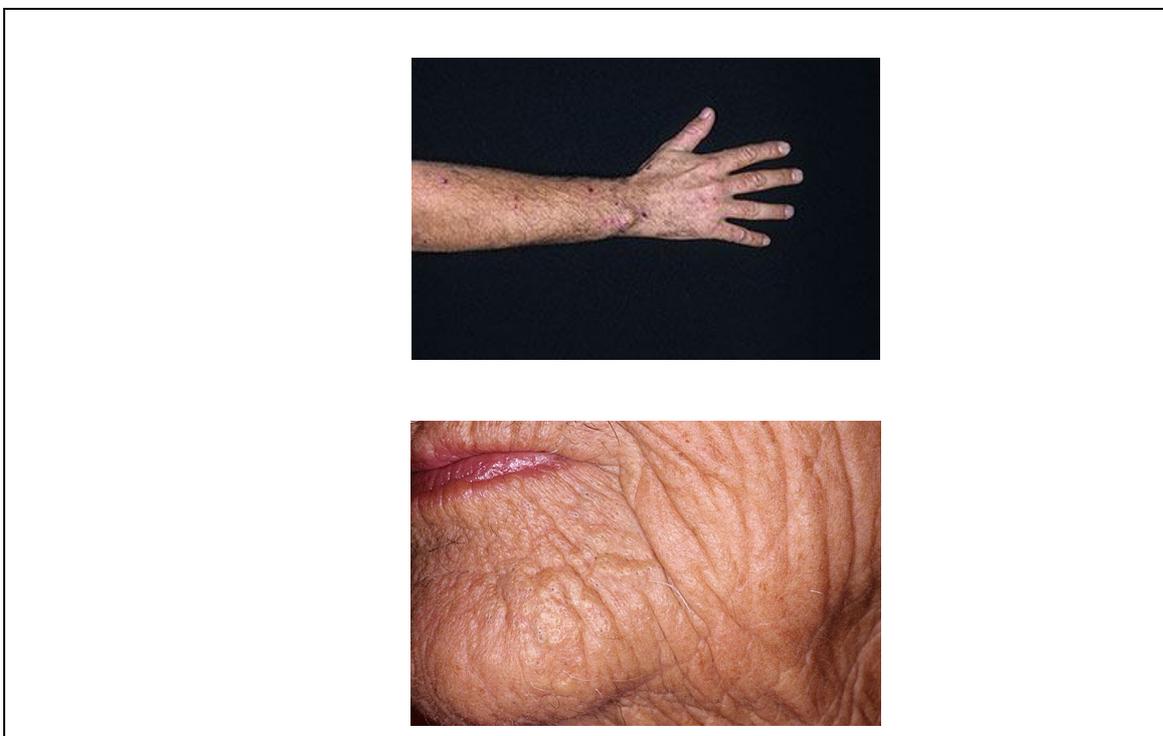


## ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E PRODUTOS ANTI-AGING

### I. INTRODUÇÃO

Envelhecimento é um processo complexo que engloba as alterações a nível celular que ocorrem no decorrer da vida dos indivíduos e que resultam na redução da capacidade e da habilidade celular em realizar suas funções normais (Robert, Labat-Robert, Robert, 2009). Estas alterações podem ocorrer naturalmente, como fator biológico (envelhecimento intrínseco), ou podem ser consequência de uma exposição excessiva a fatores ambientais, como os raios solares (envelhecimento extrínseco) (Yaar, Gilchrest, 2001; Jenkins, 2002).

Embora algumas das mudanças histológicas relacionadas aos dois tipos de envelhecimento sejam semelhantes, como aumento da atividade das enzimas metaloproteinases, que são responsáveis pela degradação das fibras de colágeno, e redução da expressão do colágeno tipo I, os danos são muito mais pronunciados na pele fotoenvelhecida, com acréscimo de alterações relacionadas especificamente à exposição aos raios UV, incluindo elastose e degeneração do colágeno (Figura 1). O envelhecimento intrínseco ou biológico é determinado especialmente pela herança genética, sendo clinicamente associado com aumento da fragilidade e perda de elasticidade da pele. Já a pele exposta ao sol ou fotoenvelhecida é tipicamente áspera e rugosa, com linhas profundas, enfraquecida e com pigmentação irregular. Este último, é o envelhecimento alvo da maior parte dos produtos cosméticos *anti-aging* (Jenkins, 2002).



