

O USO DE FATORES DE CRESCIMENTO E PEPTÍDEOS PARA TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO ENVELHECIMENTO DA PELE¹

Rafael de Lima Santos²
Verônica Chomiski³

Resumo: A pele é um órgão que possui múltiplas funções no organismo e que também sofre com os efeitos do envelhecimento de forma intrínseca e extrínseca. Desse modo, são necessárias pesquisas que visem à manutenção da integridade e o retardo do envelhecimento cutâneo para que funções importantes sejam preservadas. Dentro desta perspectiva, o tratamento com fatores de crescimento e peptídeos, com abordagens que visam à reestruturação da pele, bem como, produção de queranócitos e colágeno é apresentado como uma forma de tratamento antienvhecimento. O presente artigo vai abordar o tema identificando as particularidades do tratamento.

Palavras-Chave: Envelhecimento da pele, fatores de crescimento, peptídeos

Abstract: The skin is an organ that has multiple functions in the body and suffers with effects of intrinsic and extrinsic form. It is necessary for research aimed at the delay of skin aging. Within this perspective arises then treatment with growth factors and peptides, with approaches that are aimed at restructuring the skin as well as queranócitos and collagen production. This article will be identifying the characteristics and particularities of the treatment.

Keywords: Skin aging, growth factors, peptides

¹ Artigo apresentado à Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo – FACIS – como exigência parcial para a obtenção do certificado de especialização em Biomedicina Estética. São Paulo, 2019

² Rafael de Lima Santos, Membro Acadêmico da Sociedade Brasileira de Biomedicina- ABBM Habilitado em Análises Clínicas e Farmacologia. rafa-rafam@gmail.com.

³ Verônica Chomiski, Farmacêutica especialista em Pesquisa e Desenvolvimento de Cosméticos, Mestre e Doutoranda sobre Cicatrização em Queimaduras pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional da UNIFESP, Docente de Farmacologia e Cosmetologia na FACIS.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele e do organismo é algo inevitável e um processo pelo qual todo ser vivo deverá passar. Contudo, alguns fatores podem tanto acelerar, como retardar o envelhecimento do tecido cutâneo. Segundo Teston, Nardino e Privato (2010 p.71) o processo de envelhecimento é considerado um conjunto de diversas alterações que ocorrem no trato fisiológico, bioquímico e morfológico durante todo o período da vida humana. E ao longo desta jornada, a taxa metabólica corporal vai decaindo, a pele vai perdendo elasticidade e densidade, dando lugar às rugosidades, às manchas e às linhas de expressão. Além do aspecto estético, a perda de componentes cutâneos também são um agravante na diminuição da capacidade funcional das glândulas sudoríparas e sebáceas, que são elementos fundamentais para a homeostase da pele (TESTON; NARDINO, PRIVATO, 2010). Assim, existe uma demanda significativa por tratamentos que retardam o envelhecimento cutâneo.

Esse estudo aborda o uso de fatores de crescimento e peptídeos para o tratamento do envelhecimento cutâneo. O tema abordado tem relevância científica, uma vez que considera fatores que impactam na promoção da qualidade de vida de um indivíduo. Sabe-se que a autoestima está diretamente relacionada aos cuidados com a saúde e com o corpo. Leva-se também em consideração a expectativa de vida do brasileiro, que tem aumentado gradativamente, e conseqüentemente, a busca por tratamentos estéticos que prorroguem a juventude da pele. Nesse sentido, é de suma importância pesquisar meios para a promoção bem estar atrelado à autoestima, o que traz uma nova ótica sobre os tratamentos de pele. (VIERA, al al,2011)

Dessa forma, o objetivo geral é discutir como os fatores de crescimento e peptídeos atuam no tratamento do envelhecimento cutâneo. Como objetivos específicos, busca-se revisar as teorias do envelhecimento cutâneo, identificar quais

fatores são atenuantes desse envelhecimento bem como, analisar estudos que abordam o uso de fatores de crescimento e peptídeos como terapia antienvelhecimento. A análise para a apresentação do trabalho foi realizada a partir de revisão bibliográfica baseada nas palavras-chave supramencionadas.

Sobre a pele e suas funções gerais

A pele possui diversas funções no organismo, sendo que a principal delas é proteger as estruturas musculares, bem como, os órgãos internos e a estrutura óssea. Ela pode ser considerada como uma barreira que protege o corpo contra várias agressões físicas, químicas e biológicas. (TESTON; NARDINO, PRIVATO; 2010; p.72).

De acordo com Vieira *et al.* (2011, p.81), a pele é formada por 3 camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme. As células que as constituem são respectivamente, queratinócitos, fibroblastos e adipócitos. A derme e a epiderme são separadas por uma membrana basal. Na derme, existe a matriz extracelular que é constituída basicamente de glicosaminoglicanos, fibras estruturais e elásticas, além de outra macro e micromoléculas.

Segundo Iwamoto, *at al* (2016, p.18), a derme e a epiderme são as camadas que mais se modificam com o envelhecimento. A pele ainda possui diferentes espessuras.

