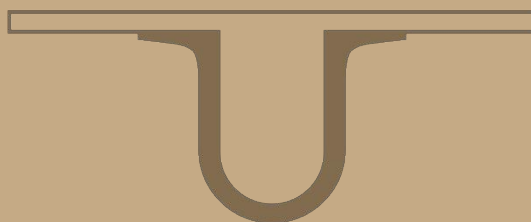




UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA



Ana Margarida Amaral Duarte de Moura

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Review on the Therapeutic Use of Topical Vitamin A Derivatives in Skin Aging” referentes à unidade curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação, respectivamente, da Dra. Rossana Costa, Dr. Diogo Duarte e da Professora Doutora Carla Varela e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

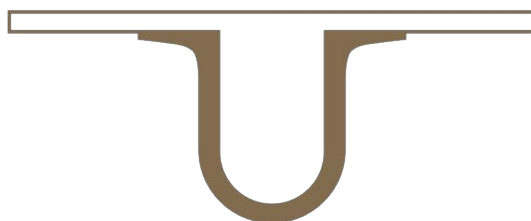
Ana Margarida Amaral Duarte de Moura

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A Review on the Therapeutic Use of Topical Vitamin A Derivatives in Skin Aging” referentes à unidade curricular “Estágio Curricular”, sob a orientação, respectivamente, da Dra. Rossana Costa, Dr. Diogo Duarte e da Professora Doutora Carla Varela e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Eu, Ana Margarida Amaral Duarte de Moura, estudante do Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas, com o nº 2013131850, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*A Review on the Therapeutic Use of Topical Vitamin A Derivatives in Skin Aging*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de Setembro de 2018.

Ana Margarida Amaral Duarte de Moura

## **Agradecimentos**

Sendo esta a oportunidade para o fazer, gostaria de agradecer a todos aqueles que, sem exceção, me ajudaram a percorrer este caminho. Repleto de alto e baixos, foram os momentos aqui passados que mais irei valorizar por isso, um sincero obrigado por me terem permitido vivê-los.

Em particular, gostaria igualmente de agradecer à Farmácia Higiene e ao Magium Farma pelas oportunidades concedidas e à Professora Doutora Carla Varela pelo apoio prestado.

## Índice

### RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de abreviaturas .....	2
1. Introdução.....	3
2. Análise SWOT.....	4
3. Forças .....	4
3.1. Integração na equipa e ambiente de trabalho.....	4
3.2 Experiência e diversidade da equipa .....	5
3.3 Aprendizagem por fases .....	5
3.4 Localização e diversidade de utentes .....	5
3.5 Diversidade de funções executadas .....	6
3.5.1. Gestão de Produtos/Encomendas .....	6
3.5.2 Revisão de receituário e facturação .....	6
3.5.3. Criação de lineares e campanhas promocionais .....	6
3.5.4 Preparação de manipulados .....	7
3.5.5 Atendimento ao público .....	7
3.6 Contacto com todo o tipo de receituário.....	8
3.7. Formação contínua .....	8
3.8. Número de Estagiários.....	8
4. Fraquezas .....	8
4.1. Inseguranças iniciais no atendimento .....	9
4.2. Associação do princípio ativo ao nome comercial .....	9
4.3. Áreas de conhecimento limitado .....	9
5. Oportunidades.....	10
5.1 Desenvolvimento de competências de comunicação e <i>soft skills</i> .....	10
5.2 Complemento ao MICF .....	10
5.3 Aplicação de conhecimentos no aconselhamento farmacêutico.....	10
6. Ameaças .....	10
6.1 Estabelecimentos de venda de MNSRM.....	10
6.2 Exposição à realidade da área.....	11
6.3 Alterações constantes.....	11

7. Casos Práticos .....	12
7.1. Dor de garganta .....	12
7.2. Tosse .....	12
8. Conclusão .....	12
Bibliografia .....	14

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO NA MAGIUM FARMA

1. Introdução .....	17
2. Análise SWOT .....	18
3. Forças .....	18
3.1. Integração na equipa e ambiente de trabalho .....	18
3.2 Acompanhamento .....	19
3.3 Formação complementar .....	19
3.4 Meio envolvente .....	19
3.5 Atualização constante .....	20
4. Fraquezas .....	20
4.1 Área de conhecimento limitado .....	20
4.2 Localização .....	20
4.3 Timing .....	21
5. Oportunidades .....	21
5.1 Estágio como ponto de partida .....	21
5.2 Contexto do mercado farmacêutico .....	21
5.3 Formações .....	21
6. Ameaças .....	22
6.1. Competitividade .....	22
6.2 Tempo de preparação .....	22
6.3 Falta de oportunidades .....	22
7. Conclusão .....	23
8. Bibliografia .....	24
9. Anexos .....	25

# A REVIEW ON THE THERAPEUTIC USE OF TOPICAL VITAMIN A DERIVATIVES IN SKIN AGING

List of abbreviations .....	27
Abstract.....	28
1. Introduction.....	30
2. Skin Aging.....	32
2.1. Intrinsic skin aging .....	33
2.2. Extrinsic skin aging.....	33
3. Characterization of vitamin A.....	35
3.1. Historical background.....	35
3.2. Forms of vitamin A .....	36
3.3. Structural and biochemical comparison .....	37
3.4. Mechanism of action .....	40
3.5. Adverse effects and teratogenicity .....	41
4. Reversal of skin aging .....	43
5. Other applications of vitamin A and derivatives .....	47
5.1. Acne.....	47
5.2. Psoriasis .....	48
5.3. Cancer prevention.....	49
6. Final considerations.....	51
7. Bibliography.....	52

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Higiene

Dra. Rossana Costa



### **Lista de abreviaturas**

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**DIM** – Delegados de Informação Médica

**FC** – Farmácia Comunitária

**FH** – Farmácia Higiene

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PVP** – Preço de Venda ao Público

**SWOT** – *Strenghts* (forças), *Weaknesses* (fraquezas), *Opportunities* (oportunidades), *Threats* (ameaças)

## 1. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui, no 2º semestre do 5º ano, um semestre inteiramente dedicado ao estágio curricular, com o pressuposto de dar a conhecer aos estudantes a próxima etapa que os aguarda, a vida profissional. Essa terá como pano de fundo a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e, por isso, esta experiência consiste na preparação final para o começo desse caminho.

Como parte integrante desta última etapa, a Farmácia Comunitária (FC) teria de estar obrigatoriamente presente. Como tal, decidi estagiar na Farmácia Higiene (FH) de Esgueira, onde já tinha tido a oportunidade de estagiar na ocasião de um estágio de verão, durante o mês de Julho de 2017.

Esta farmácia localiza-se na freguesia de Esgueira, concelho de Aveiro, e usufrui de algumas qualidades ímpares que me levaram a decidir estagiar lá novamente. Em primeiro lugar, tem uma equipa que não só teve uma atitude extremamente afável para comigo em todas as ocasiões, como está sempre disposta a partilhar conhecimentos e experiências, tornando toda a experiência muito mais enriquecedora e valiosa. Em segundo lugar, apesar da sua localização não ser no centro da cidade de Aveiro, é central na sua freguesia. Por isso, tem uma afluência moderada a alta e uma diversidade de casos que tornam o estágio mais abrangente e prático. Por último, usufrui de instalações recentemente renovadas, tornando o atendimento ao público mais prazeroso e melhorando a qualidade do dia-a-dia dos seus profissionais e utentes.

O estágio decorreu durante um período de quatro meses, de Janeiro a Abril, tendo sido realizado o número total de horas previamente estipulado.

O presente relatório encontra-se sob a forma de uma análise SWOT e descreve a minha experiência na FH durante o referido estágio curricular.

Esta é uma análise praticada em contexto de empresa, negócio ou produto, no qual se avalia o seu posicionamento relativamente a quatro parâmetros, nomeadamente: forças (*Strengths*) e fraquezas (*Weaknesses*), ambas referentes a fatores internos, e oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), relativas a fatores externos.

Com auxílio da análise acima descrita, espero conseguir ilustrar a minha experiência na FH.

## 2. Análise SWOT

Tabela 1 Análise SWOT relativa ao estágio na FH

	Positivos	Negativos
Internos	<p><b>FORÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Integração na equipa e ambiente de trabalho</li> <li>- Experiência e diversidade da equipa</li> <li>- Aprendizagem por fases</li> <li>- Localização e diversidade de utentes</li> <li>- Diversidade de funções executadas</li> <li>- Contacto com todo o tipo de receita</li> <li>- Formação contínua</li> <li>- Número de estagiários</li> </ul>	<p><b>FRAQUEZAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inseguranças iniciais no atendimento</li> <li>- Associação do princípio ativo ao nome comercial</li> <li>- Áreas de conhecimento limitado</li> </ul>
Externos	<p><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desenvolvimento de competências de comunicação e <i>soft skills</i></li> <li>- Complemento ao MICF</li> <li>- Aplicação de conhecimentos no aconselhamento farmacêutico</li> </ul>	<p><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estabelecimentos de venda de MNSRM</li> <li>- Exposição à realidade da área</li> <li>- Alterações constantes</li> </ul>

### 3. Forças

Ao longo do estágio em FC foram-me dadas oportunidades de aprendizagem e conhecimento, científico e pessoal, que me permitiram adquirir competências e ensinamentos que irei sempre valorizar.

#### 3.1. Integração na equipa e ambiente de trabalho

Apesar da minha integração na FH ter começado a pretexto de um estágio de verão, no ano passado, em ambas as ocasiões essa integração foi feita com simpatia e cooperação por parte de todos os elementos da equipa. Isso torna o ambiente de trabalho mais agradável e o serviço prestado aos utentes excelente. Ao longo do estágio demonstraram-se sempre disponíveis para o esclarecimento de qualquer dúvida, tanto científica como prática, relativamente ao funcionamento da farmácia, o tornou toda a experiência mais confortável e descontraída.

### 3.2 Experiência e diversidade da equipa

A par do bom ambiente que a equipa fornece, é igualmente importante referir que a grande maioria dos colaboradores tem uma larga experiência de trabalho na área de FC, em particular na FH, o que dá uma outra importância à diversidade de conhecimentos e experiências vividas na área. Os elementos mais recentes da equipa vêm complementar esse conhecimento e oferecer uma outra perspectiva sobre o meio farmacêutico. São estes fatores que, para mim, são a grande mais-valia desta farmácia quer do ponto de vista do estagiário, como do ponto de vista do utente. O reflexo disso está na qualidade de serviço que a equipa presta aos seus utentes.

### 3.3 Aprendizagem por fases

Sendo que o trabalho envolvido no funcionamento de uma farmácia inclui tantas partes, a minha participação na FH foi faseada, de modo a que pudesse compreender o funcionamento de cada parte e a pudesse executar de forma correta e segura. Começaram por me mostrar o espaço envolvente da farmácia e a dar a conhecer a equipa. De seguida, comecei a realizar trabalhos de retaguarda (“*Backoffice*”), onde me foram explicados e demonstrados vários procedimentos referentes à mercadoria (chegada à farmácia, entrada no programa, arrumação na devida gaveta, possível devolução do produto), enquanto ao mesmo tempo ficava a conhecer o sistema informático utilizado – SIFARMA 2000®.

Numa segunda instância, foi introduzido o trabalho “de balcão”. Com os conhecimentos adquiridos anteriormente, tornou-se mais fácil realizar tarefas como o aviamento de receitas e a procura de artigos nas devidas gavetas.

Este método de aprendizagem faseada foi sem dúvida uma das melhores estratégias para a aquisição e assimilação de conhecimentos e experiências, no contexto de farmácia comunitária.

### 3.4 Localização e diversidade de utentes

Como já foi referido anteriormente na introdução deste relatório, apesar da FH não ser uma farmácia central no contexto de cidade, é central na sua freguesia. Isto torna-a particularmente importante no que diz respeito à afluência que tem diariamente como à diversidade da mesma. Por um lado, permite o convívio com utentes fiéis à farmácia e, por outro, permite um contacto mais diverso com novos utentes da zona que por uma razão ou outra (proximidade, falta de stock, etc.) se deslocaram à FH. Devido a estas condições, no atendimento ao público, tive a oportunidade de

contactar com uma diversa quantidade de casos, o que se revelou bastante formador e enriquecedor.

### 3.5 Diversidade de funções executadas

#### 3.5.1. Gestão de Produtos/Encomendas

Como referi anteriormente, numa primeira instância fiquei encarregue de recepcionar, organizar, arrumar e devolver encomendas. Pessoalmente, esta foi uma parte muito importante do estágio pois permitiu que me familiarizasse com os produtos disponíveis na farmácia, no que diz respeito a apresentação e função, antes de passar para o atendimento de utentes.

#### 3.5.2 Revisão de receituário e facturação

A revisão de receitas é uma actividade de *backoffice* diariamente executada com o objectivo de se certificar que todas as informações relevantes estão presentes nas mesmas, nomeadamente: regime de comparticipação aplicado, assinatura do médico prescriptor, respetiva vinheta (quando aplicável), data de validade, a respectiva facturação e assinatura do utente. Após a execução destes passos, é necessário carimbar, rubricar e datar cada receita recebida e organiza-las de acordo com o lote.