**Figura 1: Fotoenvelhecimento**

## II. ENVELHECIMENTO INTRÍNSECO OU BIOLÓGICO

As células dos mamíferos possuem um número limitado de possíveis divisões, após o qual entra em um período de senilidade, em que não responde a estímulos mitógenos (Kosmadaki, Gilchrest, 2004).

Assim, pode-se dizer que um dos acontecimentos-chaves que determinam o envelhecimento intrínseco das células é a perda da sua habilidade replicativa. Quando as células alcançam o final da sua vida replicativa, o processo de divisão celular é estagnado na fase G1, não podendo ser estimulado à fase seguinte, S1, pelos mitógenos fisiológicos. Isto ocorre, provavelmente, pela repressão seletiva de alguns genes regulatórios do crescimento celular (Jenkins, 2002).

Além disso, em adição a esta estagnação irreversível do crescimento, as células envelhecidas apresentam também resistência à morte por apoptose e alterações na diferenciação de suas funções. Tudo isto conduz ao acúmulo de células incapazes de se dividir e com alterações gênicas, o que leva a um declínio na integridade e na função tecidual, característico do processo de envelhecimento (Jenkins, 2002).

### 1. TEORIA DOS TELÔMEROS OU DO ENVELHECIMENTO PROGRAMADO

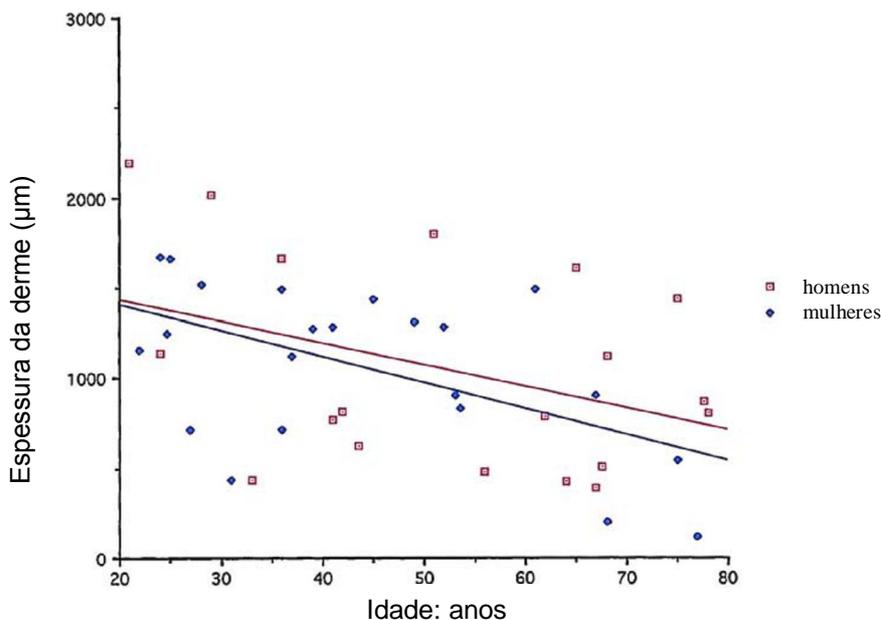
Esta teoria sugere que o envelhecimento é um processo pré-ordenado, provavelmente resultante de um 'programa' genético, implantado em cada espécie com o intuito de conduzir à destruição do organismo quando este não traz mais benefícios a sua espécie. As células somáticas do ser humano possuem uma maquinaria genética que pré-determina o número de vezes que a célula pode se dividir antes da velhice, denominadas de *telômeros*. Alternativamente ou adicionalmente, o envelhecimento pode resultar dos danos cumulativos aos genes e proteínas que regulam a atividade celular (Robert, Labat-Robert, Robert, 2009).

Os telômeros são as porções terminais dos cromossomos eucarióticos e consistem de muitas repetições de uma única seqüência (TTAGGG). A presença desta repetição telomérica protege o cromossomo da degradação ou fusão (Kosmadaki, Gilchrest, 2004).