A depender da espessura da epiderme, existe assim o aumento da espessura da pele em algumas regiões que são definidas como pele fina ou delgada e pele grossa ou espessa, e que caracteriza-se por das cinco camadas que tem a função de cobrir a planta dos pés e a palma das mãos, sendo que estas não possuem anexos cutâneos tais como folículo piloso, músculos eretores dos pelos, nem glândulas sebáceas, mas possuindo glândulas sudoríparas (pele glabra). O resto do corpo, contudo, passa a ser protegido por pele fina ou delgada, sendo que

esta contém folículos pilosos, músculos eretores do pelo, glândulas sebáceas e sudoríparas (pele hirsuta). (TESTON, NARDINO, PRIVATO; 2010, p.73)

Contudo, o estudo sobre a pele teve várias mudanças ao longo dos tempos, principalmente no que diz respeito à entrada do século XX, que de acordo com Iwamoto, *at al* (2016; p.20) estudos sobre o conceito da pele a classifica como um órgão com base neuroimunoendocrinológico. Ademais, trata-se ainda de um campo muito novo dentro do ramo da biologia cutânea que combina a interação e sinergismo do sistema nervoso cutâneo e sistema nervoso central. Nesse sentido, é válido ressaltar um fator importante existente nessa correlação que diz respeito às neurotrofinas, uma vez que além de serem fatores de crescimento dos queratinócitos, realizam ações de liberação de neurotransmissores assim como, possuem um efeito antiapoptótico, que podem controlar a inflamação cutânea e o crescimento de mofogênese relacionada ao crescimento dos pelo.

Dessa forma, a ciência descobriu, segundo Iwamoto, *at al* (2016) que existe então uma grande atividade metabólica e endocrinológica que está diretamente relacionada à síntese de liberação de hormônios paratiroeídino, peptídeos, encelfafinas, corticorpinas entre muitos outros. E assim, o trabalho em conjunto de todos eles influencia no processo de desenvolvimento e envelhecimento da pele.

O processo de envelhecimento cutâneo

A média de expectativa de vida das pessoas tem aumentado de maneira gradativa no último século e dessa forma, segundo Silva, Bolda e França (2011, p.4) as pessoas tem buscado diversas formas de rejuvenescimento para pele o que aumenta consideravelmente o número de buscas por tratamentos de pele em clínicas estéticas.

De acordo com Batistela, Chirolí e Leonardi (2007, p.60) o envelhecimento, caracteriza-se com dois processos: intrínseco e extrínseco. O envelhecimento intrínseco é aquele que acontece dentro do organismo, está relacionado aos órgãos,

e consiste em um processo mais lento, nele, de acordo com Silva, Bolda e França (2011, p.6) o processo de envelhecimento intrínseco tem como objetivo realizar a renovação de queranócitos é desacelerado, a pele passa a ficar mais fina e os primeiros sinais de seu envelhecimento vão aparecendo. A junção dermoepidérmica é achatada. Assim, os fibroblastos são os primeiros grupos de células que sofrem os primeiros sinais de envelhecimento, uma vez que se tornam menores e diminuem a atividade metabólica causando o que pode-se chamar de degeneração do colágeno e elastina. Também ocorre o alargamento de espaços intercelulares e todas essas alterações provocam a flacidez cutânea.

Já o processo extrínseco é proveniente de fatores externos, principalmente, com uma forte exposição ao sol, e acontece na pele causando rugas e manchas, quando não, câncer de pele (BATISTELA, CHIROLI, LEONARD; 2007; p.60). Nesse processo, de acordo com Silva, Bolda e França (2011, p.4) “[...] ocorre a renovação cada vez mais deficiente dos queranócitos e fibroblastos, a redução da síntese do colágeno, em conjunto com a acentuação da atividade metaloproteinases [...]”

Segundo Souza, *at al* (2007, p.2) pele seca, hiperpigmentações, perda de luminosidade e apoptose celular são os principais sinais de envelhecimento. No entanto, as rugas ainda podem ter uma classificação distinta entre superficiais e profundas. (KEDE; SABATOVICH, 2004 apud SOUZA, BRAGANHOLLO *at outros*, 2007 p.2).

Vieira, *at al*, (2011, p.81) afirma que no processo de envelhecimento da pele existe a diminuição da “capacidade de homeostase do organismo, senescência e/ou morte celular.” Todos esses processos tornam a pele delgada, enrugada e escamosa, o que permite a passagem mais rápida de substâncias. (CAYE; *at alii* 2008).

Além disso, o processo de envelhecimento também ocorre pelo comprometimento dos fibroblastos, síntese e atividade de proteínas que visam garantir a elasticidade e hidratação da pele. Tais modificações da pele resultam em

aparecimento de manchas, rugas e flacidez e incapacidade de regeneração dos tecidos, perda de tônus e brilho além da fragilidade capilar. O envelhecimento ainda pode ser acelerado quando a pele fica muito exposta ao sol pois a radiação ultravioleta é responsável por cerca de 85 % das rugas e 90 % de uma pele com aspecto envelhecido. (VIERA, *at al*, 2001, p.80)

Nesse sentido, existe então dois tipos de envelhecimento: o fotoenvelhecimento e a pele cronoenvelhecida onde percebe um número reduzido de fatores de crescimento interrupção na síntese da matriz extracelular e elevação da atividade paleolítica de forma acentuada no fotoenvelhecimento, mas que contudo, que também podem atuar no cronoenvelhecimento. (SILVA, BOLDA, FRANÇA; 2011).

