



Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceutica para o cuidado antienvhecimento

Growth factors: a new cosmeceutical approach to antiaging care

Recebido em 26/10/2010

Aceito em 11/04/2011

Amanda Carla Quintas de Medeiros Vieira¹, Leandro de Albuquerque Medeiros^{1,2}, Sarah Brandão Palácio¹, Magaly Andreza Marques de Lyra¹, Lariza Darlene Santos Alves¹, Larissa Araújo Rolim¹, Pedro José Rolim Neto^{1*}

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos

² Farmácia Roval de Manipulação, Departamento Científico, CEP: 51011-030, Recife-PE, Brasil.

RESUMO

A presente revisão traz o estudo da arte na utilização dos fatores de crescimento para fins estéticos, aplicados a cosmeceuticos, discutindo seus mecanismos de ação, segurança e eficácia. Portanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em base de dados e em páginas eletrônicas de fornecedores para farmácias magistrais, bem como sites de produtos cosméticos. Os fatores de crescimento são substâncias biologicamente ativas, que regulam direta e externamente o ciclo celular, possuindo interesse estético devido à interferência promovida na divisão, proliferação e migração das células, sobretudo nos fibroblastos e queratinócitos. Diante disso, sua utilização tópica promove melhora no processo de produção dos componentes da matriz extracelular, como o colágeno e a elastina, e na etapa de reepitelização, tornando-se benéfico no processo de rejuvenescimento da pele danificada. Dentre os estudos observados, Fitzpatrick concluiu que 78,6% dos voluntários apresentaram melhoras estatisticamente significativas no aspecto envelhecido: houve um aumento de 37% e 27% na produção de colágeno novo e no espessamento da pele, respectivamente. Apesar deste e de outros resultados promissores aqui descritos, os estudos desta linha de atuação são insuficientes para garantir a segurança e a eficácia destes produtos, tornando-se, portanto, uma linha importante de estudos para estas determinações na área farmacêutica e dermocosmética.

Palavras-chave: Fatores de crescimento, Cosmeceuticos, envelhecimento

ABSTRACT

This revision is about the study of art in the use of growth factors for aesthetic purposes, applied to cosmeceuticals, discussing their mechanisms of action, safety and efficacy. Thus, it was performed a literature search in medical and pharmaceutical databases and websites of suppliers for compounding pharmacies, as well as sites of cosmetic products containing growth factors. Growth factors are biologically active molecules, that regulate direct and externally the cell cycle, possessing aesthetic interest due to interference promoted the division, proliferation and migration of cells, especially fibroblasts and keratinocytes. Given this, its topical use provides an improvement in the production of extracellular matrix components like collagen and elastin, and the step of re-epithelialization, making it beneficial in the process of rejuvenation of damaged skin. Among the studies observed, Fitzpatrick published results where 78.6% of subjects showed statistically significant improvements in the aspect of aging: an increase of 37% and 27% in the production of new collagen and skin thickening, respectively. Despite this and other promising results reported here, studies of this line of work are insufficient to ensure the safety and efficacy of these products, becoming therefore an important line of study for these determinations in the pharmaceutical and skincare cosmetics.

Keywords: Growth factors, Cosmeceuticals, aging

INTRODUÇÃO

A temática do envelhecimento vem ganhando maior destaque em diferentes campos, em virtude do aumento da expectativa de vida, com conseqüente aumento da população em idade avançada (Maia, 2008), tornando

os indivíduos constantemente preocupados com a aparência. Atualmente, a medicina antienvhecimento visa melhorar a qualidade de vida dos indivíduos durante este processo (Giménez et al., 2005), uma vez que

* **Contato:** Pedro Jose Rolim Neto, Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, CEP: 50740-521, Recife-PE, Brasil, e-mail: rolim.pedro@gmail.com

que este exerce influência direta nas atividades pessoais e profissionais dos mesmos (Pacheco, 2006).

O termo "cosmecêutico" foi introduzido pelo dermatologista Albert Kligman, o qual o definiu como um produto cosmético que exerce benefícios terapêuticos, mas que não promove necessariamente uma atividade terapêutica biológica (Brody, 2005). Apesar de ainda não serem reconhecidos e regulamentados pela FDA (Food and Drugs Administration), representam produtos capazes de gerar um rápido crescimento no mercado cosmético para cuidados com a pele, com destaque no tratamento contra o envelhecimento (Sadick, 2003).

Neste sentido, a busca por novos compostos para prevenir ou atenuar este processo é prioridade de investigação no desenvolvimento de novos ativos cosméticos (Ruiz et al., 2010), sendo os antioxidantes (Bogdan & Baumann, 2009), renovadores celulares, pro-lifting, antimetaloproteinases de matriz (Vanzin & Camargo, 2008), dermorelax (Ribeiro, 2006), repositores de silício (Herrerros et al., 2007) e neurocosméticos (Neves, 2008), as classes mais comumente utilizadas em formulações. Entretanto, uma classe promissora de ativos antienvhecimento com estrutura peptídica está sendo amplamente investigada, a exemplo dos fatores de crescimento (Anconi, 2008; Fitzpatrick, 2007), os quais regulam importantes vias de sinalização celular, derivados de macrófagos, queratinócitos e fibroblastos, e atuam na divisão, proliferação, migração, diferenciação celular e síntese protéica (Vermolena et al., 2006; Balbino et al., 2005, Metha & Fitzpatrick, 2007).

