers for Delivery of Skin-Curing Agents	Objetivo do estudo
Odrobińska et al	PEG Graft Polymer Carriers of Antioxidants: In Vitro Evaluation for Transdermal Delivery	Objetivo do estudo
Oliveira et al	Topical application of retinyl palmitate-loaded nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of skin aging	Objetivo do estudo
Papageorgiou et al	Photostability of retinoids: The influence of the container	Objetivo do estudo
Park et al	Enhanced Transdermal Drug Delivery by Sonophoresis and Simultaneous Application of Sonophoresis and Iontophoresis	Objetivo do estudo
Pisetpackdeekul et al	Preretinal nanoparticles: stability, release, efficacy, and irritation	Tipo de molécula de retinóide
Praça et al	Microemulsion co-delivering vitamin A and vitamin E as a new platform for topical treatment of acute skin inflammation	Objetivo do estudo
Pudney et al	An in vivo confocal Raman study of the delivery of trans retinol to the skin	Objetivo do estudo
Pyo et al	A novel concept for the treatment of couperosis based on nanocrystals in combination with solid lipid nanoparticles (SLN)	Objetivo do estudo
Randolph	Dermal fibroblasts actively metabolize retinoic acid but not retinol	Objetivo do estudo
Rolland et al	A Comparative-Study of In vitro Release of a Retinoid-Like Drug from Topical Dosage Forms Using an Automated Flow-through Diffusion Cell	Tipo de estudo
Seguí Planelles	Mesotherapy for facial skin rejuvenation	Tipo de estudo

Autor	Título	Motivo da exclusão
Shao et al	Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo	Objetivo do estudo
Sheng et al	Electrospun silk fibroin composite nanofibrous mats loaded with vitamin A and E	Tipo de estudo
Simonnet et al	Nanoformulation of lipids. Nanocapsules, nanoemulsions	Idioma
Simovic et al	Pickering emulsions for dermal delivery	Tipo de estudo
Soriano et al	Endogenous antioxidant cocktail loaded hydrogel for topical wound healing of burns	Objetivo do estudo
Supmuang	Triple protection delivery system for retinal: Preparation, skin penetration and controlled release at the hair follicles	Objetivo do estudo
Swatschek	Microparticles derived from marine sponge collagen (SCMPs): preparation, characterization and suitability for dermal delivery of all-trans retinol	Objetivo do estudo
Szulg et al	Influence of Lecithins on the Skin Absorption of Vitamin-a and Vitamin-E from Liposomes	Tipo de estudo
Teixeira et al	Retinyl palmitate polymeric nanocapsules as carriers of bioactives	Objetivo do estudo
Terrie	Managing Rosacea: Facing future flare-ups	Tipo de estudo
Terrie	Contemporary options for the management of scars	Objetivo do estudo
Toprangkobsin et al	Delivery and diffusion of retinal in dermis and epidermis through the combination of prodrug nanoparticles and detachable dissolvable microneedles	Objetivo do estudo
Törmä	Vitamin A uptake by human skin in vitro	Objetivo do estudo
Tran et al	Pharmacology of RALGA, a mixture of retinaldehyde and glycolic acid	Objetivo do estudo
Valgimigli et al	Lemon (Citrus limon, Burm.f.) essential oil enhances the trans-epidermal release of lipid-(A, E) and water-(B6, C) soluble vitamins from topical emulsions in reconstructed human epidermis	Objetivo do estudo
Weisse et al	Investigations on topically applied vitamin A loaded amphiphilic cyclodextrin nanocapsules	Tipo de molécula de retinóide
Yang et al	Development of retinol-loaded polymeric micelle: Stability of retinol	Idioma
Diwakar et al	Comparison of liposome encapsulated retinol and pure retinol on anti-aging gene expression using human skin model	Tipo de estudo
Nandy et al	Stability and Applicability of Retinyl Palmitate Loaded Beeswax Microcapsules for Cosmetic Use Material properties and stability of microencapsulated actives	Objetivo do estudo
Zhang et al	Codelivery of hydrophilic and hydrophobic drugs in a microneedle patch for the treatment of skin pigmentation	Objetivo do estudo
Auffret	Beauty care for skin aging - Antiradicals	Estudo não recuperado
Babcock et al	A randomized, double-blind, split-face study comparing the efficacy and tolerability of three retinol-based products vs. three tretinoin-based products in subjects with moderate to severe facial photodamage	Estudo não recuperado
Choi	The Study for Retinol Stability using 3-Dimension	Estudo não recuperado
Creek et al	Retinol Delivery to Primary Mouse Epidermal-Cells	Estudo não recuperado
Ho et al	A randomized, double-blind, controlled comparative trial of the anti-aging properties of non-prescription tri-retinol 1.1% vs. prescription tretinoin 0.025%	Estudo não recuperado
Jocham	Liposomes and niosomes in dermatologic therapy	Estudo não recuperado
Martini	Beauty care for skin aging - The active cosmetics	Estudo não recuperado
Mezei	Delivering the goods	Estudo não recuperado
Musy-Preault	How to slow down skin aging	Estudo não recuperado
Oliveira et al	Hydrogel-thickened nanoemulsion with green coffee seed oil for topical delivery of vitamin A	Estudo não recuperado
Rössler et al	Effect of collagen microparticles on the stability of retinol and its absorption into hairless mouse skin in vitro	Estudo não recuperado
Shields et al	Encapsulation, protection and programmed release of retinol from silicone particles for topical applications	Estudo não recuperado
Szulg et al	Preparation of Liposomes with Vitamin-a and Vitamin-E	Estudo não recuperado
Torrado et al	Microencapsulated vitamin A	Estudo não recuperado
Von Der Scheele-Tagung et al	Our skin: Protective and worthy of protection	Estudo não recuperado
Walchner	Topical treatment regimens: PUVA	Estudo não recuperado

### APÊNDICE 3 – PLANILHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Autor	Ano de publicação	País	Sistema de entrega	Retinóide	Concentração de retinóide	Potencial zeta (mv)

Tamanho de partícula (nm)	Índice de polidispersão	Eficácia de encapsulamento (%)	Teste de permeação cutânea (Difusão células de Franz)	Teste de irritação cutânea	Teste de viabilidade celular