A exposição solar crônica é um dos fatores que mais exercem influência no processo de envelhecimento cutâneo uma vez que a radiação ultravioleta consegue atingir diretamente a molécula de DNA. Isso acontece através da geração de espécies que são reativas de oxigênio, que desenvolvem o papel de ativação de fatores que estão diretamente envolvidos na transcrição do DNA. Isso faz com que o DNA sofra então mutações, sendo que a radiação ultravioleta tem um efeito direto sobre suas moléculas, o que faz com que elas fiquem danificadas. (VIERA, *at al*, 2011, p.81)

Outro fator que possui influência no envelhecimento cutâneo é o desaparecimento progressivo de colágeno que é mais significativo depois dos 40 anos de idade. (OLIVEIRA, 2011; p.12).

A figura abaixo mostra a diferença entre uma pele jovem e uma pele envelhecida.

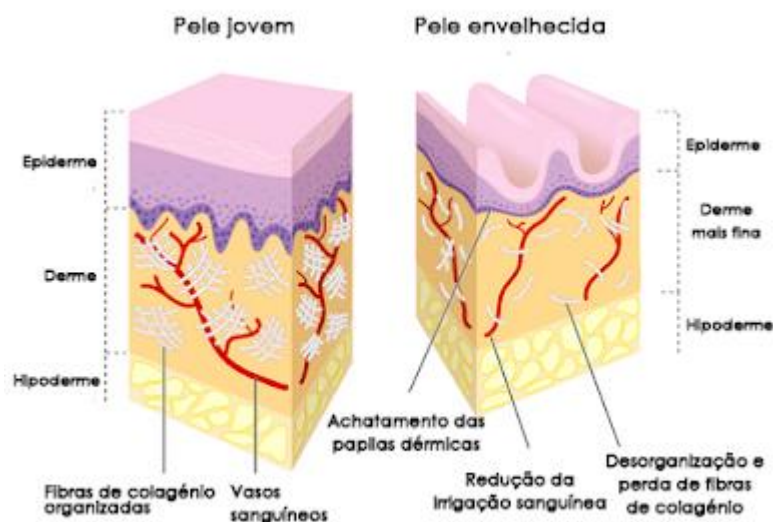


Figura 1 – Pele Jovem e Pele Envelhecida. Disponível em : <
<http://2.bp.blogspot.com/>> Acesso em: 10/01/2019

Estudos ainda indicam que os radicais livres também são responsáveis pelo envelhecimento da pele, especialmente através de Denham Herman (1956) que observou a atuação dos radicais livres sobre os seres vivos produzindo mudanças que eram semelhantes ao envelhecimento. “Oxidações químicas e enzimáticas envolvendo a formação de radicais livres aceleram o fenômeno do envelhecimento por danos ao DNA e por atuarem na desidrogenação, hidroxilação e na glicação proteica” (HIRATA; SATO; SANTOS; p.419).

Existem também dois eventos bioquímicos que também são apontados como os principais responsáveis pelo envelhecimento da pele: a pele perde a capacidade de divisão celular devido ao encurtamento dos telômeros, redução da síntese da matriz dérmica sendo que também existe um aumento das enzimas que destroem o colágeno. (PAVANI, FERNANDES, 2017, p.229).

Além disso, alguns comportamentos podem ajudar a acelerar o processo de envelhecimento da pele, como por exemplo, o tabagismo que provoca a hidroxilação de estradiol (estrogênio) que também influencia no desenvolvimento de radicais livres, o que nas mulheres vai gerar um estado hipoestrogênico causando a

piora de seu aspecto geral. Ademais, o envelhecimento cutâneo também tende a ser maior quando o organismo está diretamente exposto à poluição, causando manchas e rugas. (IWAOMOTO; *at al*, 2016; p.19).

Tabela 1 – Fatores relacionados ao envelhecimento cutâneo. Fonte: Pavani e Fernandes (2017 p.230-231)

ORIGEM	Envelhecimento Intrínseco: Processo associado ao avanço da idade, progressivo e irreversível. –Envelhecimento Extrínseco: Processo associado a fatores Externos, principalmente radiação solar e tabagismo
FATORES BIOLÓGICOS	Alterações bioquímicas programadas pelo próprio genoma. –Alterações genéticas (mutações). –Modificação da expressão genética através de agentes ambientais. –Encurtamento dos telômeros. –Estresse oxidativo. –Alterações hormonais. –Expressão desregulada das metaloproteinases de matriz
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS	–Diminuição da capacidade de renovação celular. –Menos células de Langerhans (menos defesa). –Redução do número de melanócitos. –Diminuição da espessura e da vascularização da derme. –Achatamento da junção dermo-epidérmica. –Menor capacidade mitótica da camada basal.