Devido a estas propriedades, vários produtos cosméticos contendo tais peptídeos, associados ou isolados, são comercializados com a promessa de retardar o envelhecimento da pele (Fitzpatrick & Rostan, 2003; Gold, Goldman & Biron, 2007). O presente artigo objetiva, portanto, revisar a literatura de fatores de crescimento aplicados aos cosméticos antienvhecimento. O foco desta revisão é a análise dos mecanismos do envelhecimento cutâneo e de como os fatores de crescimento podem influenciá-lo, relatando estudos *in vitro* e *in vivo*. Para estes fins foram feitas diversas buscas nos bancos de dados científicos, tais como Medline, Pubmed, Science Direct, Lilacs, Scirus, Google Acadêmico e Periódicos Capes. Foram selecionados estudos *in vivo* publicados entre o período de 2003 a 2010, incluindo revisões sistemáticas e ensaios clínicos relacionados à aplicação tópica de Fatores de Crescimento como cosmecêuticos, utilizando os descritores cosmecêuticos, fatores de crescimento, antienvhecimento e cicatrização de feridas, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

O Processo de Envelhecimento Cutâneo

O envelhecimento da pele é mediado por uma combinação dos efeitos do tempo, relacionados a fatores genéticos (envelhecimento intrínseco) e por fatores ambientais (envelhecimento extrínseco), que agem independente e simultaneamente a partir de fatores clínicos e biologicamente distintos, nos quais afetam a estrutura da

pele (Krieg, et al., 1988; Grove, 1986). Trata-se de um processo biológico complexo contínuo, que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo, senescência e/ou morte celular (Bagatin, 2009).

A pele é composta por três camadas principais (epiderme, derme e hipoderme) (Pierard, 1999), onde a epiderme e a derme são separadas por uma membrana basal (Woodley & O'Keefe, 1985). Na derme encontra-se a matriz extracelular (MEC), na qual é basicamente constituída por uma rede complexa de fibras protéicas, sintetizadas pelos fibroblastos, e fibras elásticas submersas em outro tipo de proteína, os glicosaminoglicanos (Addor, 2007). Sua organização estrutural caracteriza o tecido conjuntivo, que segundo Kono et al. (1990) e Adams & Watt (1993), delimitam as mudanças na aparência externa.

O processo do envelhecimento leva ao comprometimento dos fibroblastos e, conseqüentemente, da síntese e atividade de proteínas importantes que garantem elasticidade, resistência e hidratação da pele, como a elastina, o colágeno e as proteoglicanas, respectivamente (Scotti & Velasco, 2003). Estas modificações levam ao aparecimento de um fenótipo característico, compreendido pelo aparecimento de rugas, flacidez, manchas, diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos, perda do tônus, perda do brilho e aumento da fragilidade capilar (Vanzin & Camargo, 2008).

Segundo Fisher et al. (2002), o envelhecimento é acelerado pela exposição solar crônica devido aos efeitos biológicos das radiações ultravioleta A e B (UVA e UVB), que são responsáveis por aproximadamente de 85% das rugas e 90% dos aspectos da pele envelhecida (Bagatin, 2008), além de provocar conseqüências mais severas, como o câncer de pele. A radiação UVA atinge indiretamente a molécula de DNA, através da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO's) que atuam na ativação de fatores envolvidos na transcrição do DNA, resultando em mutações, e a radiação UVB possui ação direta sob a molécula de DNA, danificando-a (Montagner & Costa, 2009).

Deste modo, a radiação UVA é responsável por quase todas as características visíveis relacionadas ao fotoenvelhecimento (Wang & Bi, 2006) por induzir as metaloproteinases de matriz (MMPS), enzimas que degradam os componentes da matriz extracelular, através da ativação da proteína 1 (AP-1) e do fator de transcrição nuclear (NF- κ B) (Landau, 2007), nos quais são responsáveis pela síntese das MMPS (Fisher et al., 2002) e pela quimiotaxia de colagenases (Reelfs et al., 2004), respectivamente.

Adicionalmente, a radiação também promove a redução da síntese do colágeno por induzir a transcrição do fator AP-1 e a redução dos receptores do fator de crescimento β (TGF- β) tipo II (Quan et al., 2004), gerando redução da expressão do gene dos protocólagenos tipo I e III, que culmina na formação diminuída e/ou alterada de colágeno I (Montagner & Costa, 2009). O colágeno alterado reduz a síntese de colágeno novo (Fligiel et al., 2003), e provoca pouca adesão dos fibroblastos a estas moléculas altera-

das, reduzindo mais uma vez a neocolagênese (Varani et al., 2004).

Fatores de Crescimento: Conceitos e Atividades

Os fatores de crescimento são moléculas biologicamente ativas, que regulam direta e externamente o ciclo celular. Essas proteínas atuam em nível de membrana celular, provocando uma cascata bioquímica que leva a sua ação direta no núcleo da célula, promovendo a transcrição gênica. Diversas células epidermais e epiteliais produzem essas moléculas, tais como os macrófagos, fibroblastos e queratinócitos, que além de produzirem os fatores também são ativadas por eles, atuando assim de forma autócrina ou parácrina (Vermolena et al., 2006; Balbino et al., 2005, Metha & Fitzpatrick, 2007).

Geralmente, os fatores de crescimento controlam a divisão celular, através da intervenção na fase G1 do ciclo celular e ativando a transcrição de genes que codificam as ciclinas e CDK's (cyclin-dependent kinases), principais moléculas intracelulares que controlam este processo. Além de controlar a expressão de ciclinas e CDK's, os fatores de crescimento regulam a síntese e degradação dos fatores de transcrição, sendo o principal o fator E2F que regula a transcrição do DNA, capacitando a célula para iniciar a fase S de reprodução celular (Figura 1) (Lehninger, 2006).

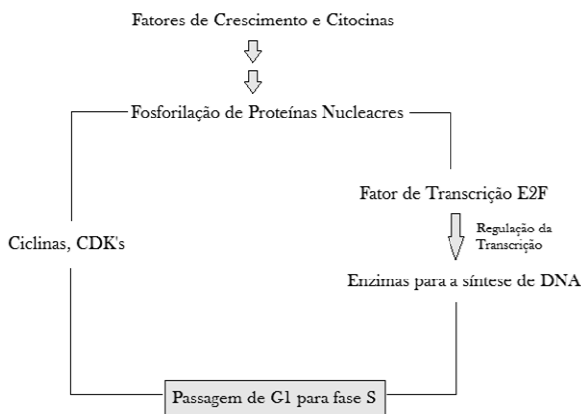


Figura 1. Regulação da divisão celular pelos Fatores de Crescimento. A via dos fatores de crescimento para divisão celular leva, através da cascata bioquímica que ativa a MAPK, à fosforilação de fatores de transcrição nucleares e à ativação do fator de transcrição E2F, que promove a síntese de enzimas essenciais para síntese de DNA. (Fonte adaptada: Lehninger, 2006)