É assim fácil de compreender que a pressão do atendimento nem sempre permite a execução destes passos com segurança e cuidado. Logo, a verificação diária possibilita a detecção e correcção de possíveis erros que possam surgir atempadamente.

É importante referir que o surgimento das receitas desmaterializadas veio, sem dúvida, diminuir drasticamente a necessidade deste processo.

#### 3.5.3. Criação de lineares e campanhas promocionais

A elaboração de lineares é, na minha opinião, um dos aspectos mais importantes para a farmácia por ser essencial para chamar a atenção do utente para determinados produtos ou campanhas em vigor. Foi igualmente uma das tarefas que mais gostei de executar durante o estágio, com o auxílio da Dra. Rossana e do Dr. João, tendo-me permitido pôr em prática alguns conceitos abordados em disciplinas como Organização e Gestão Farmacêutica, e *Marketing* e Comunicação.

Ao longo do estágio entrei em contacto com material promocional de campanhas referentes especialmente à Dermocosmética, como protectores solares e outros produtos de cuidado da pele. Isto foi útil na medida que ilustrou o facto de uma boa formação em *Marketing* se revelar útil para perceber como funcionam estas

campanhas, de que forma se pode integrar o material promocional enviado por parte dos laboratórios no espaço físico da farmácia e, finalmente, em que medida elas têm implicações para a facturação da mesma.

#### 3.5.4 Preparação de manipulados

De acordo com o Decreto-Lei nº 95/2004 de 22 de Abril<sup>1</sup>, a preparação de manipulados é da inteira responsabilidade da profissão farmacêutica. No entanto, são estabelecidas condições para a sua execução, nomeadamente “ só podendo realizar-se se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida”<sup>1</sup>. Apenas em situações de aplicação cutânea e ajuste de doses em pediatria, ou em caso de alteração da via de administração, a preparação de manipulados mantém-se necessária.

A FH recebe com relativa frequência pedidos de preparação de manipulados. Com o auxílio do Dr. Pedro e do Dr. Carlos, tive a oportunidade de participar na preparação de alguns, nomeadamente uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação e uma suspensão oral de espironolactona. Estas situações dão-me a possibilidade de aplicar e rever alguns conhecimentos adquiridos em disciplinas como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. No entanto é importante referir que a dificuldade de aquisição de matérias-primas e as exigências legais são por vezes um obstáculo à sua preparação.

#### 3.5.5 Atendimento ao público

O atendimento ao público é um dos aspectos mais relevantes no que diz respeito a este estágio curricular, não só porque estamos em contacto direto com os utentes mas também pela necessidade de estar confiante nas matérias abordadas ao longo do curso. Esta torna-se uma excelente oportunidade para a consolidação de conhecimentos adquiridos.

Pela forte proximidade que as farmácias têm às populações, elas tornam-se o local de eleição para solucionar problemas de saúde de forma fácil e rápida. Por vezes, o impacto do farmacêutico não passa directamente pelo fornecimento de medicação, mas sim pela sua contribuição no que diz respeito à mudança de hábitos de vida menos saudáveis.

O aconselhamento do farmacêutico tanto na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) como de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia, é importantíssimo. É a nossa função esclarecer dúvidas relativamente à toma da medicação (indi-

cação terapêutica, posologia, modo de administração, etc.). No momento em que fui incentivada a ir para o balcão, rapidamente fui confrontada com variadas situações por isso, numa fase inicial, fui acompanhada por um colaborador da farmácia, frequentemente pelo Dr. João, tendo este sido sempre extremamente paciente e esclarecedor. Posteriormente, foi-me dada mais autonomia e passei a realizar atendimentos individualmente. No caso de qualquer dúvida que surgisse, era sempre incentivada a pedir conselhos e esclarecimentos.

Gostaria assim de ressaltar a ajuda prestada pela equipa e de agradecer igualmente a confiança que depositaram em mim na elaboração das tarefas.

### 3.6 Contacto com todo o tipo de receituário

Segundo a portaria nº 284-A/2016 de 4 de novembro<sup>2</sup>, há uma tendência para o aumento da prescrição por receita desmaterializada. Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de trabalhar com vários tipos de receitas, nomeadamente: prescrição manual, prescrição electrónica com materialização de receita e prescrição electrónica com desmaterialização de receita<sup>3</sup>.

Foi possível constatar que as Receitas Sem Papel oferecem benefícios claros, uma vez que evitam possíveis erros associados à dispensa dos medicamentos. No entanto, ressalvo a importância do contacto com os restantes tipos de receitas para ficar a conhecer os variados regimes de participação em vigor.

### 3.7. Formação contínua

A visita por parte de Delegados de Informação Médica (DIM) à farmácia era frequente. Estes tinham como objectivo expor os seus produtos e, nessas ocasiões, uma breve formação era dada aos profissionais sobre os mesmos. Isto tornava-se uma forte mais-valia na altura do aconselhamento aos utentes, especialmente no caso da Dermocosmética e da Suplementação, onde a oferta de produtos é variadíssima.

### 3.8. Número de Estagiários

A FH tinha, na altura em que decorreu o meu estágio, duas estagiárias. Adicionalmente, apesar de ambas termos estagiado ao mesmo tempo, houve um intervalo de dois meses entre o início de cada estágio. Isto permitiu que cada uma de nós tivesse uma introdução individual à farmácia de modo a ficar a perceber o seu funcionamento. Adicionalmente, qualquer dúvida que surgisse podíamos sempre questionar-nos uma à outra, o que torna a aprendizagem mais rápida e descontraída.

## 4. Fraquezas

Apesar de esta ter sido uma experiência muito frutuosa, também teve os seus pontos negativos. Esses foram, muitas vezes, reflexo de fatores pessoais e de lacunas no plano de estudos do MICF.

### 4.1. Inseguranças iniciais no atendimento

A única experiência de contacto com o público que tinha tido anteriormente foi no estágio de verão que realizei no ano passado. Apesar de ter sido uma boa introdução ao atendimento, especialmente tendo sido na mesma farmácia que realizei este estágio, a insegurança que senti por falta de confiança nas minhas capacidades esteve igualmente presente. No entanto, penso que esse tipo de sensação é natural no início de um estágio e, apesar de ter sido um obstáculo em certas ocasiões, a vontade de o superar e de ganhar mais autonomia revelaram-se fortes incentivos.

As situações de maior insegurança, para mim, foram casos de aconselhamento de MNSRM e de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia, nomeadamente para a prevenção ou tratamento de sintomas leves ou afecções não complicadas. A grande variedade deste tipo de produtos e a falta de conhecimento que eu tinha sobre eles justificou essa dificuldade.

No entanto, a prática e a ajuda da equipa técnica revelaram-se mais uma vez essenciais para a evolução desta vertente.

### 4.2. Associação do princípio ativo ao nome comercial

O contacto que nós temos ao longo do MICF com nomes comerciais de medicamentos é extremamente reduzido. Uma das grandes dificuldades com que me deparei ao longo do estágio foi a associação dos mesmos com os princípios ativos correspondentes.

O tempo passado no *backoffice* foi bastante útil para poder superar essa dificuldade e, a par disso, perceber que medicamentos eram mais solicitados no atendimento aos utentes também ajudou bastante.

O facto da denominação comum internacional (DCI) ser actualmente obrigatória, segundo a Lei nº 11/2012 de 8 de março<sup>4</sup>, foi também uma grande ajuda na medida que o nome do princípio ativo facilita a associação ao grupo farmacológico correspondente e, conseqüentemente, à sua indicação terapêutica.



### 4.3. Áreas de conhecimento limitado

Tendo em consideração a grande variedade de temáticas que são abordadas ao longo do curso, o facto de termos um estágio em farmácia comunitária obrigatório deveria, na minha opinião, garantir um maior enfoque em certas áreas. Algumas lacunas que destaco são em áreas como a veterinária, a dermocosmética, a fitoterapia e dispositivos médicos. Estas áreas abrangem uma grande percentagem de produtos disponíveis na farmácia e, pois isso, justificam uma maior dedicação do que aquela que nos é oferecida ao longo do curso.

## 5. Oportunidades

### 5.1 Desenvolvimento de competências de comunicação e *soft skills*

Uma boa capacidade de comunicação deverá estar sempre presente num farmacêutico. Como agente de saúde pública, a forma como se transmite a informação ao utente é decisiva para a sua compreensão. Como tal, essa capacidade deverá ser adaptada em função da pessoa com quem se pretende comunicar, sendo algo que se desenvolve através da prática. Um dos benefícios de ter uma diversidade grande de utentes que frequentam a farmácia é a oportunidade de lidar com variadas situações durante o atendimento. Isto torna-se bastante útil pois serve de exemplo prático que certamente será utilizado no futuro.

### 5.2 Complemento ao MICF

O MICF, fruto do seu alargado plano de estudos, permite que o aluno ganhe competências numa área tão abrangente com a área farmacêutica. No entanto, essa abrangência não implica, na minha opinião, melhor preparação para entrar no mercado farmacêutico. O estágio é visto como o culminar e o aprimorar de cinco anos de formação, como tal, a sua vertente mais prática permite completar a formação teórica até agora obtida e colmatar algumas falhas que possam estar presentes. Desta forma, julgo que a padronização de diversos temas a abordar durante o estágio, nomeadamente a Dermocosmética, a Puericultura e a Veterinária, seria uma mais-valia enriquecedora para o estagiário.

### 5.3 Aplicação de conhecimentos no aconselhamento farmacêutico

Como já foi referido anteriormente, o MICF é um curso extremamente abrangente e multidisciplinar. Os conhecimentos teóricos adquiridos em disciplinas como Farmacologia, Farmacoterapia, Intervenção Farmacêutica em Auto-Cuidados de Saúde e Farmácia Clínica revelaram-se extremamente úteis durante o decorrer do es-

tágio. O atendimento ao público foi, em particular, especialmente importante ao permitir que eu pudesse colocar os conhecimentos que adquiri e consolidar os mesmos. Adicionalmente, permitiu que eu pudesse desenvolver competências no aconselhamento farmacêutico, algo tão importante na profissão.

## 6. Ameaças

### 6.1 Estabelecimentos de venda de MNSRM

A abertura de pontos de venda de MNSRM e a venda *online* de suplementos alimentares e de produtos de saúde e bem-estar é algo que constitui a realidade do panorama farmacêutico, quer queiramos quer não. Isto é algo que tem impacto tanto a nível económico, nas farmácias, como a nível de responsabilidade profissional. O aumento da concorrência neste tipo de produtos leva à diminuição das margens de lucro que já por si só são reduzidas. Isto traduz-se numa dificuldade crescente em manter a rentabilidade das farmácias e exige uma gestão cuidadosa das mesmas.

### 6.2 Exposição à realidade da área

A exposição que tive a esta área através deste estágio foi extremamente proveitosa. Durante quatro meses tive a oportunidade de ver e compreender uma das áreas mais importantes de atuação do farmacêutico, a farmácia comunitária. Como alguém que nunca se identificou com o aconselhamento ao balcão, fiquei surpreendida ao reparar no contacto com as diversas realidades a que este me expôs. No entanto, tenho noção que o gosto que desenvolvi se deveu às particularidades da farmácia em questão e que, na eventualidade de entrar nesta área, correria o risco de tal não se voltar a verificar.

Assim, termino este estágio com a ideia que a realidade ao qual fui exposta poderá não se verificar em grande parte das situações. Isso poderá conduzir ao meu desinteresse pela área após uma experiência futura num contexto diferente.

### 6.3 Alterações constantes

Ao longo do estágio constatei, ao dar entrada de encomendas, que foram diversas as ocasiões onde houve alterações no PVP (Preço de Venda ao Público) dos medicamentos marcados. Essas mudanças levam a uma possível desconfiança por parte de alguns utentes que pensam que a farmácia pudesse ser a responsável por essa variabilidade de preços.

No que diz respeito a medicamentos de venda livre (não marcados), a variação de preços é igualmente constante. Isto exige uma atenção redobrada sobre o

PVP de modo a que a margem de lucro se mantenha e para que não haja produtos iguais em exposição, com PVPs diferentes. Esta realidade é particularmente importante quando a farmácia está enquadrada num meio urbano e os preços são mais competitivos. O maior contributo para essa situação é o contexto económico do país, onde a perda de poder de compra se reflecte numa atenção redobrada, por parte dos consumidores, nas variações de preço, ainda que pequenas.

Outro fator de alteração, ainda que com menos peso, são as alterações no *design* das embalagens dos medicamentos ou até dos próprios comprimidos em si. Isto torna-se particularmente problemático para idosos onde a frequente polimedicação e a possível baixa escolaridade os leva a distinguir a medicação através da aparência da caixa e/ou dos comprimidos.

Estas situações merecem um olhar atento por parte dos farmacêuticos de modo a alertar os utentes de possíveis alterações e evitar situações desagradáveis.

## **7. Casos Práticos**

O período no qual realizei o estágio coincide com a altura do ano mais propícia a casos de gripe, constipações e afecções da garganta. Assim, foi expectável que vários utentes se tenham dirigido à farmácia de modo a procurar ajuda nessas situações. Em baixo apresento dois casos práticos relativos às mesmas e explico de que forma realizei o aconselhamento farmacêutico.