	<ul style="list-style-type: none"> –Diminuição da síntese da matriz dérmica. –Perda de glândulas sebáceas. –Atipia de queratinócitos. –Redução do número e da capacidade de biossíntese de fibroblastos, com diminuição de fibras de colágeno e elastina. –Alteração na organização de colágeno fibrilar e elastina. –Hiperplasia do tecido elástico. –Diminuição da espessura da epiderme. –Perda progressiva dos lipídios que constituem o estrato córneo
<p>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> –Espessamento cutâneo, com Menor permeabilidade. –Cicatrização tecidual deficiente. –Xerose, flacidez, rugas e atrofia. –Alteração na pigmentação. –Proeminência de vasos sanguíneos. –Perda da elasticidade; elastose solar. –Alteração da cor e textura da pele; maior rugosidade. –Queratose; Telangiectasia; Púrpuras. –Aumento da suscetibilidade a traumas e Infecções

Fatores de crescimento e sua função na pele

Muito tem-se falado sobre o uso de fatores de crescimento para o tratamento cutâneo. Contudo, é preciso entender de maneira intrínseca o que são fatores de

crescimento. Os fatores de crescimento segundo Vieira, *at al* (2011, p.82) são moléculas ativas que tem como função atuar no ciclo celular, atuando assim, na membrana celular promovendo a transcrição gênica atuando em nível de membrana celular que tem como função proporcionar uma cascata bioquímica que tem ação direta no núcleo da célula provocando assim, a transcrição gênica. A produção dos fatores de crescimento se realiza em diversas moléculas tais como os fibroblastos e queranócitos.

Para Hilling (2010; p.44 apud SILVA, BOLDA, FRANÇA; 2011, p.6) “são proteínas reduzidas pelos ribossomos de muitos tipos diferentes de células, em todo o organismo e se ligam por receptores na superfície das células”.

Os fatores de crescimento são produzidos por diversas células epiteliais como fibroblastos e queranócitos atuando de forma autocria e parácrina. Eles também são responsáveis pelo controle da divisão celular. De acordo com Oliveira (2010, p.13) os fatores de crescimento são fundamentais para o processo de cicatrização da pele que se inicia imediatamente após o ferimento, onde as células afetadas tem como objetivo liberar fatores de crescimento como: fator de crescimento de transforma (FGT), fator de crescimento fibroblástico (FGF), entre outros.

É comum encontrarmos a ação de fatores de crescimento no controle da divisão celular que tende a ocorre na fase G1 do ciclo celular que assim, consegue fazer a transcrição de genes. Tais genes tem a função de codificar as cíclicas e CDK's que são as principais moléculas intracelulares que possuem o trabalho de realizar esse processo. Além disso, os fatores de crescimento também tem como função regular a síntese de degradação dos fatores de transcrição, e assim é possível então regular a célula do DNA para que ela consiga iniciar a fase S de reprodução celular. (VIEIRA, *at al*, 2010, p. 82)

Descobriu-se, depois de anos de estudo, que os fatores de crescimento fibroblásticos tem a capacidade de aumentar a proliferação dos fibroblastos o que estimulam a liberação de colágeno na pele, já os fatores de crescimento derivados

de plaquetas são ótimos vasoconstritores que induzem liberação de vasoconstritores na ferida e formação do tecido de granulação, que também estimula a produção de colágeno. (OLIVEIRA, 2010).

O fator de crescimento derivado em plaquetas também é ressaltado em outros trabalhos para o tratamento de rejuvenescimento da pele onde, de acordo com Aguiar (201[?], p.11) ele exerce o seu “efeito quimiotático” e assim, é possível que realize o reparo do tecido, liberando plaquetas ativas pela trombina ou colágeno ativando receptores que são responsáveis pelas mitogênicas sobre as células, fibroblastos e leimócitos que podem atuar sozinhos ou com outros fatores de crescimento para desenvolver cicatrização.

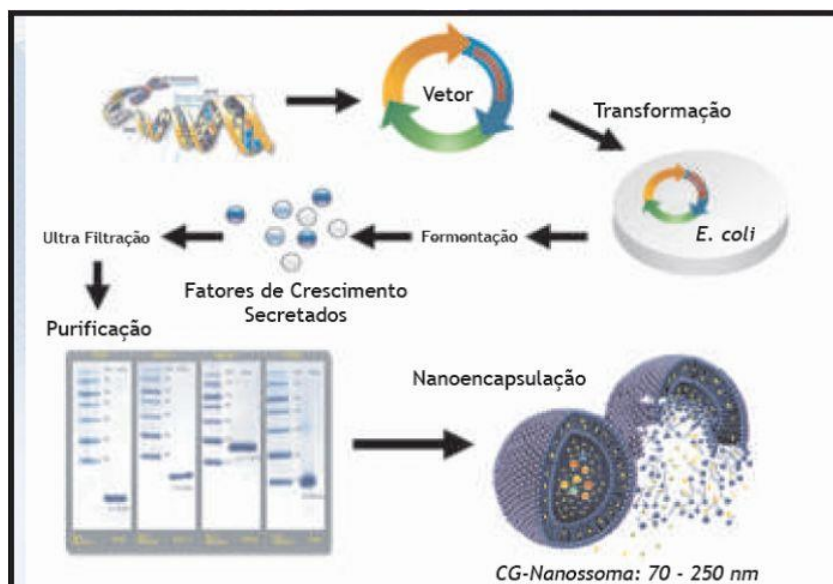
Já o fator de crescimento endotelial é responsável pelo processo de angiogênese celular na epiderme o que estimula a produção de queranócitos. (OLIVEIRA, 2010).

De acordo com Vieira, Medeiros e outros (2010; p.82) o fator de crescimento fibroblástico ácido e básico possuem “amplo espectro mitogênico estimulando células de origem meso, endo e ectodermal, incluindo fibroblastos, queratinócitos, macrófagos e células endoteliais além de estimularem a proliferação e diferenciação de uma variedade de células”.