Estas moléculas protéicas agem a partir da autofosforilação dos resíduos tirosina-quinase, promovendo a fosforilação de resíduos serina, treonina e tirosina de proteínas alvo específicas como a Raf-1, MEK e ERK. Estas proteínas são membros de três grandes famílias, para as quais várias nomenclaturas são empregadas. ERK (Extracellular signal-regulated kinase-1) é um membro da família MAPK (Mitogen-activated protein kinase); MEK (Extracellular signal-regulated ki-

nase) é membro da família das MAPKK (Mitogen-activated protein kinase kinase) responsável por fosforilar e ativar as ERK- MAPK; Raf-1 pertence à família das MAPKKK (Mitogen-activated protein kinase kinase kinase) fosforila e ativa a MEK- MAPKK. Enquanto as MAPK e MAPKKK fosforilam resíduos treonina e serina, a MAPKK fosforila tanto o resíduo de serina quanto um de tirosina no seu substrato, uma MAPK (LEHNINGER, 2006, p.427- 465).

Tais proteínas, pertencentes à cascata MAPK, atuam no interior da célula induzindo mitose e divisão celular, e iniciando as cascatas de sinalização, onde cada quinase ativa a seguinte por fosforilação, resultando em alterações nas funções celulares (EGF Pathway, 2010).

Um dos primeiros fatores de crescimento identificados foi o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF), e além dele, existem mais de 50 proteínas conhecidas por suas ações como mitógenos (Werner & Groose, 2003). Geralmente, os fatores de crescimento agem em diversos tipos celulares. O PDGF, por exemplo, estimula a proliferação de fibroblastos, o que é de grande relevância em se tratando da reposição da MEC na pele envelhecida.

Além de atuar no controle da proliferação celular, atuam também nos processos de crescimento, migração, diferenciação e sobrevivência saudável da célula, auxiliando na manutenção de seus tamanhos apropriados enquanto proliferam (Alberts, 2008).

Naney (1990) demonstrou, a partir de um estudo in vitro realizado em porcos, que a aplicação tópica de EGF (fator de crescimento epidermal) acarretou em um aumento dose-dependente da espessura do tecido de granulação e na reepitelização de feridas de espessura parcial. Em estudo anterior, Laato et al. (1987) demonstraram adicionalmente que o EGF é um potente mitógeno dose-dependente para fibroblastos.

Segundo Werner & Groose (2003), o aFGF e o bFGF (fator de crescimento fibroblástico ácido e básico, respectivamente) 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. Vários estudos in vivo realizados por Okada & Muramaki (1998), Bikfalvi et al. (1997) e Werner & Groose (2003) sugerem fortemente que os fatores de crescimento fibroblásticos possuem importante função no processo de reparo, principalmente estimulando a angiogênese.

Balbino e et al. 2005 destacaram a importante função do TGFβ (fator transformador do crescimento β) no processo de reparo, principalmente na migração de células inflamatórias para o sítio da lesão, na diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e no processo de angiogênese pela indução da expressão de proteínas da matriz extracelular. Em suma, os fatores de crescimento atuam em vários processos fisiológicos, destacando-se no processo de cicatrização, promovendo a proliferação do tecido dérmico com consequente reepitelização a partir da substituição das estruturas desorganizadas do colágeno

tipo III e elastina por moléculas mais resistentes e estruturadas (Metha & Fitzpatrick, 2007).

Visando o melhor entendimento de como os fatores de crescimento atuam durante o processo de cicatrização cutânea, resumiu-se na Tabela 1 este processo que é comumente dividido em quatro fases denominadas: 1) Hemostasia; 2) Inflamação; 3) Proliferação e 4) Remodelagem.

Tabela 1. Fases da cicatrização cutânea.

FASES	ATIVIDADES
Hemostasia	-Infiltração de neutrófilos, plaquetas, e proteínas plasmáticas na ferida iniciando a vasoconstricção; -Liberação de fatores da coagulação pelas plaquetas, iniciando-se a coagulação; -Liberação de outros fatores de crescimento e citocinas pelas plaquetas, atraindo os neutrófilos; -Ação de macrófagos, monócitos e outras células necessárias para a cicatrização cutânea.
Inflamação	-Neutrófilos iniciam a fagocitose e atraem macrófagos; -Macrófagos continuam a fagocitose e a liberação de fatores de crescimento e citocinas adicionais, que atraem fibroblastos para o local, promove a angiogênese e estimulam o crescimento dos queratinócitos.
Proliferação	-Síntese de colágeno a partir dos fibroblastos; -Formação de matriz a partir do colágeno novo.
Remodelagem	-As fibras de colágeno são remodeladas em forma de matriz organizada; -Fibras de colágeno adicionais anexam à matriz e são montadas em um novo tecido; -Ocorre contração da ferida e fortalecimento do tecido.

Fonte adaptada: Richard e Fitzpatrick, 2005

Os Fatores de Crescimento No Envelhecimento Cutâneo: Bases Biomoleculares

Alguns dos mecanismos bioquímicos do fotoenvelhecimento são semelhantes aos mecanismos de cicatrização (Figura 2). A instalação da ferida e a exposição às radiações UV levam à formação de ERO's que promovem aumento da fosforilação oxidativa, ativando componentes da via de sinalização MAP quinase. Este mecanismo ativa fatores de transcrição tais como o NF-κB e a AP-1, nos quais geram uma cascata bioquímica que leva ao depósito de elastina irregular na MEC, além de promover redução na síntese e degradação de colágeno (Yamamoto & Gaynor, 2001; Senftleben & Karin, 2002).