### **7.1. Dor de garganta**

Neste caso particular, uma senhora queixava-se de dores de garganta e procurava algo para a aliviar. Comecei por questionar relativamente à intensidade da dor, ou seja, se se tratava de uma leve irritação ou se sentia mesmo dor a engolir. Quando a senhora se queixou de dores mais fortes, optei por aconselhar umas pastilhas com anti-inflamatório, uma vez que já haveria sintomas de inflamação. Posteriormente, questionei a senhora relativamente à possibilidade de ser ou não diabética, tendo a resposta sido afirmativa. Desta forma, optei por umas pastilhas sem açúcar, nomeadamente Strepfen® Laranja Sem Açúcar, após questionar sobre a preferência da senhora relativamente ao sabor. Por fim, informei-a que deveria tomar uma pastilha no mínimo de 3 em 3 horas, com um máximo diário de 5 pastilhas, não mais que 3 dias seguidos<sup>5</sup>.

## 7.2. Tosse

Nesta situação, fui procurada por um senhor que pretendia obter um xarope para a tosse de modo a aliviar o desconforto da esposa. No entanto, quando o questionei relativamente ao tipo de tosse, o senhor não me soube responder. Não sabendo se se tratava de uma tosse seca ou produtiva, decidi questionar o Dr. André relativamente ao melhor xarope a aconselhar. Após uma breve discussão, decidi aconselhar Bronchodual<sup>®</sup> por poder ser utilizado em ambas as situações<sup>6</sup>.

## 8. Conclusão

O estágio curricular que realizei na FH revelou-se uma agradável surpresa e a conclusão ideal de cinco anos de formação e aprendizagem. Foi, sem dúvida, uma experiência marcante não só no meu percurso académico mas também para o começo da minha vida profissional.

Este é o momento onde pomos em prática tudo o que aprendemos até então e temos a oportunidade de testemunhar o verdadeiro impacto que a intervenção farmacêutica tem sobre a sociedade.

Considerando a minha experiência na FH, posso afirmar que com ela me tornei uma estudante mais segura dos conhecimentos que tenho vindo a adquirir e, como futura farmacêutica, ganhei experiências e competências que, sem dúvida, serão proveitosas no futuro. A nível pessoal, o contributo que esta experiência teve para o meu crescimento foi marcante. Através do desenvolvimento de competências não tão exploradas, como a capacidade de comunicação com utentes, sinto-me mais preparada para iniciar a minha vida profissional e desempenhar o meu papel de farmacêutica.

Gostava de deixar uma palavra especial de agradecimento a toda a equipa da FH que, através do excelente acompanhamento e companhia que me proporcionou, moldou a minha percepção dos valores essenciais presentes num bom farmacêutico e me mostrou a relevância do seu papel a nível de promoção da saúde pública.

**Bibliografia**

1. **Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril** – Diário da República: 1 série - A, nº 95, 2004. [Consult. 1 set. de 2018]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL\\_95\\_2004.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf)
2. **Portaria nº 284 – A/2016, de 4 de novembro** - Diário da República: 1ª Série, nº 212, 1º Suplemento, 2016. [Consul. 1 set. de 2018] – Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/75660778>
3. **Portaria nº224/2015, de 27 de julho.** – Diário da República: 1ª série, nº144, 2015 [Consul. 1 set. de 2018]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/69879391>
4. **Lei nº11/2012, de 8 de março.** – Diário da República: 1ª série, nº49, 2012. [Consult. 1 set. de 2018]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/54227>
5. **Strepten Laranja Sem Açúcar®.** *Reckitt Benckiser* [Consult. 1 set. de 2018]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=53219&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53219&tipo_doc=rcm)
6. **Bronchodual®.** *Omega pharma* [Consul. 1 de set. de 2018]. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=587282&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=587282&tipo_doc=rcm)

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM MARKETING DIGITAL

Magium Farma

Dr. Diogo Duarte

## **Lista de abreviaturas**

**DIM** – Delegados de Informação Médica

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**IF** – Indústria Farmacêutica

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**PF** – Para-farmácia

## 1. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui um semestre final apenas dedicado a estágios curriculares. O mesmo é composto por um estágio em Farmácia Comunitária, obrigatório na sua natureza, e por outro facultativo que poderá variar no que diz respeito à área de atuação do Farmacêutico, sendo as possibilidades: Farmácia Hospitalar, Distribuição, Indústria Farmacêutica, Assuntos Regulamentares, Marketing Farmacêutico, entre outros.

Decidi optar por uma das áreas na qual mais me interessei ao longo do curso mas que, infelizmente, não é a mais explorada, sendo esta o Marketing Farmacêutico. O estágio no Magium Farma foi uma das melhores possibilidades com a qual me cruzei ao longo do curso de aprofundar essa área e, potencialmente, vir a segui-la como parte do meu percurso profissional.

O Magium Farma<sup>1</sup> é uma empresa que estabelece uma ponte entre Farmácias e Para-Farmácias (PF), e a Indústria Farmacêutica (IF), garantindo aos seus parceiros a promoção ativa do seu catálogo de produtos, associada a uma rastreabilidade total do mercado. As Farmácias e PF por sua vez, têm disponíveis condições economicamente mais favoráveis, relativamente ao canal convencional.

O estágio que realizei teve a duração de três meses, tendo decorrido do dia 2 de

Maio a 31 de Julho, nas instalações da Empifarma em Montemor-o-Velho, com o horário diário das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira.

Este teve como objectivo explorar a presença do Magium nas redes sociais. Como tal, fui incumbida de analisar a rede social *Instagram* e de que forma o Magium poderia tirar proveito dessa plataforma.

De seguida, visitei um total de vinte farmácias entre Aveiro e Coimbra com o objectivo de recolher *feedback* por parte de farmacêuticos e técnicos de farmácia sobre as etiquetas de posologia que estavam a ser desenvolvidas pelo Magium, tendo procedido à realização de um relatório com toda a informação obtida e a análise estatística dos dados, bem como as conclusões tiradas, de modo a melhorar as etiquetas.

Finalmente, realizei uma análise de *Benchmarking* sobre o Magium com o objectivo de apontar possíveis melhorias que poderiam ser implementadas na empresa, baseadas em práticas de empresas líderes no seu segmento de mercado, e tendo igualmente em conta considerações que foram partilhadas pelas colaboradoras



do Magium quando questionadas sobre o tema.

O presente relatório terá a distribuição de uma análise SWOT e engloba a minha experiência no Magium Farma. Este tipo de análise engloba quatro vertentes, sendo elas resumidamente: Forças (*Strengths*), Fraquezas (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*).

## 2. Análise SWOT

Tabela 1 Análise SWOT relativa ao estágio no Magium Farma

	Positivos	Negativos
Internos	<p><b>FORÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Integração na equipa e ambiente de trabalho</li> <li>- Acompanhamento</li> <li>- Formação complementar</li> <li>- Meio Envolvente</li> <li>- Atualização constante</li> </ul>	<p><b>FRAQUEZAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Área de conhecimento limitado</li> <li>- Localização</li> <li>- <i>Timing</i></li> </ul>
Externos	<p><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estágio como ponto de partida</li> <li>- Contexto do mercado farmacêutico</li> <li>- Formações</li> </ul>	<p><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Competitividade</li> <li>- Tempo de preparação</li> <li>- Falta de oportunidades</li> </ul>

## 3. Forças

O estágio que tive a oportunidade de fazer no Magium Farma foi sem dúvida uma experiência muito proveitosa, como tal tenho alguns pontos que gostaria de destacar:

### 3.1. Integração na equipa e ambiente de trabalho

Sem dúvida que um dos pontos fortes deste estágio foi, pessoalmente, o excelente ambiente familiar e descontraído que os colaboradores do Magium Farma proporcionaram. Desde o primeiro dia demonstraram uma amabilidade que me surpreendeu, pela positiva obviamente, na medida que se mostraram totalmente disponíveis para me ajudar a integrar na empresa e fazer-me sentir confortável. Sendo esta a minha primeira experiência numa empresa estava um pouco apreensiva, es-

pecialmente sendo estagiaria. No entanto, o apoio que sempre me prestaram foi sem dúvida um fator decisivo para a minha adaptação. Mais do que qualquer outra, esta será a principal razão que me fará recordar esta experiência com saudade.

### 3.2 Acompanhamento

O contacto com o Dr. Diogo Duarte, orientador do estágio, durante os três meses foi constante. Através de reuniões presenciais ou mesmo através de *Skype*, era sempre feito um acompanhamento relativamente a trabalhos pedidos, estabelecimento de prazos e solicitações de pequenas tarefas que fossem preciso realizar. Essa monitorização não só permitiu que tivesse os trabalhos que me fossem pedidos sob controlo, como permitiu que fossem dissipadas dúvidas, rápida e prontamente.

Tenho a apontar a valiosa ajuda e companhia que o Renato, *designer* digital do Magium, me forneceu durante o estágio, tendo sempre o cuidado de perguntar se precisava de ajuda com alguma tarefa que surgisse.

### 3.3 Formação complementar

A pretexto deste estágio, foi-me pedido que realizasse variados trabalhos de pesquisa, todos eles aplicados ao Magium Farma e ao contexto atual do mercado farmacêutico. Isto permitiu que tivesse ganho conhecimentos sobre variadas áreas não tão focadas no plano curricular do curso. Essas mesmas lacunas dizem respeito a áreas como o Empreendedorismo, Marketing e Gestão, entre outras, que servem de pilares para quem pretende seguir esta área profissional. Desta forma, este estágio veio complementar essa lacuna e permitiu que fosse, pela primeira vez, exposta a um ambiente empresarial aplicado ao sector farmacêutico.

Um dos pontos fulcrais que retirei destes trabalhos foi a necessidade de ter formação em áreas financeiras e de marketing, algo que nem sempre é tão focado em contexto de Farmácia Comunitária, mas que numa empresa assume um papel de destaque.

### 3.4 Meio envolvente

Como já foi referido na introdução deste relatório, o estágio decorreu nas instalações do Magium Farma em Montemor-o-Velho, partilhando instalações com a Empifarma, um Distribuidor por Grosso. Isto permitiu que pudesse testemunhar não só o funcionamento do Magium, como toda a logística envolvida num distribuidor farmacêutico. Foi possível estar próximo não só do *Call Center* Magium como do

*Call Center* Empifarma e do seu armazém. Assim, tive a oportunidade de ver o funcionamento de ambas as empresas o que, na minha opinião, destaca o valor e a oportunidade deste estágio.

Outro ponto positivo foi perceber de que forma estes profissionais estabelecem o contacto com as farmácias e compreender quais as possíveis dificuldades que possam existir. Assim, ganhei uma perspectiva mais ampla relativamente ao funcionamento das diferentes partes do mercado farmacêutico.

### 3.5 Atualização constante

A acompanhar a tendência da Farmácia Comunitária, também o Magium era visitado por Delegados de Informação Médica (DIM). Estes vinham por parte de laboratórios cujos produtos iriam entrar para o portefólio do Magium. Desta forma, os seus colaboradores tinham formação sobre os produtos que iriam vender, estando aptos para fazer uma promoção segura e confiante dos mesmos.

Pessoalmente, não só foi interessante acompanhar os colaboradores do Magium a estas formações e aprender mais sobre os produtos que eles comercializam, como testemunhar as semelhanças que um armazém de distribuição grossista tem para uma farmácia de oficina, no que diz respeito à constante atualização de informação por parte dos laboratórios.

## 4. Fraquezas

Embora esta tenha sido uma experiência rica em pontos positivos, tem igualmente alguns pontos negativos a apontar que devem servir de base para uma melhoria futura.

### 4.1 Área de conhecimento limitado

O desafio deste estágio partiu da fraca preparação que o plano de estudos do MICE oferece relativamente a áreas menos aprofundadas, nomeadamente a do Marketing e Gestão. Isto reflectiu-se no desenvolvimento dos trabalhos que me foram pedidos e na dificuldade que eu tive na pesquisa e escrita dos mesmos. Essa dificuldade foi-me acompanhando ao longo do estágio, uma vez que essas fracas bases significaram um longo tempo passado na procura de informação pertinente. Isto torna-se uma clara desvantagem futura, por não ser viável despender de tanto tempo e recursos para a realização de pesquisas sobre temas que, na minha opinião, deveriam ser abordados com mais detalhe ao longo do curso.

## 4.2 Localização

Como já foi referido anteriormente, o Magium Farma está nas instalações da Empifarma, na localidade de Montemor-o-Velho. Isto torna-se uma dificuldade relativamente à distância a que está dos centros urbanos mais próximos, nomeadamente Coimbra e Aveiro. Isso acaba por se tornar um pouco impeditivo caso o estagiário não usufrua de transporte pessoal próprio, o que era a minha situação. No entanto, este ponto fraco acaba por ser ultrapassado devido à completa disponibilidade por parte dos funcionários do Magium e da Empifarma em partilharem o seu transporte.