A enzima DNA polimerase que replica os cromossomos celulares durante a mitose não é capaz de replicar os pares finais de bases do telômero, resultando em um progressivo encurtamento do telômero a cada divisão celular. Sugere-se que a cada divisão o telômero diminui cerca de 150 pares de bases. Quando os telômeros tornam-se criticamente curtos, as células entram em um estado de senilidade e, por esta razão, acredita-se que os telômeros sirvam como um relógio biológico (Kosmadaki, Gilchrest, 2004).

Apenas células germinativas e células tumorais podem replicar os telômeros integralmente, mas as células somáticas provavelmente são pré-destinadas a envelhecer com o tempo. Uma das conseqüências disso é a perda de tecido cutâneo, devido à perda de células pela redução da divisão (Hadshiew, Eller, Gilchrest, 2000)

Medidas realizadas por técnicas de imagens em peles provenientes de biópsia, indicam que a taxa de pele perdida aumenta cerca de 7% a cada década, com grandes variações entre os indivíduos (Figura 2) (Robert, Labat-Robert, Robert, 2009).



**Figura 2:** Redução da espessura da pele com a idade (Fonte: Robert, Labat-Robert, Robert, 2009).

## 2. MUDANÇAS CUTÂNEAS NO ENVELHECIMENTO INTRÍNSECO

O processo de envelhecimento intrínseco da pele é similar ao que ocorre na maior parte dos órgãos, envolvendo deterioração lenta da função tecidual. A maior parte das alterações ocorre nas camadas mais profundas da epiderme e da derme, acarretando na redução das seguintes funções comuns à pele (Yaar, Gilchrest, 2001; Jenkins, 2002):

- Substituição celular
- Função de barreira
- Percepção sensorial
- Proteção mecânica
- Cicatrização
- Resposta imunológica
- Termorregulação
- Produção de suor
- Produção de sebo
- Produção de vitamina D
- Reparo do DNA

## **2.1. Alterações epidérmicas no envelhecimento intrínseco:**

### **2.1.1. Renovação epidérmica:**

A taxa de renovação epidérmica reflete a taxa com que os queratinócitos da camada basal se dividem, o que diminui em cerca de 30 a 50% entre a terceira e a oitava décadas de vida. Esta renovação celular mais arrastada contribui, em parte, para a cicatrização mais lenta em pessoas idosas (Yaar, Gilchrest, 2001).

### **2.1.2. Redução da função de barreira:**

O estrato córneo permanece com a espessura média e o grau de compactação relativamente constantes com o passar do tempo, no entanto, há um decréscimo na função de barreira devido à redução da síntese de lipídeos neutros (Yaar, Gilchrest, 2001).

Outra barreira que não permanece íntegra é a que protege a pele da radiação ultravioleta. O número de melanócitos ativos enzimaticamente diminui bastante com o envelhecimento; cerca de 10 a 20% por década. Este fato, aliado à diminuição da capacidade de reparação celular, torna as pessoas idosas mais susceptíveis aos danos de DNA provocados pela radiação UV e ao desenvolvimento de lesões malignas (Yaar, Gilchrest, 2001).

### **2.1.3. Defesa imunológica:**

No final da vida adulta, as células de Langerhans demonstram uma redução de cerca de 20-50%, e as células remanescentes exibem anormalidades morfológicas, incluindo encurtamento dos dendritos. Estas células imunológicas são responsáveis pela apresentação dos antígenos e, por esta razão, sua deficiência, junto com a diminuição da produção de citocinas imunológicas pelos queratinócitos, conduz à redução da resposta imune com o envelhecimento (Yaar, Gilchrest, 2001).

### **2.1.4. Redução das secreções das glândulas:**

Com o envelhecimento ocorre diminuição na produção de suor e sebo, provavelmente, devido à gradual atrofia das glândulas écrinas, apócrinas e sebáceas. Esta atrofia pode estar relacionada à redução na rede vascular presente ao redor dos bulbos capilares (Yaar, Gilchrest, 2001).

A redução do número e da funcionalidade das glândulas sebáceas, responsáveis pela produção e lubrificação da pele, resulta na diminuição dos lipídeos superficiais e, conseqüentemente, em xerose cutânea (Fonte: Makrantonaki, Zouboulis, 2008).