A similaridade entre os dois eventos ocorre até a fase de proliferação celular, pois o fotodano cutâneo não consegue

avançar para o estágio de remodelação ou completá-lo (Richard & Fitzpatrick, 2005). Na fase de proliferação, a migração e ativação de fibroblastos são intensificadas e a MEC começa a ser substituída por novo colágeno, elastina e glicosaminoglicanos (Balbino, Pereira & Curi, 2005). Entretanto, a nova estrutura dérmica possui desorganização quanto à estruturação das novas fibras protéicas e baixa resistência, comprometendo a visibilidade estética da pele. Uma vez alcançado o estágio de remodelagem, esta estrutura é substituída por fibras estruturadas e organizadas, promovendo força e resistência à derme. Esta etapa seria, portanto, a chave para reverter os efeitos visíveis do envelhecimento cutâneo (Fitzpatrick & Rostan, 2003).

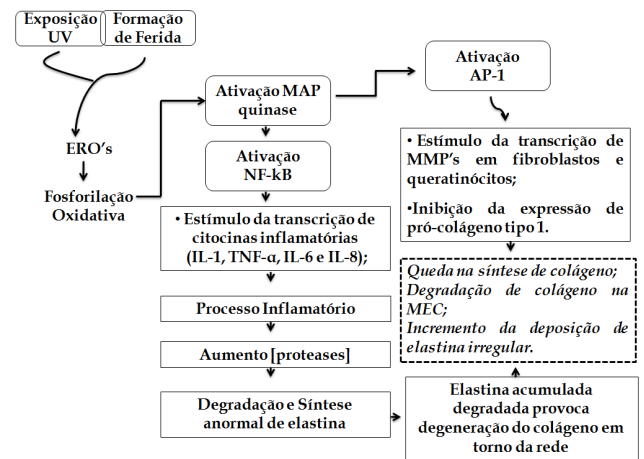


Figura 2. Similaridade entre os eventos de cicatrização e fotoenvelhecimento.

Assim como a cicatrização, para uma recuperação aperfeiçoada da pele na sua forma íntegra, é necessário um equilíbrio entre o processo inflamatório e a participação dos fatores de crescimento e citocinas, como o TGF-β, TNF-α, PDGF, IL-1, IL-6 e IL-10 (Eming et al., 2007). Neste contexto, supõe-se que a aplicação tópica dos fatores de crescimento facilitaria a promoção deste equilíbrio e, conseqüentemente, promoveria a interação destes com as células responsáveis pela produção da MEC (Tabela 2). Deste modo, Metha & Fitzpatrick (2007) acreditam que o fornecimento de alguns destes agentes para as células responsáveis pela produção da MEC e pela etapa de remodelagem pode ser benéfico no processo de rejuvenescimento.

Entretanto, os fatores de crescimento são moléculas protéicas de alto peso molecular, motivo pelo qual se torna questionável sua penetração em quantidades suficientes na derme capazes de promover efeitos farmacológicos (Bos & Meinardi, 2000; Jakasa et al., 2007; Tsai & Hantash, 2008). Jakasa e colaboradores (2006) e Lademann e colaboradores (2005) acreditam que estas moléculas exerçam seus efeitos sobre a matriz dérmica através da penetração no folículo piloso e glândulas sudoríparas ou do comprometimento da pele (como na presença de feridas). Werner e colaboradores (2007) propõem ainda

que após a penetração destas moléculas na pele ocorra interação com as células da epiderme para produzir sinalização de citocinas, nas quais promovem efeitos sob as células mais profundas da pele: os fibroblastos.

Tabela 2. Fatores de crescimento com aplicabilidade antienvhecimento.

FC**	Primeiras células-alvo	Efeitos Anti-envhecimento
EGF	Queratinócitos e fibroblastos.	-Reduz e previne linhas e rugas pela ativação de novas células na pele; -Desenvolve a uniformidade no tom da pele; -Elimina cicatrizes e manchas da pele, recuperando sua aparência jovial.
FGFa	Fibroblastos	-Melhora da elasticidade da pele; -Induz síntese de colágeno e elastina;
FGFb	Fibroblastos	-Reduz e previne linhas e rugas pela ativação de novas células da pele; -Repara cicatrizes e escoriações, rejuvenescendo a pele; -Melhora a elasticidade da pele.
IGF-1	Fibroblastos	-Melhora a aparência de rugas e linhas de expressão; -Aumenta produção de colágeno e elastina; -Reduz manchas avermelhadas.
TF(β3)	Fibroblastos	-Indução de proliferação, crescimento e diferenciação celular; -Ação sobre o colágeno e a elastina.

Fonte: Metha e Fitzpatrick, 2007

Além destes possíveis mecanismos de penetração, a pele pode conter pequenas imperfeições físico e histológicas que favorecem a penetração destas moléculas, como produção reduzida de sebo e a utilização de substâncias químicas irritantes, além de ser viável a intervenção tecnológica, como a utilização dos promotores de penetração lipofílica. Como o envelhecimento cutâneo torna a pele menos espessa e mais susceptível a perturbações, reduzindo assim sua função de barreira, a penetração dos fatores de crescimento pode ser otimizada nesta condição (Ghadially et al., 1995; Cui, Lu & Xiao, 2005; Chen et al, 2006).

Uma vez alcançado os tecidos viáveis da derme, Babu & Wells (2001) sugerem a presença de uma estimulação dupla onde os queratinócitos estimulam os fibroblastos para sintetizar fatores de crescimento que, por sua vez, estimulam a proliferação dos queratinócitos, resultando na ampliação da estimulação inicial, uma vez que estas células possuem receptores de superfície para muitos fatores de crescimento e citocinas tais como o KGF (FGF7), TGF-β, IL-1, TNF-α, EGF, IFN-γ e GM-CSF (Werner et al., 2007; Freedberg, et al., 2001). Portanto, a penetração de pequenas quantidades destes peptídeos nas camadas viáveis da epiderme pode induzir endogenamente a produção destes fatores de crescimento pelos queratinócitos, incluindo o PDGF, IL-1, TGF-α e o TGF-β, nos quais demonstraram exercer um efeito parácrino sobre a proliferação e ativação de fibroblastos dérmicos, promovendo a regeneração dérmica com reorganização da MEC (Werner et al., 2007; Freedberg et al., 2001).