## 4.3 Timing

O facto de ter realizado em primeiro lugar o estágio em Farmácia Comunitária e em segundo lugar o estágio em Indústria foi, na minha opinião, um mau usufruir dos conhecimentos que adquiri no Magium e na própria Empifarma. A visão alargada que adquiri neste estágio relativamente ao mercado farmacêutico teria facilitado bastante o contacto que tive com o *backoffice*, relativamente a encomendas. Concluindo, teria sido mais proveitoso para a minha formação como estagiária se este estágio tivesse ocorrido previamente ao de Farmácia Comunitária.

## 5. Oportunidades

### 5.1 Estágio como ponto de partida

O MICF apresenta algumas lacunas no seu plano de estudos, como já foi referido anteriormente. As áreas do Marketing e de Gestão constituem um pilar no que diz respeito às variadas áreas de atuação do farmacêutico. Desde a Farmácia Comunitária à IF, todos beneficiam de uma aprendizagem mais profunda destas áreas de modo a tornarem-se profissionais mais competentes, qualquer que seja a sua área de atuação. Desta forma, este estágio apresenta uma excelente oportunidade para completar essas falhas e fornecer uma visão mais abrangente da totalidade do mercado farmacêutico, qualquer que seja a saída profissional que escolha seguir.

### 5.2 Contexto do mercado farmacêutico

O Magium Farma permite o estabelecimento de uma ponte entre os seus parceiros de laboratórios e de farmácias, que garante a total rastreabilidade do mercado farmacêutico. Como tal, a possibilidade de utilizar este serviço para formar profissionais da área seria uma excelente mais-valia. Com efeito, isso iria permitir que eles ganhassem conhecimentos mais abrangentes sobre o mercado nacional, no que diz

respeito à sua constituição e evolução, e desta forma tornarem-se mais competitivos no meio onde desenvolvem a sua atividade.

### 5.3 Formações

As áreas que expus ao longo deste relatório são pouco exploradas no decorrer do curso e, como tal, é inevitável que qualquer estagiário sinta um choque aquando do começo de um estágio nesta área. Elas pressupõem uma quantidade enorme de conceitos e termos com o qual não estamos confortáveis e, por isso, tendemos a investir uma quantidade grande de tempo a tentar compensar essas falhas.

Uma das oportunidades que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) devia oferecer nesse sentido, é a realização de formações na forma de palestras ou até de competições, que por um lado iriam despertar o interesse dos estudantes para este tipo de áreas, como por outro iriam aprofundar o conhecimento que eles já possam ter sobre elas.

## 6. Ameaças

### 6.1. Competitividade

O facto da área de Marketing e Gestão ser abrangida por vários mercados e profissões reflecte-se numa possível dificuldade em entrar nesta área. Diversos profissionais com cursos distintos estão igualmente a ganhar interesse nelas e, por isso, a oferta de formação ao longo do curso torna-se essencial. Desta forma, é necessário garantir que os estagiários não saem a perder ou perdem o interesse por estas áreas, devido à elevada competição e escassez de oferta que está associada a este mercado de trabalho.

### 6.2 Tempo de preparação

O facto de, como já foi referido anteriormente, a preparação que nos é dada ao longo do curso deixar algumas lacunas, significa que essas terão que ser cobertas pelo próprio estagiário, ao longo do estágio. Isto poderá significar que o carácter prático do estágio não se faça sentir imediatamente. Em vez disso, uma parte grande do tempo será passado a criar bases para poder tornar-se mais eficiente no desempenhar do seu trabalho.

Isto poderá constituir um argumento contra a escolha deste tipo de áreas, ao invés de outras, que garantam uma experiência prática mais imediata.

### 6.3 Falta de oportunidades

As duas áreas que foram exploradas durante este estágio são precisamente aquelas na qual os farmacêuticos não se sentem tão preparados para atuar. Com efeito, a falta de orientação do curso e a escassez de formação adequada fazem com que não só eles se afastem destas áreas, como a oferta de trabalho se torne reduzida. O facto de apenas haver um estágio disponível nesta área, o do Magium Farma, reflecte isso mesmo. Assim, espero que este relatório tenha sido útil para ilustrar a necessidade de haver mais oportunidades como estas disponíveis para os estudantes da FFUC.

## 7. Conclusão

O carácter abrangente do plano de estudos do MICF reflecte bem as polivalências destes profissionais de saúde. É possível encontra-los nas mais variadas áreas, nomeadamente farmácias, hospitais, consultorias, laboratórios, etc., e a desempenhar variadíssimas funções.

A área do Marketing Digital no qual este estágio se focou é transversal a qualquer uma das polivalências acima mencionadas, tratando-se de um recurso importante para todos os negócios. A capacidade de comunicar através de vários meios é uma realidade dos dias de hoje, pela forma como o mundo se encontra atualmente tão informatizado.

Relativamente à área de gestão, torna-se clara a relevância que este tipo de competência tem para o sucesso de qualquer negócio.

A oportunidade que me foi concedida pelo Magium Farma para a realização deste estágio será para sempre apreciada e valorizada. Através dela ganhei conhecimentos e experiências que iam de encontro às minhas preferências pessoais mas que, no entanto, foram totalmente ultrapassadas. Os colaboradores garantiram um ambiente de companheirismo que valorizou imenso as experiências que vivi, tendo permitido que pudesse crescer pessoalmente também.

Desta forma, gostaria de ressaltar a abrangência que este estágio teve em todas as vertentes e assinalar a importância deste tipo de oferta para os estudantes da FFUC.

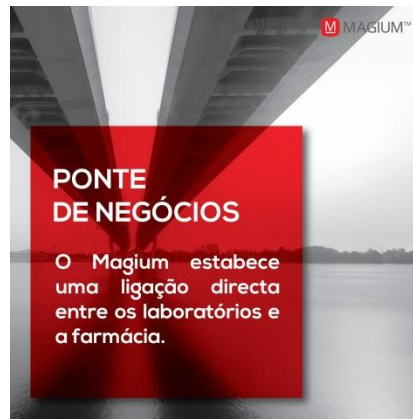
## 8. Bibliografia

1. **Site** **Magium** **Farma** (Disponível em <https://www.magiumfarma.com/site/public/>)



## 9. Anexos

### 1) Exemplos de alguns trabalhos de Marketing desenvolvidos:



A REVIEW ON THE THERAPEUTIC USE OF TOPICAL VITAMIN A DERIVATIVES IN SKIN AGING

Ana Moura

### **List of abbreviations**

**CRABP** - Cellular Retinoic Acid Binding Protein

**FDA** – Food and Drug Administration

**NMF** – Natural Moisturizing Factor

**RA** - Retinoic Acid

**RAR** - Retinoic Acid Receptor

**RARE** - Retinoic Acid Response Elements

**ROS** – Reactive Oxygen Species

**RRE** – Retinoid Responsive Elements

**RXR** - Retinoid X Receptors

**UV** – Ultraviolet Radiation

## **Abstract**

The impact that the aging process has on one's appearance has long been known. Hence, the search for the best antiaging solution has been a never-ending journey. However, there is one incontestable leader in this search: topical retinoids. The scientific evidence available through randomized clinical trials proves that not only they are efficacious in repairing the photodamage, at a clinical and biochemical level, as they are in its prevention. Such effects cannot be overlooked, even when considering the possible intensity of adverse effects that may be experienced during treatment. This forms one of the basis in which ongoing research concerning retinoids is evolving, ensuring the future development of more efficacious, stable and tolerable agents, and therefore optimizing the treatment of skin aging.

**Keywords:** skin aging, cosmetics, retinoids, photodamage, topical vitamin A and derivatives

## **Index**

### **List of abbreviations**

### **Abstract**

#### **1. Introduction**

#### **2. Skin aging**

2.1. Intrinsic skin aging

2.2. Extrinsic skin aging

#### **3. Characterization of vitamin A and derivatives**

3.1. Historical background

3.2. Forms of vitamin A

3.3. Structural and biochemical comparison

3.4. Mechanism of action

3.5. Adverse effects and teratogenicity

#### **4. Reversal of skin aging**

#### **5. Other applications of vitamin A and derivatives**

5.1. Acne

5.2. Psoriasis

5.3. Cancer prevention

#### **6. Final considerations**

### **Bibliography**

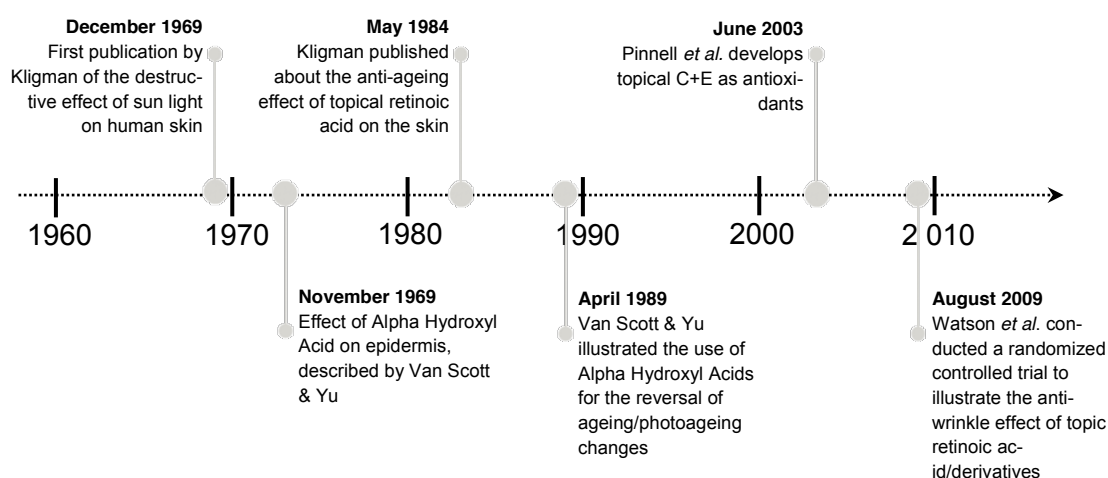
## 1. Introduction

Skin covers an area of 1,7m<sup>2</sup> and weighs about 15% of the total body weight. This makes it the largest organ of the body and the first barrier of protection against the external environment. Structurally, it is composed by the epidermis, the dermis and the subcutaneous layer, underneath. The epidermis consists of many cells, namely keratinocytes (95%) and melanocytes; while the dermis is made of collagens fibers, elastic fibers, glucosaminoglycans (ground substance), blood vessels, nerves and lymphatics. Each of these components has its own purpose and contributes individually to the skin barrier function<sup>1</sup>.

The term aging, which can be loosely defined as a decline in time-dependent functions, has long captured the curiosity and imagination of humankind, the reason being perhaps since it affects most living organisms<sup>2</sup>. The ambition to appear beautiful has long been present in society. However, the means to accomplish this may vary from culture to culture<sup>3</sup>.

In Antiquity, more specifically in the Egyptian Era, minerals and plants were used to make the colouring of what is supposedly the first ever eye make-up and, although some of the compounds used were toxic, they were also medicinal for the treatment of eye and skin conditions, according to ancient Egyptian manuscripts<sup>3</sup>.

Moreover in the 2<sup>nd</sup> Century, an emulsion composed of water, vegetable oil and beeswax was put together by the Greek physician Galen, which is nowadays famously know as Cold Cream<sup>3</sup>. Below, in figure 1, is a chronological representation of the most important discoveries in antiaging.<sup>4</sup>



**Figure 1** Groundbreaking discoveries in the anti-aging therapy (adapted from Lee *et al.*, 2016)<sup>4</sup>

The connection between cosmetics and drugs has always been present historically. Nonetheless, this relationship has become more substantial due to the increasing demand that has been put in the assertion of efficacy and safety of these drug-like cosmetics<sup>3</sup>.

This issue was brought to light by Dr Kligman in an article published in 2000 in which he stated that “if the intention is to treat disease, the products are classified as drugs”; “if the intention is to enhance appearance, the products are classified as cosmetics”<sup>5</sup>. In order to fill in the gap left between this two concepts, he defined the term cosmeceutical as “a cosmetic product whose active ingredient is meant to have a beneficial physiologic effect resulting from an enhanced pharmacologic action when compared with an inert cosmetic”<sup>5</sup>.

This evolution has prompted government agencies to develop new regulations to protect consumers from the overlapping that some drugs and drug-like products were getting. A prime example of this effort was the Food and Drug Administration (FDA), in the United States, with the Food and Drug Cosmetic Act of 1938, making it one the biggest entities in the oversight of this growth until today<sup>6</sup>.

As for retinols, the attention these compounds received regarding skin aging attracted the scrutiny of the FDA due to the claims that were being made by the cosmetic industry about its properties<sup>6</sup>. The ability to alter the structure of the human body by penetration of the epidermis and the inducement of molecular and cellular changes, which has long been proven<sup>7</sup>, are a few examples.