Dessa forma, os fatores de crescimento interagem entre si para então produzirem um equilíbrio homeostático durante o processo de reparo. (OLIVEIRA, 2010)

Observe na figura abaixo como ocorre a síntese dos fatores de crescimento:

Figura 2 – Síntese dos fatores de crescimento.



Fonte:

http://www.pharmaspecial.com.br/media/produtos/95_lit_fatores_de_crescimento_e_peptideos_biodenticos_-_terapia_combinada_com_protocolos.pdf.> Acesso em: 23/02/2019

Os fatores de crescimento bem como, os seus peptídeos derivados tem sido apontados como uma forma de tratamento cutâneo. Assim, pode-se tomar como base alguns resultados de estudos e pesquisas sobre o campo. De acordo com Nanney (1990) foi realizado um estudo administrado em porcos onde após um tratamento de 5 dias com um creme com 1% de Fator de Crescimento Epidermal, ele foi um ótimo epitelizante em tratamento pós operatório.

O envelhecimento cutâneo devido à exposição à diversos agentes físicos, biológicos bem como, à exposição de raio UV apresenta algumas de suas funções comprometidas, assim, pode-se identificar sinais aparentes desse processo na pele. Assim, alguns fatores de crescimento podem atuar no rejuvenescimento da pele levando em consideração que os mecanismos para rejuvenescer a pele são semelhantes ao de uma cicatrização onde de acordo com Vieira *et al* (2011, p.83), a exposição às radiações ultravioletas provocam a formação de ERO's que é capaz de promover o aumento da fosforilação oxidativa e dessa forma, ativa componentes

da via de sinalização MAP quinase. Tal mecanismo é responsável pela ativação de fatores como NF- κ B e a AP-1 que resultam em uma cascata bioquímica levando ao depósito de elastina irregular na MEC, e promovem a redução da síntese e degradação do colágeno.

Figura 3 – Tratamento para rejuvenescimento facial com fatores de crescimento e microagulhamento.



Disponível em: < <https://vilabel.com.br/rejuvenescimento-facial/> > Acesso em: 23/02/2019

O uso de fatores de crescimento também apresentou bons resultados na cicatrização de cirurgias plásticas. De acordo com Vendramin *et al* (2005) foram realizados 20 testes onde através da centrifugação do sangue onde variou-se a força determinando onde havia maior concentração plaquetária, além de 10 testes para comprovar a reutilizabilidade do método, descobriu-se que a centrifugação de 640g por 10 minutos teve maior concentração plaquetária. Sendo assim, a concentração em plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento conseguiu

produzir um gel através de utilização de trombina autróloga. Tal gel, quando utilizado em cicatrizes obtidas em cirurgias plásticas apresentou bons resultados na cicatrização, bem como, na regeneração de enxerto de ossos e pele. Dessa maneira, o experimento mostrou melhores resultados na aparência desse ferimentos.

De acordo com Vieira *et al* (2011, p.83) para que os fatores de crescimento auxiliam no processo de cicatrização é necessário então que exista um equilíbrio entre o desenvolvimento de um processo inflamatório e participação de fatores de crescimento na citocina como por exemplo a TGF- β , TNF- α PDGF, IL-1, IL-6 e IL-10.

Dessa forma, existem diversos fatores de crescimento que podem atuar como tratamento do envelhecimento cutâneo O fator de crescimento epidermal (EFG) age como redutor bem como, previne as linhas de expressão e rugas através da ativação de novas células possibilitando a manutenção uniforme no tom da pele o que resulta em vitalidade e energia, auxilia na cicatrização e no tratamento de manchas. Já o fator de crescimento insulínico (IGF) tem como função estimular a mitose das células o que provoca a melhora da aparência das rugas e marcas de expressão bem como, tende a aumentar a produção de colágeno e elastina da pele e isso também tende a reduzir manchas avermelhadas. No que diz respeito ao fator de crescimento fibroblástico básico (bFGV) temos que esse consegue reduzir e prevenir linhas de expressão e rugas através então da ativação de novas células da derme, ele também consegue dessa forma, reparar cicatrizes e escoriações, e produz mais elasticidade da pele (SILVA, BOLDA, FRANÇA; 2011, p.12)

Contudo, Vieira, *at al* (2011) ressaltam que os fatores de crescimento, por serem moléculas proteicas que possuem alto peso molecular podem não possuir a penetração em quantidade suficiente na derme e produzir resultados realmente eficientes e dessa forma, é preciso ainda um aprofundamento de estudos e experimentos sobre estas substâncias para entender como de fato elas atuam na pele.

Peptídeos e sua função na pele

Os peptídeos, segundo Machado, Lira e outros (2003, p.781) são biomoléculas que possuem dezenas de aminoácidos que realizam ligações peptídicas, eles possuem mais propriedades que as proteínas podendo ser aminoácidos ou esterificados em suas carboxilas terminais, além de fosforilados ou sulfatados em um ou mais resíduos além de poderem ter ácido piroglutâmico. Eles podem atuar tanto como hormônios ou até mesmo liberadores destes, assim como neuropeptídios, neurotransmissores, entre outros.

Os peptídeos são considerados macromoléculas apresentando cargas e PH fisiológico o que faz com que eles se torne hidrofílicos o que faz com que eles não consigam penetrar de maneira adequada. Assim, são necessárias sintetizações diferentes para poder fazer com que eles atuem de maneira adequada na pele. (MARTINELLI, *at al*; 2015).