Adicionalmente, Metha & Fitzpatrick (2007) afirmam que tais moléculas proteicas podem funcionar sinergicamente com os antioxidantes e com o ácido retinóico, sugerindo que é interessante a realização do tratamento antienvhecimento a base de fatores de crescimento juntamente com o uso destas substâncias.

Fatores de Crescimento no Envelhecimento Cutâneo: Evidências Clínicas de Eficácia e Segurança

Diante deste cenário, alguns estudos vêm sendo realizados visando à investigação da aplicação destas moléculas na prática cosmecêutica. O estudo pioneiro relacionando uso tópico de fatores de crescimento com finalidades estéticas foi conduzido por Fitzpatrick & Rostan (2003), que investigaram as evidências de melhoria na pele facial fotodanificada com a aplicação tópica de um gel contendo oito fatores de crescimento associados. Catorze indivíduos com fototipo II, segundo a classificação de Fitzpatrick, utilizaram o produto duas vezes ao dia, durante 60 dias. Os parâmetros clínicos mostraram uma melhora de 12,2% ($p = 0,0003$) na região periorbital. Onze (78,6%) dos 14 pacientes tratados apresentaram melhora clínica em pelo menos uma região da face. Houve redução estatisticamente significativa na medição do desvio padrão por perfilometria óptica ($p = 0,0075$) e na hiperpigmentação ($p = 0,02$), ambos indicando uma diminuição na profundidade e no número de irregularidades de textura. Biópsias revelaram a formação de colágeno novo na zona de Grenz (37% de aumento na espessura) e espessamento da epiderme em 27%. Oito (57%) dos 14 pacientes sentiram melhora das rugas, enquanto que 12 (85%) dos 14 sentiram a textura da pele melhorada (Figura 3).

Em 2006, um trabalho avaliou o impacto do TGF-β1 quanto a melhora de rugas, utilizando um produto cuja formulação envolve este fator de crescimento, associado ao ácido L-ascórbico e ao extrato de *Cimicifuga racemosa* (CNS). Doze voluntários administraram a formulação duas vezes ao dia, durante três meses, apenas na metade da face, contrapondo-se à aplicação de uma formulação contendo apenas ácido L-ascórbico e extrato de *Cimicifuga racemosa*, na outra metade da face (controle). Como resultado obteve-se 12% de melhora clínica versus 7% dos grupos CNS e controle, respectivamente (Ehrlich et al., 2006).

Gold, Goldman & Biron (2007A) estudaram o efeito de um creme contendo fatores de crescimento, citocinas e proteínas solúveis secretadas por cultura de fibroblastos de neonatos humanos, para melhora de aspectos estéticos da pele (TNS Recovery Complex®) e encontraram redução significativa de rugas periorbitais e periorais, bem como melhorou a textura da pele do queixo após um mês de tratamento, após 60 dias de uso, no regime de duas aplicações diárias. Dos sujeitos envolvidos no estudo, 83% melhoraram o escore médio de enrugamento na área dos olhos, enquanto 50% melhoraram o escore médio de enrugamento na área da boca. Porém, a metodologia adotada do estudo empobrece suas evidências de eficácia,

pois não se tratou de um estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado.

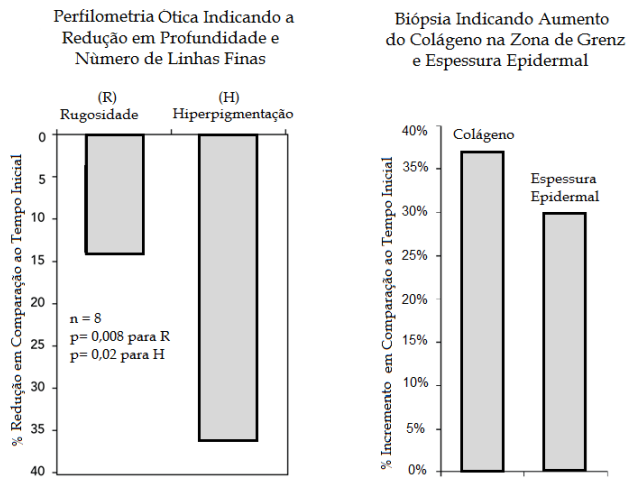


Figura 3: Percentual de redução dos parâmetros rugosidade, hiperpigmentação e aumento do teor de colágeno e espessura epidermal após aplicação de produto contendo fatores de crescimento (Adaptado de: Metha & Fitzpatrick, 2007).

Outro ensaio, porém multicêntrico, investigou 37 mulheres com faixa etária de 36 a 65 anos, que utilizaram um produto contendo fatores de crescimento e citocinas, porém associado com cafeína, bisabolol, ácido glicirrízico e hialuronato de sódio para rejuvenescimento periorbital. Os sinais clínicos de rugas, bolsas inferiores ou flacidez palpebrais, olheiras e textura da pele melhoraram em média, de 14 a 28%, após seis meses de uso com aplicação por duas vezes ao dia e foram confirmados por avaliação subjetiva, que mostrou ter em média 32% de melhoria do aspecto de olhar cansado. O tratamento foi bem tolerado pelos pacientes (Lupo et al., 2007).

Um trabalho placebo-controlado que objetivou avaliar os efeitos antienvhecimento cutâneo de um fórmula com fatores de crescimento associado a citocinas, através da avaliação clínica da pele enrugada e por topografia de superfície por imagem em 3D da pele *in vivo*, em alta resolução visual (citado pelos autores como método mais preciso do que a réplica de silício), mostrou redução significativa sobre melhora da rugosidade da superfície da pele entre 10% e 18%, após dois meses de aplicação, por duas vezes ao dia (Gold et al., 2007B).

Tsai e Hantash (2008) citaram um estudo conduzido pelo fabricante sobre a investigação desta mesma fórmula, no qual 90 voluntários foram recrutados para aplicar o produto, duas vezes ao dia, por 45 dias, que apresentou redução de até 80% de rugas, 44% de rugas profundas e 62% de redução na aparência de linhas de expressão finas.