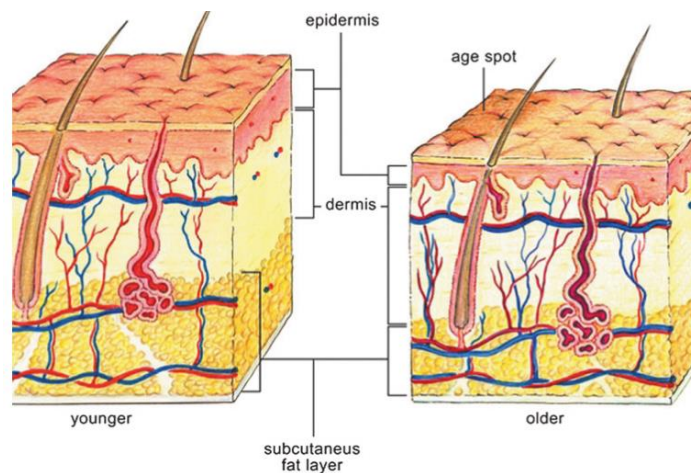
The molecular characteristics of retinoic acid (RA) imply that it has several pharmacologic effects classifying it as a drug. However, this is not true for retinol (vitamin A alcohol), which is a cosmeceutical<sup>5</sup>.

This dissertation aims to shed some light into this matter, revealing how vitamin A derivatives interfere with skin aging. For this, it will be made an initial brief elucidation about the aging process and then a more detailed characterization of vitamin A derivatives will be presented, followed by how their use will help in the reversal of skin aging.

## 2. Skin aging

Skin aging is the most visible indicator of age<sup>8</sup>. With the average life expectancy rising in an almost linear manner in most developed countries<sup>9</sup>, it is unavoidable the loss of both functional and structural stability of the skin<sup>8</sup>.

The aging process affects the skin in a variety of ways: the epidermis thins and the turnover rate slows dramatically, contributing simultaneously to a gradual loss of skin integrity. This has consequences in various skin functions, namely in sensorial perception, permeability, regenerative properties and response to aggressions, which implies an increase in skin diseases<sup>8,10</sup>. Below, in figure 2, is a schematic representation between a younger and older skin.



**Figure 2** Differences in younger and older skin (adapted from Farage *et al.*, 2013)<sup>8</sup>

This is a complex process that is influenced by both intrinsic (genetics, cellular metabolism, hormone and metabolic processes) and extrinsic (pollution, toxins, chemicals, chronic light exposure, ionizing radiation) agents. Even though these two types of aging have different causes, they both worsen mutually and trigger different cumulative alterations that will contribute to skin alterations<sup>11</sup>.

Consequently, the most important goals of the aging research is not only erasing the passage of time from the skin but also preventing, regenerating and delaying the aging of the skin<sup>11</sup>.



## 2.1. Intrinsic skin aging

Intrinsic/chronological aging, although universal, varies a lot from person to person and cannot be avoided. It is mostly determined by genetic factors, being characterized, in a primary stage, by functional changes and after by morphologic alterations<sup>12</sup>. Even though these changes manifest in advance, they begin to get worse in menopause/andropause due to the normal hormonal changes that occur in this phase<sup>8,13</sup>.

An intrinsically aged skin reveals a few key features, such as a finer, paler, dryer and more fragile appearance with fine wrinkles<sup>10</sup>. One of the most important structural changes that occur is the flattening of the epidermal-dermal junction. This is due to the loss of *dermal papillae* that, in association with the reduction in skin vascularization, leads to a scarcity of nutrient and oxygen supply to the epidermis (non-vascular). This will turn the skin more vulnerable to exterior aggressions enhancing the risk of separation between these two layers (which might be one of the mechanisms for wrinkle formation)<sup>12</sup>.

One of the consequences of intrinsic aging is the reduction in the production of sebum, which leads to a decrease in the amount of lipids on the skin, as well as in water retention due to the loss of natural moisturizing factor (NMF). This will end up in the deterioration of the elastic fibres leading to a dryer, rougher and less elastic skin. It is also important to note the oxidative stress induced by reactive oxygen species (ROS) produced within cell metabolism. This causes damages in various cellular components<sup>8,12</sup> and plays an important role in cellular senescence, resulting in a progressive reduction of the skin thickness and in a disruption of its layers.

Another important aspect of the aged skin is an impaired immune capacity (loss of the Langerhans cells) and efficiency loss in the wound healing process<sup>12</sup>.

In conclusion, the factors mentioned above threaten the skin barrier by making it more susceptible to exterior aggressions as well as they decrease its ability to recover and regenerate.

## 2.2. Extrinsic skin aging

Extrinsic skin aging has a multitude of causes, such as exposure to environmental factors, like air pollution and tobacco smoke, unbalanced diet, various pathologies, stress and, most of all, exposure to sun radiations (ultraviolet radiation [UV],

visible light and infrared radiation). The latter is, without a doubt, the most important culprit in the aging of the skin<sup>11,13</sup>.

UV radiation can be divided in three categories: UVA, UVB and UVC, according to its wavelength. UVA and UVB reach the earth's surface and are responsible for skin damages, both to the epidermis and the dermis, with UVB playing an especially important role in this harm. UVC is absorbed before reaching the ground<sup>13</sup>.

UV radiation is a necessity for vitamin D synthesis. However, it is also responsible for skin aging, as mentioned already, being in some cases the genesis of various diseases, such as cancer<sup>14</sup>.

A skin aged majorly by exterior factors is characterized by variable epidermal thickness, decreased/fragmented collagen, dermal elastosis, increased matrix-degrading metalloproteinases, inflammatory infiltrates and vessel ectasia<sup>14</sup>. This will translate into a drier, rougher and more irregular skin texture, as the proliferation of keratinocytes is no longer regular, with wrinkles appearing and firmness being loss<sup>10</sup>.

Another common characteristic of photodamaged skin includes the appearance of sun spots, especially on a darker skin tone<sup>4</sup>, caused by an irregular distribution of melanocytes in the basal layer<sup>12</sup>.

All these factors illustrate the profound impact that sun exposure has on the skin, with structural and appearance changes.

The differences between chronological aging and photoaging are compared below in table 1<sup>15</sup>.

**Table 1** Comparison between chronological aging and photoaging (adapted from Mukherjee, *et al.*, 2006)<sup>15</sup>

Ageing types	Identification characteristics		
	Epidermis	Dermis	Clinical
Chronological aging	Thinner than normal with lower cell growth, minor abnormalities in keratinocyte regularity Normal stratum corneum There is loss of rete pegs here as well	Elastin fibers appear irregular in their arrangement, whereas collagen fibers begin to lower in number and thickness	Skin is smooth, unblemished, but shows saggy appearance
Photoaging	Thick skin, with acanthosis followed by atrophy of the cells High basal keratinocyte irregularity Stratum corneum appears compact There is loss of rete pegs here as well	Excessive production of elastin fibers in an improper orientation, collagen fibres appear to thicken and then wear out soon Appearance of grenzzone	Smooth, leathery, reddened appearance with initially light wrinkles, which later deepen, thus showing loss of collagen fibers

### 3. Characterization of vitamin A

#### 3.1. Historical background

The beneficial effects of vitamin A (a liposoluble vitamin) have been known since 1932. A study conducted in 1949 demonstrated that oral doses of retinyl palmitate (ester of retinol) decreased epidermal proliferation, being used in psoriasis. However the treatment was discontinued due to cases of hypervitaminosis A<sup>16</sup>.

Dermatologically, the first use of vitamin A is attributed to Stüttgen, in 1959, for his efforts to use retinyl palmitate topically<sup>17</sup>, even though no effect was observed later<sup>16</sup>. This disparity led to the belief that the therapeutic effects of retinol were due to its metabolites. As such, topical tretinoin, the acid form of vitamin A, revealed to be the effector molecule by penetrating the epidermis. Even though it caused considerable irritation, 0.1% tretinoin preparations began being used in conditions like ichthyosis, seborrheic warts, actinic keratosis and basal cell carcinoma<sup>16,17,18</sup>. Cosmetically, this preparation gained considerable attention for its ability to “renew the skin” and in 1962, the same year Stüttgen reported these therapeutic effects<sup>17</sup>, an application for a patent was made. Slowly dermatologists began to accept this recognition, after little acceptance due to reported side effects. Combinations with vitamin E, as an antioxidant, were also made (1964)<sup>16</sup>.

In 1968 and 1969, the therapeutic mode of action in oral and topical forms of RA was reported. The drug acts as a keratolytic agent, resulting in a quicker removal of comedones due to increased proliferation of keratinocytes, which in turn boosts cell turnover<sup>16</sup>. This would form the basis for its use in acne vulgaris, according to Kligman *et al.* in 1969<sup>17</sup>.

A new isomer of retinoic acid was introduced in 1971, thought to be useful for the treatment of acne vulgaris. Isotretinoin (13-*cis*-retinoic acid) was prepared in a 10mg/day dosage and produced great improvement in the lesions. It was shown later that systemic application of isotretinoin was more effective than that of tretinoin<sup>16</sup>.

In 1975, the first international vitamin A acid symposium was held and it was stated that concentrations of 0,1% and 0,2% topical vitamin A acid does not cause teratogenic effects upon systemic administration due to its very small absorption. In the same year, etretinate, the aromatic form of tretinoin, was introduced, showing excellent outcomes in psoriasis due to its anti-inflammatory effect<sup>16</sup>.

Later, in 1983, Cordero reported improvement in facial wrinkling and smoothness of the skin following the administration of topic RA to treat photodamage on the skin. In the years after, tretinoin (*all-trans* retinoic acid) began being used in situations like ichthyosis, Darier's disease, psoriasis, lichen planus, precancerous lesions and nonmelanoma skin cancer<sup>17</sup>.

The uses of tretinoin and its derivatives have long been known and studied, making it a strong player in future perspectives of dermatology, both in prophylaxis of skin aging as for the maintenance of normal physiologic keratinization processes<sup>16,17</sup>.

### 3.2. Forms of vitamin A

Vitamin A or retinol plays an important role in functions related to reproduction, growth, epithelium proliferation and differentiation, as well as in the vision cycle. In relation to the epidermis, vitamin A intervenes in the proliferation, keratinization and the peeling process, both during epidermal turnover and in the event of an injury. It interferes with the keratin synthesis, sebaceous secretion and with the composition of the extracellular matrix. At the dermis, it influences fibroblastic proliferation and collagen metabolism. In inflammatory reactions, it has revealed an influence in tumor prevention and in immunomodulating activity<sup>17,19</sup>.

The term "retinoid" was firstly introduced to describe vitamin A (*all-trans* retinol) and its metabolites. Recent versions of synthetic retinoids are structurally different yet still have retinoid activity<sup>20</sup>.

There are four different generations in the retinoid family, classified according to the time of introduction and structural features. Such generations and its members are grouped below in table 2:

**Table 2** Classification of retinoid compounds (adapted from Torras *et al.*, 1996 and Darlenski *et al.*, 2010)<sup>17, 18</sup>

Generation	Members	Description
First <b>(non-aromatic retinoids)</b>	Retinol ( <i>all-trans</i> -retinol, vitamin A) Retinaldehyde Tretinoin ( <i>all-trans</i> retinoic acid) Isotretinoin ( <i>13-cis</i> retinoic acid) Alitretinoin ( <i>9-cis</i> retinoic acid)	Retinol/Vitamin A and all the compounds that can be metabolically derived from it

Second <b>(mono-aromatic retinoids)</b>	Etretinate Acitretin	Synthetic analogues in which a part of the molecule has been altered
Third <b>(poly-aromatic retinoids)</b>	Adapalene Tazarotene Bexarotene	The basic molecule has been extensively modified, as in polyaromatic derivatives
Fourth <b>(new retinoids)</b>	Seletinoid G Arotinoid Etrein	Seletinoid G belongs to the group of pyranones, classified as fourth generation retinoids by some authors

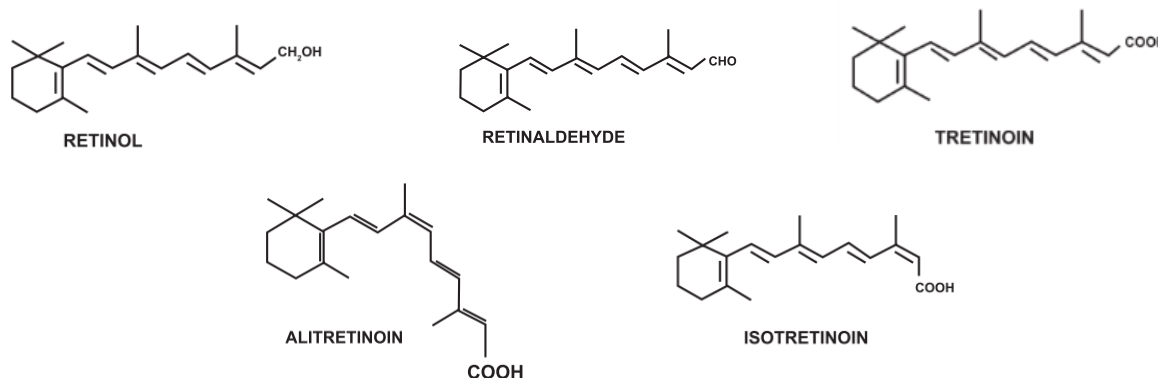
### 3.3. Structural and biochemical comparison

As it has been mentioned before, retinoids include all vitamin A derivatives, natural and synthetic.