A síntese dos peptídeos pode ocorrer de três formas: síntese química, enzimática ou via DNA. A síntese química utiliza um reagente químico para ativar o ácido carboxílico, sofrendo um ataque nucleofílico de um grupo amino de outro aminoácido, onde é possível controlar a formação de subprodutos. De acordo com Lopes (2015, p.61) essa síntese dos peptídeos ainda é desenvolvida com base em um suporte polimérico que é então chamado de síntese de peptídeos em fase sólida (SPFS) que por sua vez, apresentou um grupo carboxílico terminal que conseguiu se unir covalentemente a um polímero sólido. Através dessa ligação, a cadeia peptídica de crescimento conseguiu ligar-se a uma partícula completamente insolúvel nos solventes utilizados que consegue ser submetida à filtração e lavagens.

A síntese enzimática é formada por uma enzima em sua forma imobilizadora ou livre. A síntese via DNA utiliza métodos de colágeno e expressão gênica através

de microorganismos modificados que assim, podem produzir um peptídeo recombinante. (MACHADO, *at al*, 2004).

Alguns estudos já apontam a utilização dos peptídeos para diferentes funções no organismo como por exemplo através do peptídeo KKTS que estimula a síntese de colágeno. No entanto, para melhorar a penetração desse tipo de peptídeo foram sintetizadas 12 sequencias diferentes baseadas em sua própria sequencia onde observou-se que a sequência básica é a mínima necessária para a produção de colágeno e fibronectina em células mesenquiais. Assim, a utilização de sistemas de liberação que promovam a penetração desse peptídeo na pele se torna uma alternativa viável de tratamento para rejuvenescer. (MARTINELI, SCATOLIN;2015).

O uso do pepitídeo acetil-glutamil-metoxil-glutaminil-arginil-arginilamida tem como objetivo aumentar atividade muscular e assim, consegue diminuir rugas e linhas de expressão de maneira eficaz. (IWAMOTO, *at al*, 2016, p.24)

Peptídeos RGD também são utilizados para o processo de reparação residual com a adesão celular a superfície da pele de materiais modificados que em estudos tem sido utilizados quando recobertos em superfícies para a melhoria da compatibilidade tecidual enquanto que solúveis se mostram como ótimas fontes de tratamento de diversas doenças diferentes. (LOPES,2015, p.30).

Fatores de crescimento e peptídeos no rejuvenescimento da pele

Antes de falarmos sobre propriamente os fatores de crescimento e peptídeos, é preciso entender o que são cosmocêuticos. De acordo com Bagatin, (201[?]) o termo cosmocêutico ainda não possui reconhecimento pelas agências regulatórias de drogas, porém, consiste em uma classe de produtos subtópicos que podem situar-se entre cosméticos e produtos farmacêuticos. Trata-se de produtos que cosméticos que produzem efeitos que em muito se assemelham com os farmacêuticos. Nesse sentido, a autora também mostra que é importante que os

dermatologistas os conheçam levando em consideração de que eles também são importantes para o desenvolvimento de um tratamento clínico medicamentoso.

A autora afirma que ainda existem muitas controvérsias sobre alguns tipos de cosmocêuticos, como por exemplo o uso de fatores de crescimento, contudo, alguns estudos estão sendo desenvolvidos nessa área de forma a comprovar a eficácia dos mesmos. (BAGATIN, 201[?])

Contudo, estudos apontam que os fatores de crescimento e peptídeos tem trazido bons resultados para o tratamento contra o envelhecimento cutâneo. De acordo com Castilho (2016, p.514) eles tem a capacidade de entrar na pele e agir como despachantes desencadeando funções específicas como “mensageiros que desencadeiam a síntese de colágeno”.

“Em cosmocêuticos, os peptídeos também podem ser usados para estabilizar e fornecer cobre, um elemento muito importante para angiogênese, cicatrização de feridas e muitos processos enzimáticos” (CASTILHO, 2016, p.516).

Os fatores de crescimento são uma terapia emergente que possui um caminho promissor, levando em consideração que estão envolvidos na proliferação de fibroblastos bem como, componentes da matriz extracelular. A composição de Fatores de crescimento e citocinas que são obtidos de fibroblastos moleculares de recém nascidos, foram aplicados em 14 mulheres durante dois meses, fez com que houvesse redução significativa de rugas. (HADMED, CASTILHO, 2016, p.517)

Teste com plasma rico em plaquetas (PRP) também foi desenvolvido de modo a analisar o efeito dos fatores de crescimento na pele. A aplicação foi realizada de forma injetável onde notou-se que houve então uma redução significativa da profundidade das rugas, tal comparação pode ser realizada levando em consideração de que os estudos foram realizados em dois grupos de controle, onde um recebia as aplicações e o outro não. Além disso, foram realizadas biópsias que indicaram o aumento da espessura da camada da pele do grupo que recebeu as injeções. (CHOI, BERSON, 2011)

O PRP, ao ser injetado no tecido alvo, consegue promover o aumento da capacidade de regeneração tecidual pois exerce a função de secretar grânulos plaquetários que estimula a diferenciação de células endoteliais, epiteliais e mesenquimais, quimiotaxia de neutrófilos e monócitos que aumentam a permeabilidade vascular ativando a angiogênese e conseqüentemente a vascularização do tecido. Tais processos diminuem com o avanço da idade e a aplicação de PRP pode ajudar. (PAVANI, FERNANDES, 2017, p.232)

É possível observar os resultados que cosméticos com fatores de crescimento e peptídeos no tratamento cutâneo antienvhecimento, através de um cosmético da TNS Recovery Complexy (Bfgf + VEGF) da Skin Médica aplicado em pacientes que possuíam fotoenvhecimento que conseguiram estimular a diferenciação celular e a mobilidade dos queranócitos. (MAIBECH, GOROUHI, 2009).