Entretanto, este estudo não lançou mão de nenhum tipo de grupo controle, o que também torna questionável sua eficácia.

Paralelamente, Hussain et al. (2008) investigaram os efeitos clínicos, histológicos e ultra-estruturais após seis meses de uso de outro produto contendo fatores de crescimento humano e citocinas. Os participantes utilizaram por duas vezes ao dia, por seis meses, em toda a região da face. Foram realizadas biópsias da região pré-auricular antes e após o período de tratamento, além de fotografia e avaliação clínica das rugas faciais. Após o período de tratamento, houve melhora clínica da aparência periorbital e perioral de rugas em 33% e 25% em média, respectivamente. A avaliação histológica indicou mudanças moderadas na espessura da epiderme, assim como aumento da densidade de fibroblastos da derme superficial ao término do tratamento. Mudanças ultra-estruturais consistentes com a formação de novo colágeno foram mostradas por microscopia eletrônica e os pesquisadores concluíram que este mix de fatores de crescimento e citocinas são benéficos na redução de sinais do envelhecimento da pele facial.

Sessenta indivíduos com fotodano leve a severo foram selecionados aleatoriamente para receber um gel contendo proteínas de matriz, citocinas e fatores de crescimento ou veículo. Neste estudo de Metha et al. (2008), a eficácia (por fotografia, perfilometria e avaliação clínica) e segurança (relatos de efeitos adversos) foram mensuradas antes, após três e seis meses a aplicação. Após três meses de uso, associada a cuidados com a pele como limpeza hidratante e proteção solar, o gel ativo com fatores de crescimento produziu redução superior de linhas de expressão e rugas, comparado com o veículo, com resultados estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$) ou com tendência à significância ($p \leq 0,1$).

Em 2010, um estudo aberto com duração de 90 dias foi conduzido para determinar se um serum formulado com fatores de crescimento, citocinas, peptídeos, antioxidantes e agentes despigmentantes poderia melhorar os sinais visíveis do fotoenvelhecimento facial. Trinta e sete mulheres, com idade entre 32 e 55 anos, com rugas periorculares que variavam de leve a grave e finas e grossas foram incluídos e completaram o estudo. Com duas aplicações ao dia, em conjunto com um regime de cuidados básicos diários, os investigadores relataram por avaliações clínicas subjetivas, reduções estatisticamente significativas em rugas finas e grossas e melhorias na textura da pele, tonalidade e brilho a partir de 30 dias mês, com melhorias contínuas após 60 e 90 dias. Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento foi notificado durante a duração do estudo (Atkin et al., 2010).

Devido ao número de evidências de uso para recuperação de cicatrização de feridas e queimaduras (Tsai & Hantash, 2008), os fatores de crescimentos foram incorporados em produtos cosméticos (Tabela 4). Apesar dos ensaios mostrarem relação entre melhora do aspecto estético da pele e a utilização de fórmulas contendo fatores de crescimento, não é possível avaliar seu potencial de eficácia como agente antienvhecimento, uma vez que os produtos em questão possuem outros insumos cosméticos associados e não existem estudos controlados utilizando fatores de crescimento isoladamente, além do agravante de

estes estudos serem conduzidos com um número pequeno de participantes. São necessárias mais investigações duplo-cegas e placebo-controladas para determinar a eficácia e segurança dos fatores de crescimento com objetivo de minimizar os efeitos do envelhecimento.

Tabela 4. Produtos contendo em sua composição fatores de crescimento.

Produto	Fator de Crescimento	Fabricante
<i>Divine Age Guardian Serum with Growth Factor</i> ®	EGF	<i>Perfective Ceuticals</i>
<i>Anti-imperfection Eye Therapy Cream with Growth Factor</i> ™	EGF	<i>Perfective Ceuticals</i>
Regenera Derm ®	EGF	<i>Cosmobeauty</i>
<i>Peau Magnifique Youth Recruit</i> ™	EGF; FGF	<i>Réville</i>
Intensité ™ Moisture Serum Extrême	EGF	<i>Réville</i>
Intensité ™ Volumizing Serum	KGF	<i>Réville</i>
Intensité ™ Les Yeux	IGF	<i>Réville</i>
Dermaheal Wrinkle Skinceutical Serum ™	EGF; IGF-I; bFGF; aFGF	<i>Timpac</i>
Dermaheal Cosmeceutical Eye Cream ™	EGF; IGF-I; bFGF	<i>Timpac</i>
Dermaheal Cosmeceutical Sunblock Cream ™	EGF	<i>Timpac</i>
Re Luma ™ Skin Illuminating Anti-Aging Serum with Cytokines	PDGF, VEGF, FGF, IGF-3 and TGF-β3	<i>Re Luma</i>
Alaur Rederma ™ Cellular Energizing Serum	aFGF	<i>Alaur</i>
TNS Recovery Complex Gel ™	TGF-β1	<i>Skin Medica Inc</i>

Os riscos relacionados à aplicação tópica destas moléculas não estão totalmente esclarecidos, bem como o potencial alergênico em indivíduos hipersensíveis a estas substâncias. Porém, algumas teorias foram levantadas sobre o potencial dos fatores de crescimento estimular o desenvolvimento de melanomas, uma vez que vários tipos células cancerosas possuem receptores para estas moléculas (Lazar-Molnar et al., 2000).

Contudo, Richard e Fitzpatrick (2005) afirmam ainda que não há riscos comprovadamente associados à utilização destas moléculas através da administração tópica, devido ao tamanho destas moléculas protéicas, o que as dificulta muito sua permeação na pele.

Outra preocupação relacionada ao uso tópico destas moléculas é a sua capacidade de contribuição para o desenvolvimento de uma cicatrização hipertrófica. Mais especificamente, tem sido postulado que o TGF-β pode aumentar o potencial de cicatrização devido à sua função na ativação de fibroblastos, sintetizando uma quantidade anormal de colágeno. Entretanto, a avaliação da relação entre os níveis plasmáticos da molécula e a tendência genética para o desenvolvimento da formação de quelóides realizada por Bayat et al. (2003) foi inexistente.