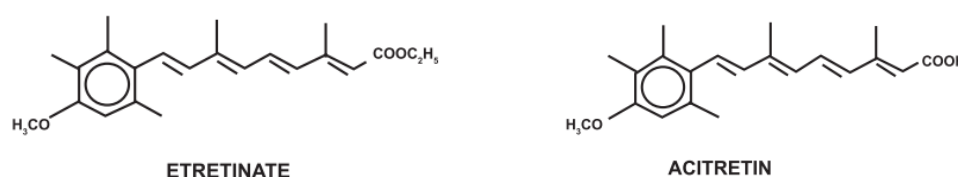
The Vitamin A or retinol or all-*trans* retinol molecule has a 20-carbon chain that consists of a cyclohexenyl ring, a side chain with four double bonds (all in *trans* configuration) and an alcohol end group<sup>15</sup>.

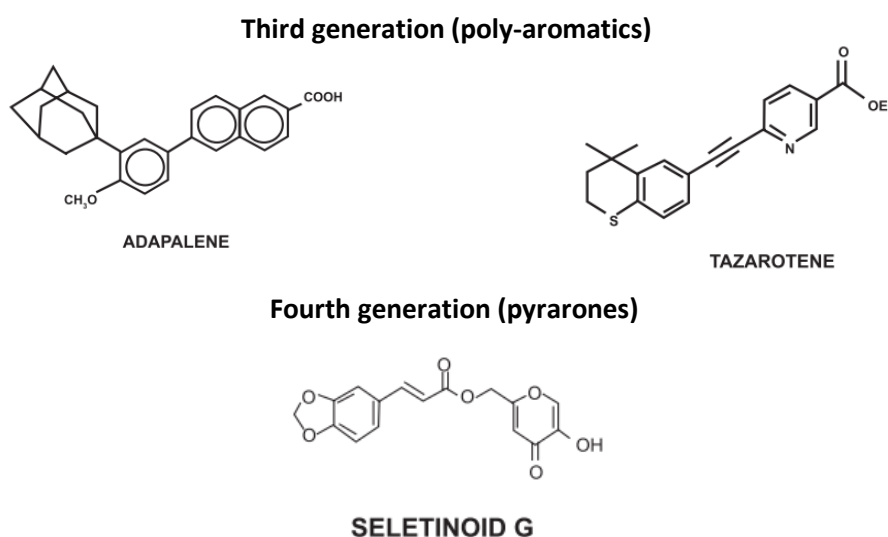
The chemical structures of the different retinoids are shown below in figure 3<sup>15</sup>.

#### First generation (non-aromatics)



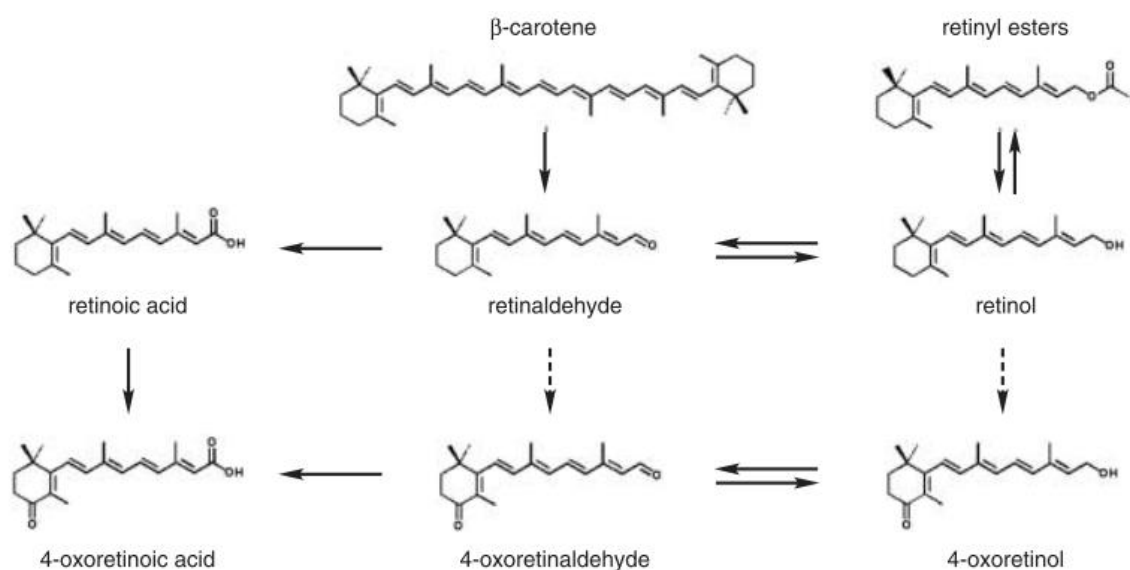
#### Second generation (mono-aromatics)





**Figure 3** Chemical structures of retinoids (adapted from Mukherjee *et al.*, 2006)<sup>15</sup>

The aldehyde (*all-trans* retinaldehyde or retinal) is due to the oxidation of the alcohol end group in retinol. That same aldehyde can be further oxidized to a form a carboxylic acid (*all-trans* retinoic acid or tretinoin), the biologically active form of vitamin A. Additionally, retinol can be esterified with fatty acids and form retinyl esters, the storage form of retinoids. Moreover, retinoic acid is either oxidized to 4-oxoretinoic acid, a less active metabolite, or converted to retinoyl glucuronide. In the meantime, retinol is converted to retinoyl glucuronide. Regarding 4-oxoretinaldehyde and 4-oxoretinol, they are two oxidized metabolites and have been shown to exert particular biologic action, however it's unknown if they act via retinoid receptors<sup>19,15</sup>. Figure 4 schematically represents the reactions involved in natural retinoids, with their corresponding structures.



**Figure 4** Structure and reactions of natural retinoids. The arrows show enzyme-catalysed conversions. The dotted-lines show probable conversions, although not confirmed (adapted from Sorg *et al.*, 2006)<sup>21</sup>

Considering analogues as structurally changed compounds that act on the same biological mechanisms as the original vitamin A, but with fewer side effects, issues are raised concerning the whole family of topical retinoids. Among them are the extremely low hidrossolubility of these compounds and their photolability. While their low solubility limits the incorporation of the compounds into the vehicle, the drug may become ineffective when applied topically, due to their photolability. Therefore, the feasibility of topical administration needs to be examined<sup>22,23</sup>.

Regarding the chemical structure, questions are raised when we consider the precise chemical nature of the compounds that enter the skin. Since vitamin A is chemically and photochemically unstable, it is natural to think that after topical application only a small fraction enters the skin unchanged. After cutaneous application, all-*trans* retinoic acid readily isomerizes in the skin surface and forms 13-*cis* retinoic acid (also light sensitive). In turn, 13-*cis* retinoic acid isomerizes partly to all-*trans* retinoic acid. This means that both compounds form a geometric ratio isomer that will depend on the type of formulation. Therefore, it is commonly accepted that both compounds, all-*trans* and 13-*cis* retinoic acid isomer, penetrate the skin. However, receptor affinity studies found that all-*trans* retinoic acid is most likely the main active principle<sup>22</sup>.

Considering cutaneous concentrations, a steep concentration gradient with high concentration in the epidermis and low amounts in the dermis is expected soon after exposure. Since there is a similarity in chemical structures, a similar pharmacokinetic behaviour is expected between all-*trans* and 13-*cis* retinoic acid. The concentration and distribution profiles of the other analogues are unknown. Since retinoids present a classical behaviour of penetration, distribution and elimination as other topical drugs, the following steps are expected: i) fast onset diffusion into the *stratum corneum* and within minutes the horny layer reservoir is established; ii) slower migration into the epidermis due to the barrier function; iii) even slower distribution into the dermis, which is dependent on the distribution equilibrium in the epidermis and iv) almost simultaneous further migration into deeper layers of the dermis as the elimination from the skin, due to the microvasculature (*dermal papillae*)<sup>22</sup>.

This leads to the next issue: which compounds enter the systemic circulation and have toxicologic relevance? The fact that all-*trans*, 13-*cis* retinoic acid and their metabolites are endogenous constituents means that they are in equilibrium in their respective blood levels. Therefore, only when percutaneous absorption rates signifi-

cantly alter those levels, a concern would be raised for their therapeutic use. Thus, it is unlikely for topical doses of retinoids to induce such systemic effects<sup>22,23</sup>.

### 3.4. Mechanism of action

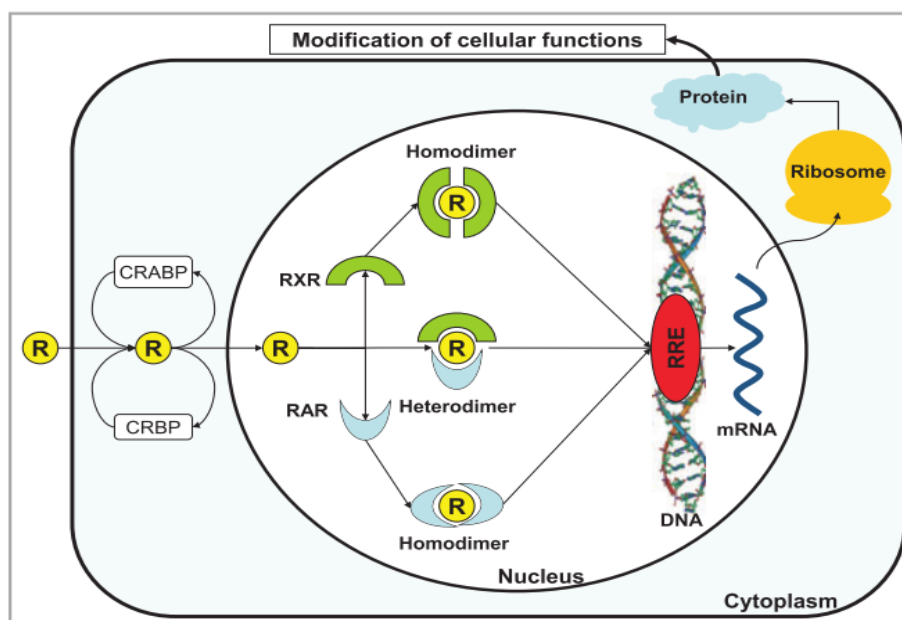
The topical effects of retinoids are due to the interaction between specific cellular and nucleic acid receptors. Retinoid molecules pass through the cellular membrane by non-receptor mediated endocytosis. Then, in eukaryotic cells, they are transferred to the nucleus with the aid of Cellular Retinoic Acid Binding Protein (CRABP), type I and II (type II is predominant in human skin). It was the discovery of these receptors that allowed to know the mechanism of action of retinoids and their biological effects, since it seems they have a key role in retinoid bioavailability. These nuclear receptors are linked to a superfamily of nuclear DNA transcription factors that include vitamin D, and steroid and thyroid hormone receptors<sup>18,15</sup>.

CRABP receptors are composed of two families, each encoded by three genes. The first family to be discovered was the Retinoic Acid Receptors (RARs) and it is composed of three forms, RAR- $\alpha$ , RAR- $\beta$  and RAR- $\gamma$ , activated by all-*trans* retinoic acid (tretinoin). These RARs have particular DNA and retinoid-binding domains and work as pairs. If the receptors are identical they are called homodimers and when they are different called heterodimers, which is the case of the human skin. The second family are Retinoid X Receptors (RXRs), namely RXR- $\alpha$ , RXR- $\beta$ , and RXR- $\gamma$ , which interact with 9-*cis* retinoic acid<sup>18,15</sup>.

Once bound to a RAR, the retinoid-RAR complex will form a heterodimer with the RXR. Both RARs and RXRs are present in the human skin. However, RXR- $\alpha$  and RAR- $\gamma$  predominate in epidermal keratinocytes, while RAR- $\beta$  is not expressed by them but is present in dermal fibroblasts. Therefore, both RXR- $\alpha$  and RAR- $\gamma$  are responsible for the regulation of normal skin and contribute to the retinoid-mediated repair of photoaged skin. These complexes bind to particular elements of the DNA known as Retinoic Acid Response Elements (RARE) in the promoter region of the genes that are regulated by that particular retinoid. Thus, it is only necessary that the RAR's specific retinoid (tretinoin) binds to RARE and initiates the transcriptional process of that retinoid-responsive gene. Additionally, for the heterodimer to function, the RXR protein needs to be present so it can bind with the RAR protein<sup>17,15</sup>. A schematic representation of this process<sup>18</sup> can be analysed in figure 5.



Concluding, the use of topical retinoids in the improvement of photoaging, through the modulation of cellular differentiation programs, is thought to be the following: firstly, promote and increase epidermal proliferation leading to epidermal thickening; secondly, compaction of the *stratum corneum* and lastly, biosynthesis and deposition of glycosaminoglycans<sup>15</sup>.



**Figure 5** Cellular mechanisms of retinoid action in photoaged skin (adapted from Darlenski *et al.*, 2010)<sup>18</sup>

The retinoid molecule (R) enters the cell by diffusion and is transported to the nucleus by Retinoic Acid-Binding Proteins (CRABP). All-*trans* RA can be metabolized immediately after binding to CRABP. In the nucleus, R binds to either a Retinoic Acid Receptor (RAR) or to Retinoid X Receptor (RXR). Both RXR and RAR as homo and/or heterodimers act as ligand-dependent transcription factors and bind to specific elements of the promoter genes, i.e. Retinoid Response Elements (RRE).