A primeira imagem mostra uma pele mais envelhecida, e os resultados em 3 e 6 meses respectivamente:

Figura 4 – Tratamento com fatores de crescimento e peptídeos.



Fonte: Disponível em : <
http://www.pharmaspecial.com.br/media/produtos/95_lit_fatores_de_crescimento_e_peptideos_bioide_anticos_-_terapia_combinada_com_protocolos.pdf>

Um cosmético fabricado pela NeoCutis Laboratorios composto de fatores de crescimento, proteínas celulares e citocinas obtidas de culturas de fibroblastos de

fetos humanos que foram aplicados em 18 indivíduos duas vezes ao dia durante 60 dias, apontou a diminuição de rugas perorais e periorbitais e melhora na textura da pele e das bochechas. (HADMED, CASTILHO, 2016, p.517).

A associação estável de neurodipeptídeos biomédicos Lglutamilamidoetilindol e prolinamidoetilimidazol derivados de ácido glutâmico e prolina, possuem componente lipofílicos que são responsáveis pela rede neurocutânea aliados a fatores de crescimento NGF (Nerve Growth Factor) que tem o poder de proteger a rede neurocutânea mostraram resultados na diferenciação celular, regeneração dos neurônios e melhora da pele envelhecida (IWAMOTO, *at al*, 2016, p.23).

No ano de 2002, uma fórmula antirrugas foi patenteada nos Estados Unidos por Twine que utilizou em sua composição o fator de crescimento de plaquetas (PDGF) além do o fator de crescimento epidermal (EGF) e o fator de crescimento insulínico (IGF). Depois de algumas análises e testes na pele, comprovou-se que o cosmético obteve bons resultados na pele uma vez que ele conseguiu alcança o objetivo de renovar as células através da estimulação de fibroblastos o que ocasionou a síntese do colágeno e elastina. Assim, observou-se que o seu uso ocasionou melhora das rugas e firmeza da pele. (TWINE, 2002).

Além desses, outros estudos tem se desenvolvido sobre fatores de crescimento e o uso de peptídeos para o rejuvenescimento da pele, uma vez que tendem a seguir o mesmo processo de cicatrização da pele. Fitzpatrick (2007) realizou um trabalho onde TNS Recovery Complex (bFGF + VEGF) da Skin Medica em pacientes portadoras de fotoenvelhecimento importante, obtendo assim resultados significativos que resultaram na recuperação da pele.

Os fatores de crescimento IGF e TGF α/β e Peptídeos de cobre (*Copper Tripeptide*) também se mostraram muito eficazes no aumento da mobilidade de queranócitos e produção de colágeno através dos fibroblastos sendo assim, importantes para a redução do envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele (MAIBCH, GOUROHI, 2009).

No ano de 2015, foi realizado um teste com 5 voluntários sendo 2 do gênero masculino com 70 anos e 3 do gênero feminino 2 com 49 e 1 65 anos que apresentavam rugas em região perorbitária, glabear e frontal. Através da aplicação do Fator de Crescimento Insulínico (IGF) através de agulhas de 1 mm de comprimento. O Intervalo das aplicações foi de 7 dias, sendo que foram realizadas 5 sessões. Através desta terapia de Indução de Colágeno, a voluntária com 49 anos de idade apresentou redução significativa de rugas das regiões perorbitária, frontal e gabelar. Já a voluntária de 65 anos apresentou pele mais clara e hidratada. O voluntário com 70 anos de idade apresentou clareamento das meloses senis, enquanto que o outro apresentou redução da profundidade das rugas e clareamento da pele. (PEREIRA, *at al*, 2015)

Conclusão

O uso de fatores de crescimento e peptídeos é uma alternativa emergente que a ciência trouxe para o tratamento antienvhecimento cutâneo.

Leva-se em consideração de que os fatores de crescimento são elementos de grande importância para a manutenção de uma pele jovem e que quando deixam de serem produzidos, a pele passa então por um processo degenerativo. Mediante essa problemática, leva-se em consideração a produção de cosméticos que possuam essas substâncias. Contudo, ainda existem ainda muitas questões sobre a eficiência destes cosmocêuticos, principalmente no que tange aos fatores de crescimento, que por serem macromoléculas são de difícil absorção pelo tecido cutâneo.

Porém, muitos estudos indicam os seus bons resultados mediante aos tratamentos cutâneos pois são biomoléculas que atuam de diversas maneiras no corpo, o que leva à compreensão de que de fato podem trazerem benefícios para o tratamento antienvhecimento.

Cada vez mais pesquisas surgem em torno da utilização de fatores de crescimento e seus peptídeos correspondentes como tratamento para rejuvenescimento da pele. Mas, apesar dos bons resultados apresentados, é necessário maior aprofundamento aplicando diferentes metodologias que levem a resultados mais eficazes sobre a aplicação desses elementos na pele.