CONCLUSÃO

O mecanismo do envelhecimento cutâneo possui interseções com o mecanismo bioquímico da cicatrização, sendo os fatores de crescimento e citocinas as moléculas responsáveis pelo desfecho completo do processo. Uma vez que o envelhecimento cutâneo não é capaz de atingir a etapa de reorganização inerente à cicatrização, o incremento tópico destas moléculas pode acelerar este processo, proporcionando a reversão dos efeitos do envelhecimento, principalmente por existir o processo de estimulação dupla, onde pequenas quantidades de fatores de crescimento exógenos podem estimular sua liberação endógena.

Apesar de ainda não estar claro como grandes proteínas conseguem penetrar o local de ação, os resultados dos estudos clínicos e a repercussão contínua no mercado cosmecêutico mostram seus efeitos benéficos na terapia antienvhecimento. Entretanto, a maioria dos estudos existentes não mensura quali-quantitativa e isoladamente seu impacto estético à pele, e por esta razão, percebe-se a necessidade de se realizar mais estudos duplo-cegos e placebos-controlados para confirmar sua segurança e eficácia, além de testes para se estabelecer os parâmetros de qualidade e estabilidade dos produtos.

REFERÊNCIAS

- Adams JC, Watt FM. Regulation of development and differentiation by the extracellular matrix. *Development*. 117: 1183 – 1198, 1993.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. 5th ed. New York: Garland Publishing, 2008. 1392 p.
- Ansel J, Perry P, Brown J, Damm D, Phan T, Hart C, Luger T, Hefeneider S. Cytokine modulation of keratinocyte cytokines. *J. Invest. Dermatol.* 94: 101S–107S, 1990.
- Atkin DH, Trookman NS, Rizer RL. Combination of physiologically balanced growth factors with antioxidants for reversal of facial photodamage. *J. Cosmet. Laser Ther.* 12: 14-20, 2010.
- Babu M, Wells A. Dermal-epidermal communication in wound healing. *Wounds*. 13: 183-189, 2001.
- Bagatin E. Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos *Rev. Bras. Med.* 66 (Supl. 3): 5-

11, 2009.

Balbino CA, Pereira LM, Curi, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 41(1): 27-51, 2005.

Bayat A, Bock O, Mrowietz U. Genetic susceptibility to keloid disease and hypertrophic scarring: transforming growth factor beta1 common polymorphisms and plasma levels. *Plast. Reconstr. Surg.* 111: 535-543, 2003.

Bikfalvi A, Klein S, Pintucci G, Rifkin, DB. Biological roles of fibroblast growth factor – 2. *Endocr. Rev.* 18(1): 26-45, 1997.

Bogdan IA, Baumann L. Antioxidantes. *Rev. Chilena Dermatol.* 25: 8-20, 2009.

Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.* 9: 165-169, 2000.

Brody HJ. Relevance of cosmeceuticals to the dermatologic surgeon. *Dermatol. Surg.* 31: 796–798, 2005.

Chen Y, Shen Y, Guo X. Transdermal protein delivery by a coadministered peptide identified via phage display. *Nat. Biotechnol.* 24: 455 – 460, 2006.

Cui CY, Lu WL, Xiao L. Sublingual delivery of insulin: effects of enhancers on the mucosal lipid fluidity and protein conformation, transport, and in vivo hypoglycemic activity. *Biol. Pharm. Bull.* 28: 2279-2288, 2005.

EGF Pathway. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/life-science/your-favorite-gene-search/pathway-overviews/egf-pathway.html>>. Acesso em abril de 2010.

Ehrlich M, Rao J, Pabby A, Goldman MP. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor beta(1) and l-ascorbic acid. *Dermatol. Surg.* 32(5): 618–625, 2006.

Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J. Invest. Dermatol.* 127: 514-525, 2007.

Finch PW, Rubin JS, Miki T, Ron D, Aaronson SA. Human KGF is FGF-related with properties of a paracrine effector of epithelial cell growth. *Science.* 245: 752–755, 1989.

Fisher GJ, Kang S, Varani J, et. al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch. Dermatol.* 138: 1462-1470, 2002.

Fitzpatrick RE, Rostan EF. Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 5: 25-34, 2003.

Fligiel SE, Varani J, Datta SC, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 120: 842-848, 2003.

Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenbert

M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J. Invest. Dermatol.* 116: 633-640, 2001.

Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J. Clin. Invest.* 95: 2281-2290, 1995.

Giménez JVG, González A, Albandea N. Tratamiento del envejecimiento cutáneo mediante bioestimulación con factores de crecimiento autógenos. *Rejuvenecimiento Cutáneo.* 7(2): 8-14, 2005.

Gold MH, Goldman MP, Biron J. Efficacy of novel skin cream containing mixture of human growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *J. Drugs Dermatol.* 6: 197-201, 2007A.

Gold MH, Goldman MP, Biron J. Human growth factor and cytokine skin cream for facial skin rejuvenation as assessed by 3D in vivo optical skin imaging. *J. Drugs Dermatol.* 6: 1018-23, 2007B.

Grossman RM, Krueger J, Yourish D. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86: 6367-6371, 1989.

Grove GL. Physiologic changes in older skin. *Dermatol. Clin.* 4: 425-432, 1986.

Herreros FOC, Cintra ML, Adam RL, Machado de Moraes A, Metze K. Remodeling of the human dermis after application of salicylate silanol. *Arch. Dermatol. Res.* 45: 41-45, 2007.

Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic, and ultrastructural changes after use of human growth factor and cytokine skin cream for the treatment of skin rejuvenation. *J. Cosmet. Laser. Ther.* 10(2): 104-9, 2008.

Jakasa I, Verberk MM, Bunge AL, Kruse J, Kezic S. Increased permeability for polyethylene glycols through skin compromised by sodium lauryl sulphate. *Exp. Dermatol.* 15: 801 – 7, 2006.

Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, Bos JD, Kezic S. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. *J. Invest. Dermatol.* 127: 129-134, 2007.