### 3.5. Adverse effects and teratogenicity

As it has been mentioned before, topical retinoids present a familiar set of adverse effects known as “retinoid reaction” that often manifest within the first few weeks of treatment. Characterized by erythema, pruritus, peeling and a burning sensation, accompanied by possible swelling, this reaction usually takes place at the site of application. After then, skin becomes more adapted and those reactions begin to be less severe<sup>24</sup>.

In case of discomfort, a few strategies can be employed to lessen this reaction. Firstly, decrease the frequency of application as well as the concentration of the active, when possible. Alongside with that, in the case of particularly severe effects, the addition of indomethacin 3% (non-steroid anti-inflammatory agent) or hydrocortisone

1% (glucocorticosteroid drug) to the formulation, or even a concomitant therapy of low potency corticosteroids, may also be useful in relieving the symptoms. However, in case of intolerability, it is advised to change to another molecule. For instance, tretinoin and tazarotene are particularly responsible for this reaction, while isotretinoin, adapalene, retinol and retinaldehyde do not offer such strong side effects. Nonetheless, if even with the lowest concentrations of retinoids there is no tolerability, then the treatment should be discontinued<sup>17,24</sup>.

Photosensitization, therefore, is another frequent effect that normally takes place at the beginning of the therapy. It is advised to avoid excessive sun exposure as well as the use of high protection sunscreens. Nonetheless, after a few months of therapy, skin's response to UV radiation returns to normal<sup>15</sup>.

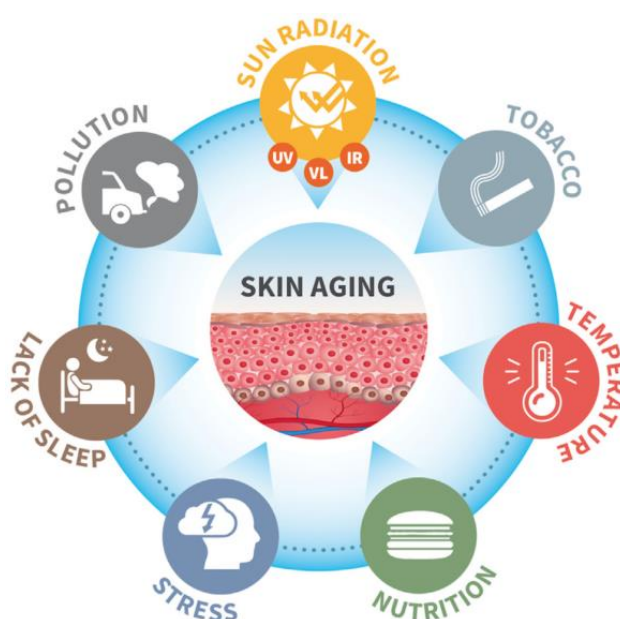
An important mention goes to the possible irritant eye reactions, like conjunctivitis, that have been reported when retinoid is applied too close to the eye. Therefore, it is advised to apply the active at least 1cm away from the lower eyelid<sup>17,24</sup>.

Finally, a special reminder for the importance of improving potential delivery systems that will allow the optimization of topical retinoid therapy. This might help with the adverse effects and without requiring co-administration of other therapeutic agents, reinforcing patient compliance<sup>15</sup>.

Regarding teratogenicity, over the last thirty years, the topical use of retinoids has not originated systemic side effects on long term treatment, in young adults. Lattarino and colleagues<sup>15</sup> found topical tretinoin does not have a detectable effect on endogenous plasma levels of tretinoin itself, or its metabolites, which is probably due to the limited transdermal uptake of these actives. A few preliminary studies involving mothers exposed to topical tretinoin in the first trimester of pregnancy revealed practically minimal toxic effects regarding fetal malformations, in this last example. Nonetheless, it is necessary to perform more studies to dismiss the relation of retinoids with teratogenicity/embryotoxicity. In the meanwhile, such risk remains a major concern regarding this therapy and therefore caution is advised for women in reproductive age to avoid or, if already pregnant, to discontinue the use of topical retinoids during this period<sup>15,24</sup>.

#### 4. Reversal of skin aging

Exposome is a term that refers to the total amount of exposures to which a person is subjected from conception to death. This concept encompasses the body's response to both internal and external factors, namely the way it influences skin aging. It is important to note that the skin is exposed to a number of environmental factors throughout its life time and that this is what causes the development of its traits. Therefore, it is important to understand the way those external and internal factors interact and affect the human body through the biological and clinical signs of skin aging<sup>25</sup> so that it can be adopted measures to reverse those signs. Below, in figure 6, is a schematic representation of the exposome factors.



**Figure 6** The Exposome factors identified to potentiate skin aging (adapted from Krutmann *et al.* 2017)<sup>25</sup>

As it has been mentioned before, the biological process involved in skin aging has two types: intrinsic or chronological, and extrinsic. Furthermore, both have identifiable different manifestations<sup>15</sup>

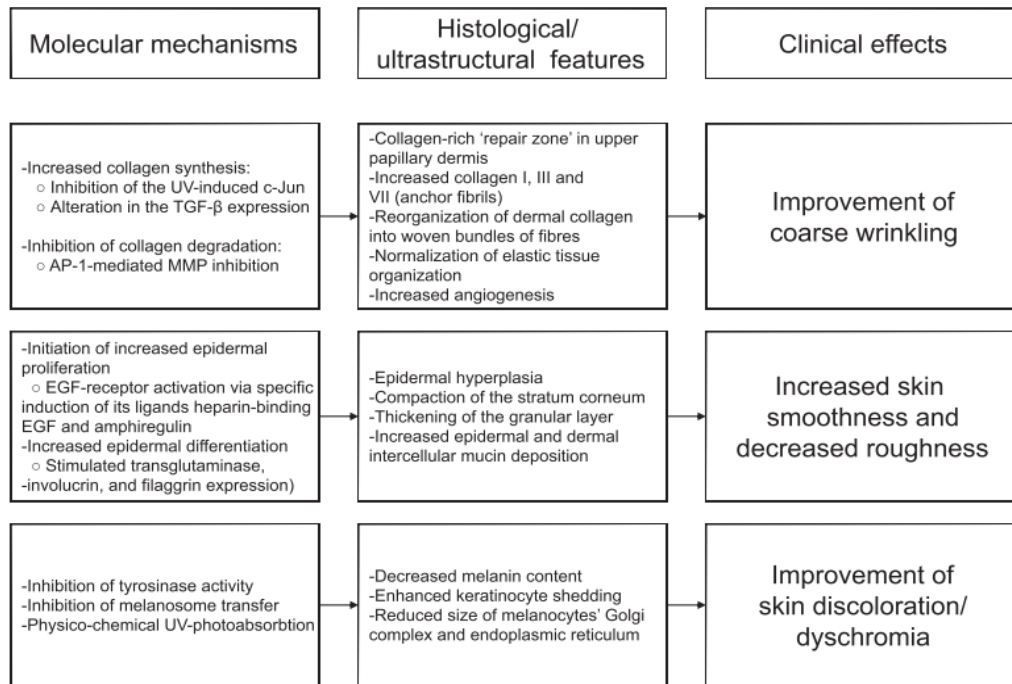
An intrinsically aged skin has a smooth and unblemished appearance along with a deepening of wrinkles or lines of expression, having lost part of its elasticity and becoming atrophic. Biochemically, it has a lower rate of metabolic activity; histologically, the epidermis has an atrophic and flattened appearance, along with reduced thickness of the dermis, loss of microvasculature and reduced amount of fibroblasts and inflammatory cells. Regarding collagen, its stability decreases, it bundles and consequently becomes thick and disoriented<sup>14,24</sup>.

An extrinsically aged skin, in turn, presents “fine and coarse wrinkles, roughness, laxity, sallowness, scaling, dryness, telangiectasia, and dyschromia”<sup>26</sup>. Seborrheic keratosis is also frequent in an aged sun-exposed skin, along with benign, premalignant and malignant lesions, as mentioned before<sup>14,26</sup>.

Albert Kligman, in 1996, suggested for the first time the major role that the sun plays in skin damage and aging. The term photoaging encompasses both gross and microscopic cutaneous changes that arise by induced cumulative exposure to UV radiation, along with chronological aging. These changes, although an aesthetic issue, can also lead to the development of potential precancerous and cancerous skin lesions, widely known as photocarcinogenesis<sup>25,24</sup>.

There are a few strategies that attempt to reverse the signs of skin aging. The basis is daily skin care. This will support a functioning skin barrier and protect against dehydration, allergens, radiation, ROS and irritants. Another integral approach in the prevention of wrinkle formation and pigmentary changes is the combination of topical and systemic antioxidants with sunscreens. Furthermore, polypeptides revealed to stimulate collagen synthesis and to mimic peptide sequences of molecules like collagen and elastin<sup>11</sup>. However, some of the external key features attributed to chronic sun exposure and premature aging of the skin are only solved with medical therapy. Topical retinoids, specially tretinoin, isotretinoin and tazarotene<sup>27</sup> have proven to be useful with evidence base for its efficacy.

The histological effects of retinoids are profound. They act by incrementing the collagen content in the dermis, by suppressing its degradation and increasing its synthesis, forming new woven bundles. The elasticity of the tissue is also indirectly normalized with this increase in collagen content. Additionally, retinoids have also shown progress in cutaneous circulation, quickening the wound healing process. Furthermore, the smoothness of the skin and wrinkle effacement is the result of epidermal hyperplasia, compaction of the *stratum corneum*, thickening of the granular layer, and increased epidermal and dermal glycosaminoglycan deposition, observations made after treatment with topical tretinoin<sup>26,27</sup>. Table 3 presents a schematic overview of the influence of retinoids on photoaged skin.

**Table 3** Schematic overview of retinoid effects on photoaged skin (adapted from Darlenski *et al.*, 2010)<sup>18</sup>

Tretinoin is the most investigated molecule out of the retinoid family in relation to clinical signs of photodamage, histological features and collagen synthesis. Studies have found that 0.1% tretinoin prevents collagen degradation through blockade of interstitial collagenase and synthesis of gelatinases, while 0.05% tretinoin showed reticulin fibers deposition, collagen formation (type I and III) and angiogenesis in the papillary dermis. It also demonstrated greater magnitude of effect on chronologically aged skin with a marked increase in epidermal and granular cell layer thickness with uniform production of keratinocytes. The beneficial effects it causes are seen slowly and over a long period of time, which will also account with retinoid related side effects, like irritation, erythema and dermatitis. For this reason it is important to achieve a balance between efficacy and side effects to prevent discontinuation of therapy<sup>15,26</sup>.

Topically, isotretinoin started gaining dermatologist's interest through the effacement of wrinkles and production of normal connective tissue it caused on UVB-irradiated mice's skin. Moreover, numerous studies were made describing the recovery of various photoaging symptoms, such as fine lines, pigmentation, texture and overall appearance after isotretinoin therapy without causing significant irritation. Additionally, it has also been evaluated for the treatment of actinic keratosis, showing a significant decrease in actinic keratosis and precancerous facial lesions<sup>15,26</sup>.

Tazarotene is a novel third generation retinoid known for its effectiveness in the topical treatment of psoriasis and acne. However, studies have revealed that it also plays an important role in the reversal of skin aging through its down regulation of hyperproliferative keratins, abnormal expression of keratinocytes and epidermal growth factor receptor. This has made it effective in reducing pigmentary mottling, fine wrinkling and skin roughness. Moreover, local adverse effects were mostly mild to moderate and were more significant for higher concentrations of tazarotene<sup>15,26</sup>.

It seems clear that topical retinoids are the most effective nonsurgical treatment approach to skin aging. Ongoing research is being done to better understand the molecular events that underlie the clinical and histological effectiveness of retinoids in the treatment of photoaged and, more recently, intrinsically aged skin. With new formulations appearing in the future, fewer adverse effects and better tolerance is expected, which ensures the permanence of this therapy in the forefront of the antiaging game<sup>24</sup>.

## 5. Other applications of vitamin A and derivatives

Although the main focus of this dissertation is on skin aging, vitamin A and its derivatives also play important roles in other skin conditions that have already been mentioned before, such as acne, psoriasis and skin cancer. These will have now a special attention just to reinforce the value of these compounds.

### 5.1. Acne

Acne vulgaris is a dermatosis of chronic inflammatory nature. It reaches its peak incidence in the teenage years and has the potential to inflict heavy psychosocial impact<sup>28</sup>. This condition has four essential stages: i) increment of sebum production (in response to androgen hormone stimulation), ii) increase in sebum-rich cornified impactions (microcomedones and comedones), iii) colonization with *Propionibacterium acnes* releasing pro-inflammatory cytokines and iv) disruption of the follicular wall releasing bacterial antigens and inflammatory mediators. The transition to inflammatory acne lesions is related to the cellular and non-cellular response to these antigens and mediators. The understanding of the pathogenesis of this condition has changed the focus of the treatment from more advanced lesions to the inhibition of the multiple processes that are involved in the initial stages of the disease<sup>29</sup>.