Referências

AGUIAR, Gabriela Ribeiro, RIBEIRO, Maria Ivete. Benefícios do plasma rico em plaquetas no rejuvenescimento da pele. Disponível em: < <https://riuni.unisul.br/bitstream/handle/12345/5639/RIBEIRO%20gabi%20artigoOK%2023-08-2.pdf?sequence=1&isAllowed=y> > Acesso em: 23/02/2019.

BAGATIN, Edileia. Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosméticos. Disponível em: < http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3997&fase=imprime > Acesso em: 23/02/2019

BATISTELA, Mônica Antunes, CHORILLI, Marllus, LEONARDI. Gislaine Ricci. Abordagens do estudo do envelhecimento cutâneo em diferentes etnias. Revista Brasil Farmacologia, São Paulo, 88(2): 59-62,2007.

FITZPATRICK, R.E., MEHTA, R.C. Endogenous factor as cometical Demartologic, Vol 20,350-359-2007.

FU X, *at alii*. Healing of chronic cutaneous wounds by tropical treatment basic fibroblast growth factor. China Medical Journal. Mar; 115(3):331-5-2002

HADMED, Husein, CASTILHO, Rafael. F. Cosmecticals: peptides, proteins and growth factors. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jocd.12229> > Acesso em : 22/02/2019.

HIRATA, Lilian Lúcio, SATO Mayumi E., SANTOS, Cid Aimbiré. Radicais livres e o envelhecimento cutâneo. Acta farma Bonearense. Rio Grande do Sul. 23(3):418-424 . 2004

IWAMOTO, Juliana Dorval Rodrigues, at alii. Neucosméticos, a cosmetologia a favor do bem estar na terceira idade. Revista Interfachs – Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade. São Paulo, Vol.11, nº2, 16-29. 2016

LOPES, Rute. Funcionalização de celulose bacteriana com peptídeo RGD para reparação tecidual da pele. Disponível em: < <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/124406/000825911.pdf?sequence=1&isAllowed=y> > Acesso em: 23/02/2019.

MACHADO, Alessandra at alii. Sínteses química e enzimática de peptídeos: princípios básicos e aplicações. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v27n5/a18v27n5.pdf> >

MAIBACH, H. I. e GOROUHI, F. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin International Journal of Cosmetic Science, vol. 31, 327-345 – 2009

MARTINELLI, Ariane Magliato, at alii. Síntese do peptídeo acwahxkttks, peptídeo acwahxkttks e seu uso. Disponível em: < <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/134229/BR%2010%202014%20007337-0.pdf?sequence=1&isAllowed=y> > Acesso em 10/01/2019.

NANNEY L.B. Epidermal and Dermal Effects of Epidermal Growth Factor during wound repair Department of Plastic Surgery and Cell Biology Vanderbilt University School of Medicine and Veteran's Administration Medical Center – USA Journal Invest Dermatol 94:624-629-1990

OLIVEIRA, Letícia Peres. O uso de fatores de crescimento e cosméticos para rejuvenescimento da pele. Disponível em: < <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/70081> > Acesso em: 15/01/2019.

PAVANI, Andressa Aparecida. FERNANDES, Talma Reis. Plasma rico em plaquetas no Rejuvenescimento cutâneo facial: uma Revisão de literatura. Revista Uring Review. V.29,n.1,pp.227-236.Jan-Mar 2017.

PEREIRA, Francieli O, et al. O uso do microagulhamento combinado com o fator de crescimento insulínico no tratamento de rugas. Disponível em: < <https://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/O-USO-DO-MICROAGULHAMENTO-COMBINADO-COM-O-FATOR-DE-CRESCIMENTO-INSULINICO-NO-TRATAMENTO-DE-RUGAS.pdf> > Acesso em: 03/04/2019.

SILVA, Benta Maria Ferreira, BOLDA, Jocélia Maria, França, Ana Júlia Von Borel. O uso de fatores de crescimento em produtos cosméticos para tratamento do envelhecimento cutâneo. Disponível em: < <http://siaibib01.univali.br/pdf/Benta%20da%20Silva,%20Jocelia%20Bolda.pdf> > Acesso em: 23/02/2019

TESTON, Ana Paula, NARDINO, Deise, PRIVATO, Leandro. Envelhecimento Cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. Uningá Review. Jan, nº 1. 71-84. Disponível em: < <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/451/110> > Acesso em: 10/01/2019.

TWINE, Rebeca W.. Method of treatment age skin and wrinkles using a combination of growths factors that is commercially prepared or derived of one's own blood. Pub nº US2002/0081324 A1. 27/06/2002. Disponível em: <http://www.google.com.br/patents?hl=pt-BR&lr=&vid=USPATAPP10051146&id=GtCDAAAEB&oi=fnd&dq=IGF+AND+wrinkles&printsec=abstract#v=onepage&q=IGF%20AND%20wrinkles&f=false> Acesso em: 02/04/2019

VENDEMARIN, Fabiel Spani, et al. Plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento: técnica de preparo e utilização em cirurgia plástica. Rev. Col. Bras. Cir. Vol. 33 - Nº 1, Jan. / Fev. 2006

VIEIRA, Amanda Carla Q. et alii. Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmocêutica para cuidado antienvhecimento. Revista Brasileira de Farmácia. São Paulo.92(3):80-89,2011. Disponível em < <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-3-1.pdf> > Acesso em: 10/01/2019.