Kono T, Tanii T, Furukawa M, Mizuno N, Kitajima J, Ishii M, Hamada T. Correlation between ageing and collagen gel contractility of human fibroblasts. *Acta. Derm. Venereol.* 70(3): 241-4, 1990.

Krieg T, Hein R, Mauch C, Aumailley M. Molecular and clinical aspects of connective tissue. *Eur. J. Clin. Invest.* 18: 105-23, 1988.

Laato M, Hahari VM, Niinikoski J, Vuorio E. Epidermal growth factor increases collagen production in granulation tissue by stimulation of fibroblast proliferation and not by activation of procollagen genes. *Biochem. J.* 247: 385–8, 1987.

- Landau M. Exogenous factors in skin aging. *Curr. Probl. Dermatol.* 35: 1- 13, 2007.
- Lazar-Molnar E, Hegyesi H, Toth S, Falus A. Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. *Cytokine.* 12: 547-54, 2000.
- Lehninger AL. *Princípios de bioquímica.* 4° Ed. São Paulo: Sarvier, 2006, 1202p.
- Lupo ML, Cohen JL, Rendon MI. Novel eye cream containing a mixture of human growth factors and cytokines for periorbital skin rejuvenation. *J. Drugs Dermatol.* 6(7): 725-9, 2007.
- Maia GF. Corpo e velhice na contemporaneidade. *Estudos e pesquisas em psicologia UERJ.* 8(3): 704-711, 2008.
- Margalef-Esteve M. Envelhecimento cutâneo. *Cosmetics and toiletries.* 6(2): 42-50, 1994.
- Metha RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy.* 20: 350-9, 2007.
- Mehta RC, Smith SR, Grove GL, Ford RO, Canfield W, Donofrio LM, Flynn TC, Leyden JJ. Reduction in facial photodamage by a topical growth factor product. *J. Drugs Dermatol.* 7: 864-71, 2008.
- Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 84(3): 263-209, 2009.
- Nanney LB. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. *J. Invest. Dermatol.* 94: 624-9, 1990.
- Neves K. Cumprir o que promete. *Cosmetics & Toiletries.* 20: 23-29, 2008.
- Okada H, Muramaki S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit. Rev. Oral. Biol.* 9(3): 248-266, 1998.
- Pacheco CA. A pele nossa de cada dia. *Cosmetics & Toiletries.* 18: 28, 2006.
- Pharmaspecial Especialidades Químicas e Farmacêuticas: Catálogo da linha de fatores de crescimento. Disponível em http://www.pharmaspecial.com.br/imagens/literaturas%5CFolder_Fatores_de_Crescimento.pdf Acesso em março de 2010.
- Pierard GE. EEMCO guidance to the in vivo assessment of tensile functional properties of the skin. Part 1: relevance to the structures and ageing of the skin and subcutaneous tissues. *Skin Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.* 12: 352-62, 1999.
- Quan T, He T, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Solar ultraviolet irradiation reduces collagen in photoaged human skin by blocking transforming growth factor beta type II receptor/Smad signaling. *Am. J. Pathol.* 165: 741-51, 2004.
- Reelfs O, Tyrrel RM, Pourzand C. Ultraviolet a radiation induced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF-kappaB in human skin fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.* 122: 1440-7, 2004.
- Ribeiro C. *Cosmetologia aplicada à dermoestética.* 2ª ed. São Paulo: Editora Pharmabooks, 2010. 460 p.
- Richard E, Fitzpatrick MD. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatol. Surg.* 31: 827-831, 2005.
- Ross EV, Sajben FP, Hsia J. Nonablative skin remodeling: selective dermal heating with a mid-infrared laser and contact cooling combination. *Lasers Surg. Med.* 26: 186-95, 2000.
- Ruiz MA, Charles B, Morales ME, Gallardo V. Evaluation of the anti-wrinkle efficacy formulations with a anti-aging peptide (Argireline®). *Ars. Pharm.* 50(4): 168-76, 2010.
- Sadick NS. Cosmeceuticals: Their role in dermatology practice. *J. Drugs Dermatol.* 2(5): 529-37, 2003.
- Scotti L & Velasco MVR. *Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia.* 1ª Ed. São Paulo: Tecnopress, 2003. 114 p.
- Tsai TC & Hantash BM. Cosmeceuticals agents: a comprehensive review of the literature. *Clinical Medicine: Dermatology.* 1: 1-20, 2008.
- The United States Pharmacopeia. 32nd. The National Formulary. 27th. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008. v. 1. (Oficial from May, 2009)
- Vanzin SB & Camargo CP. *Entendendo cosmeceuticos: diagnósticos e tratamentos.* 1ª ed. São Paulo: Livraria Santos Editora, 2008. p. 151-241.
- Varani J, Schuger L, Dame MK, Leonard C, Fligel SE, Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. *J. Invest. Dermatol.* 122: 1471-1479, 2004.
- Vermolena FJ, Van Baarena E, Adamb JA. A simplified model for growth factor induced healing of wounds. *Mathematical and Computer Modelling.* 44: 887-898, 2006.
- Wang XY & Bi ZG. UVB-irradiated human keratinocytes and interleukin-1 alpha indirectly increase MAP kinase/AP-1 activation and MMP-1 production in UVA irradiated dermal fibroblasts. *Chin. Med. J. (Engl).* 119: 827-831, 2006.
- Webb AJ & Calhoun ML. The microscopic anatomy of the skin of mongrel dogs. *Am. J. Vet. Res.* 15: 274-280, 1954.
- Werner S & Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.* 83: 835-870, 2003.
- Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interaction in wound healing. *J. Invest. Dermatol.* 127: 998-1008, 2007.
- West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. *Arch. Dermatol.* 130: 87-95, 1994.

Woodley DT, O'keefe EJ, Prunieras M. Cutaneous wound healing: a model for cell-matrix interactions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 12: 420-433, 1985.

Yamamoto Y & Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF- B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J. Clin. Invest.* 107: 135 – 142, 2001.

Zoubouli CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin. Exp. Dermatol.* 26: 600-607, 2001.