Even though there are many pharmacologic resources to treat acne, topical retinoids are the backbone. They have the ability to prevent and dismount comedones (comedolytic activity) and, consequently, to halt the advance of the inflammatory lesions and to allow the following scarring (anti-inflammatory activity). Succinctly, they help to balance the follicle and interrupt the inflammation<sup>30</sup>.

Another contributing factor to the increased epithelial turnover that retinoids exercise is the “unplugging” of the follicles. On one hand, they inhibit the growth of the *P. acnes* (anaerobic) and, on the other hand, facilitate the absorption of topical treatments<sup>29</sup>.

Within the retinoid family, systemic isotretinoin is, nowadays, the regimen of choice in severe cases of acne and seborrhea. The reasons for this are: i) it reduces sebaceous gland size (up to 90%) by decreasing proliferation of basal sebocytes, ii) it suppresses sebum production and iii) it inhibits sebocyte differentiation *in vivo*. However, there are some contraindications that need to be taken into consideration when initiating the treatment, along with close clinical monitoring, due to their adverse ef-

fects. Oral isotretinoin treatment is totally contra-indicated both in pregnancy and during lactation period<sup>31</sup>.

Particular caution must be taken in cases of severe hepatic and renal dysfunctions<sup>31</sup>. If this therapy is necessary in women of reproductive age, then pregnancy should be considered only after the treatment, hence reinforcing the usage of contraception<sup>29</sup>.

It appears that the only treatment approach that allows targeting all the key pathogenic mechanisms involved in acne formation is oral isotretinoin. After the attack of the acute fase, topical treatments should be maintained. This will ensure an effective treatment of this condition with life quality in all aspects<sup>28</sup>.

## 5.2. Psoriasis

Psoriasis is a disease with a recurrent and common lifelong profile characterized by abnormal differentiation and proliferation of keratinocytes on the epidermis, and severe infiltrations of inflammatory components on the dermis. Chronic plaques and papules (silvery scales) appear on the skin, usually in the scalp, elbows, hands, knees and feet are identifying elements of this condition. Its extent and duration varies substantially from individual to individual based on race, geography and external factors<sup>32,33</sup>.

Retinoids in antipsoriatic therapy have been used over the last 50 years and since then, more selective tools showing enhanced efficacy and safety profiles are being developed. So far the topical retinoid tazarotene is the first approved topical treatment for plaque psoriasis. Approved in the United States in 1997, it has demonstrated efficacy both in monotherapy and in combination with other treatments, such as steroids and phototherapy<sup>32,33</sup>.

Tazarotene fights the three major pathogenic players of this condition. It is capable of normalizing the proliferation and abnormal differentiation of keratinocytes and, at the same time, decrease inflammatory markers on their cell surface. Moreover, histochemical markers such as filaggrin are increased in psoriatic lesions and tazarotene allows the skin to return to a more orderly status<sup>34</sup>.

The most common adverse side effects are skin irritation with pruritus, erythema and a burning sensation. Also, cases of desquamation and stinging of the skin were reported. As mentioned before for retinoids in general, tazarotene also has a potential teratogenic effect. Therefore, it requires the same caution already pointed



when systemic retinoids were used in other conditions, specifically pregnancy prevention and contraceptive methods<sup>33</sup>.

The vast research on tazarotene makes it a promising solution for the treatment of psoriasis, enabling a significant physical, psychological and social improvement on those suffering with this condition<sup>33</sup>.

### 5.3 Cancer prevention

Retinoids are responsible for several biological functions. Physiologically, they regulate a large number of essential processes, such as embryonic development, reproduction, vision, bone formation, metabolism and hematopoiesis. Pharmacologically, they modulate cell growth, differentiation and apoptosis and also show carcinogenesis suppression in various tissues, as in oral, bladder, lung, prostate, breast and skin cancer. Clinically, they reverse premalignant lesions and inhibit the development of further tumours, specifically in the head and neck area. These findings support the notion that retinoids can be useful both in chemoprevention and in chemotherapy of human cancers<sup>35</sup>.

Regarding skin cancers, melanoma is a malignant tumour of melanocytes. Initial signs include variable discoloration of the lesion, itching and increase in size or the development of other satellite lesions. When this has extended to distant sites, it is necessary appropriate therapy. Retinoid therapy aims to avoid the occurrence of all forms of skin cancer, particularly in individuals with high risk of developing initial lesions or that have been previously affected by them. It also intends to halt the progression of premalignant or early malignant lesions<sup>36</sup>.

There are a number of retinoids, synthetic and natural, available for the treatment of skin cancers, each with particular RAR/RXR selectivity and toxicity. Isotretinoin was the first retinoid to be used in monotherapy in skin cancer treatment. It showed rapid and significant reduction in the incidence of newly formed skin cancers. In spite of that, a particular study revealed that markers returned to their pre-treatment values 3 months after treatment discontinuation<sup>36</sup>. An important critical remark is related with the toxicity of this molecule which has repercussions in the mucous membranes with dry lips, eyes and fragility of the nasal mucosa, as well as musculoskeletal abnormalities. Another familiar molecule is tretinoin, used topically for the treatment of actinic keratosis, a pre-malignant precursor of squamous cell car-

cinoma. In this case, a significant decrease in the lesions, both in size and in number, following a 6-15 month treatment was observed. Again, one of the major drawbacks of this therapy is retinoid dermatitis, which reaches its peak of severity following 2 weeks of treatment<sup>35,36</sup>.

This therapy reveals to be appropriate as a pre-treatment approach for specific skin cancers or as an adjunctive treatment to a recalcitrant tumour. However, it also has marked side effects that need to be improved<sup>37</sup>.

## 6. Final considerations

This dissertation began with a brief study of the aging process, regarding the skin's particular response to intrinsic and extrinsic influencers. Indeed, it was clear that they play a significant part in the noticeable effects of the passage of time. Therefore, much of today's work focuses in the prevention, the regeneration and the delay of such vestiges in the skin, all in favour of a desired "healthy aging".

The importance of such task has prompted the search of a perfect tool. However, this has revealed to be a long and at times complicated path. It feels that with the incredible amount of products available nowadays, we will keep young until we die.

This intrigued me and led me to write a dissertation describing the multiple benefits of the retinol family, with scientific background supporting that this is the best possible weapon to fight the signs of aging, in a non-surgical way.

As research progresses, the molecular and pathophysiological events involved with aging, particularly intrinsic, are becoming clearer, helping to understand the role of retinoids in its reversal. So, more effective formulations will be developed, for all skin types and conditions, as well as with improved risk/benefit ration. This is a particularly important issue with retinoids since the side effects they incite are without a doubt their biggest setback. These are often the culprit in patient dissatisfaction, followed by discontinuation of treatment. New molecules have been developed with this in mind. Nevertheless, further research is required.

Moreover, a future perspective on retinoid research will be directed towards the following topics: i) development of selective synthetic retinoids, novel retinoid derivatives or retinoid co-drugs, with superior tolerability, stability and efficacy; ii) evaluation of antiaging agents that bring on synergistic effects and iii) development and evaluation of nanoparticles to carry retinoid molecules<sup>15</sup>.

I hope that this dissertation, even though brief, has helped to enlighten about the aging process. Although most of the processes and descriptions presented here are applied to extrinsically aged skin, the truth is that a lifelong preventive state of mind is much more efficacious in the path to an authentic healthy aging.

## 7. Bibliography

1. LANIGAN, S. . and ZAIDI, Z. *Dermatology in Clinical Practice*. (2010) 1–15
2. LÓPEZ-OTÍN, C., BLASCO, M. A., PARTRIDGE, L., SERRANO, M. and KROEMER, G. The hallmarks of aging. *Cell* 153, (2013)
3. LIN, T. J. Evolution of cosmetics: Increased need for experimental clinical medicine. *J. Exp. Clin. Med.* 2, (2010) 49–52
4. LEE, C.-M. Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. *J. Cosmet. Dermatol.* 15, (2016) 527–539
5. KLIGMAN, D. Cosmeceuticals. *Dermatol. Clin.* 18, (2000) 609–615
6. MILLIKAN, L. E. Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: Definitions and regulations. *Clin. Dermatol.* 19, (2001) 371–374
7. DUELL, E. A., KANG, S. and VOORHEES, J. J. Unoccluded retinol penetrates human skin in vivo more effectively than unoccluded retinyl palmitate or retinoic acid. *J. Invest. Dermatol.* 109, (1997) 301–305
8. FARAGE, M. A., MILLER, K. W., ELSNER, P. and MAIBACH, H. I. Characteristics of the Aging Skin. *Adv. Wound Care* 2, (2013) 5–10
9. CHRISTENSEN, K., DOBLHAMMER, G., RAU, R. and VAUPEL, J. W. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 374, (2009) 1196–1208
10. FANG, J. Y., WANG, P. W., HUANG, C. H., CHEN, M. H., WU, Y. R. and PAN, T. L. Skin aging caused by intrinsic or extrinsic processes characterized with functional proteomics. *Proteomics* 16, (2016) 2718–2731
11. GANCEVICIENE, R., LIAKOU, A. I., THEODORIDIS, A., MAKRANTONAKI, E. and ZOUBOULIS, C. C. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 4, (2012)
12. YAAR, M., ELLER, M. S. and GILCHREST, B. A. Fifty years of skin aging. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 7, (2002) 51–58
13. TOBIN, D. J. Introduction to skin aging. *J. Tissue Viability* 26, (2017) 37–46
14. YAAR, M. and GILCHREST, B. A. Photoageing: Mechanism, prevention and therapy. *Br. J. Dermatol.* 157, (2007) 874–887
15. MUKHERJEE, S., DATE, A., PATRAVALE, V., KORTING, H. C., ROEDER, A. and WEINDL, G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin. Interv. Aging* 1, (2006) 327–348

16. STÜTTGEN, G. Historical perspectives of tretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 15, (1986) 735–740
17. TORRAS, H. Retinoids in aging. *Clin. Dermatol.* 14, (1996) 207–215
18. DARLENSKI, R., SURBER, C. and FLUHR, J. W. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: From theory to evidence-based practical approach. *Br. J. Dermatol.* 163, (2010) 1157–1165
19. SORG, O. and SAURAT, J. H. Topical retinoids in skin ageing: A focused update with reference to sun-induced epidermal vitamin a deficiency. *Dermatology* 228, (2014) 314–325
20. GRIFFITHS, C. E. M. The role of retinoids in the prevention and repair of aged and photoaged skin. *Clin. Exp. Dermatol.* 26, (2001) 613–618
21. SORG, O., ANTILLE, C., KAYA, G. and SAURAT, J. Retinoids in cosmeceuticals. 19, (2006) 289–296
22. SCHAEFER, H. Penetration and Percutaneous Absorption of Topical Retinoids. *Skin Pharmacol. Physiol.* 6, (1993) 13–27
23. LEHMAN, P. A., SLATTERY, J. T. and FRANZ, T. J. Percutaneous absorption of retinoids: Influence of vehicle, light exposure, and dose. *Journal of Investigative Dermatology* 91, (1988) 56–61
24. STRATIGOS, A. J. and KATSAMBAS, A. D. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs* 65, (2005) 1061–1072
25. KRUTMANN, J., BOULOC, A., SORE, G., BERNARD, B. A. and PASSERON, T. The skin aging exposome. *J. Dermatol. Sci.* 85, (2017) 152–161
26. HUBBARD, B. A., UNGER, J. G. and ROHRICH, R. J. Reversal of skin aging with topical retinoids. *Plast. Reconstr. Surg.* 133, (2014) 481–490
27. SINGH, M. and GRIFFITHS, C. E. M. The use of retinoids in the treatment of photoaging. *Dermatol. Ther.* 19, (2006) 297–305
28. MWANTHI, M. and ZAENGLEIN, A. L. Update in the management of acne in adolescence. *Curr. Opin. Pediatr.* (2018) 1
29. SHALITA, A. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 15, (2001) 43–49
30. KLIGMAN, A. M. The treatment of acne with topical retinoids: one man's opinions.

- J. Am. Acad. Dermatol.* 36, (1997) S92–S95
31. REIS, C. Oral retinoids in the treatment of acne. *Expert Rev. Dermatol.* 1, (2006) 173–175
  32. WEINDL, G., ROEDER, A., SCHÄFER-KORTING, M., SCHALLER, M. and KORTING, H. C. Receptor-selective retinoids for psoriasis: Focus on tazarotene. *Am. J. Clin. Dermatol.* 7, (2006) 85–97
  33. KOO, J., BEHNAM, S. E. and BEHNAM, S. M. The efficacy of topical tazarotene monotherapy and combination therapies in psoriasis. *Expert Opin. Pharmacother.* 4, (2003) 2347–2354
  34. ROEDER, A., SCHALLER, M., SCHÄFER-KORTING, M. and KORTING, H. C. Tazarotene: Therapeutic strategies in the treatment of psoriasis, acne and photoaging. *Skin Pharmacol. Physiol.* 17, (2004) 111–118
  35. SUN, S. Y. and LOTAN, R. Retinoids and their receptors in cancer development and chemoprevention. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 41, (2002) 41–55
  36. NILES R.M. The use of retinoids in the prevention and treatment of skin cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* (2002) 299–303
  37. FORBAT, E., ALI, F. R. and AL-NIAIMI, F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J. Dermatolog. Treat.* 0, (2018) 1–8