## 2.2. Alterações dérmicas no envelhecimento intrínseco

Além das mudanças que ocorrem na epiderme, a aparência envelhecida da pele reflete principalmente mudanças histológicas ocorridas na derme, tais como:

- Redução das junções dermo-epidérmicas
  - Redução no número e na capacidade de biossíntese dos fibroblastos
  - Progressivo desaparecimento do tecido elástico na derme papilar
  - Redução da quantidade de fibras de colágeno
  - Espessamento das fibras de colágeno remanescentes
  - Organização aleatória das novas fibras de colágeno
  - Redução das fibras elásticas (elastina)
- (Yaar, Gilchrest, 2001; Jenkins, 2002)

### 2.2.1. Degradação da matriz e desorganização da derme:

Em fibroblastos envelhecidos há aumento da expressão das metaloproteinases, como colagenase (MMP1) e estromelina (MMP3), enzimas extra-celulares responsáveis pela degradação da matriz, e redução na expressão dos inibidores teciduais destas enzimas. Em células jovens esta proporção ocorre de modo inverso, baixa atividade das metaloproteinases e maior quantidade dos inibidores (Jenkins, 2002).

As colagenases são as únicas proteases dos mamíferos capazes de hidrolisar as fibras de colágeno, dentro de seu domínio helical triplo, e são essenciais para a renovação normal do colágeno. Uma vez clivado, o colágeno é então segmentado em moléculas menores pelas gelatinases e estromelinas (Fisher *et al.*, 1997).

Além do aumento da degradação das fibras colágenas pelas metaloproteinases, há também diminuição da síntese de colágeno, o que leva à desorganização do colágeno e atrofia dérmica (redução da espessura dérmica), omumente associadas ao envelhecimento cutâneo (Jenkins, 2002; Kafi *et al.*, 2007).

### 2.2.2. Junções dermo-epidérmicas:

Ocorre achatamento das junções dermo-epidérmicas, com desaparecimento das papilas dérmicas e pregas epidérmicas. Esta alteração é responsável por uma reduzida comunicação da derme com a epiderme e menor transferência de nutrientes (Yaar, Gilchrest, 2001).

### 2.2.3. Espessamento das fibras de colágeno:

O espessamento das fibras de colágeno é atribuído, provavelmente, ao aumento de ligações cruzadas. A glicação pela redução de açúcares e outras moléculas relacionadas estão envolvidas no processo (Robert, Labat- Robert, Robert, 2009).

### 2.2.4. Redução da capacidade anti-oxidativa da pele:

A contínua exposição da pele aos raios UV e a absorção de fótons por moléculas endógenas fotossensibilizadoras resultam na formação de diferentes espécies reativas de oxigênio, que causam danos à pele e modificam sua aparência. Este processo é denominado de estresse oxidativo. Os danos podem ser de diversas ordens, tais como fotoenvelhecimento, queimaduras solares e fotocarcinogênese (danos ao DNA).

Há uma teoria que admite que o envelhecimento intrínseco da pele é fortemente influenciado pelo estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio provenientes de reações metabólicas normais da célula causam danos aos lipídeos, às proteínas celulares e ao DNA, influenciando no processo de envelhecimento (Jenkins, 2002). Neste contexto, o DNA mitocondrial é mais suscetível a mutações que o DNA genômico, por ser o local de maior geração de radicais livres na célula. Estes danos influenciam na habilidade da célula em realizar a diferenciação de sua função ou podem resultar em uma transformação maligna, dois processos que são observados no envelhecimento (Hadshiew, Eller, Gilchrest, 2000; Yaar, Gilchrest, 2001).

Isto é particularmente relevante devido à elevada exposição da pele a agentes ambientais e à redução progressiva do sistema anti-oxidante que naturalmente protege a pele. Nenhuma proteção anti-oxidante é 100% eficiente em qualquer estágio da vida, e com o passar do tempo esta proteção fica ainda mais defasada (Jenkins, 2002).

## III . ENVELHECIMENTO EXTRÍNSECO

A pele é a interface que separa o organismo do ambiente, sendo exposta a inúmeros agentes externos deletérios, como cigarro, gases automobilísticos e industriais e, principalmente, radiações ultravioleta (Yaar, Gilchrest, 2001).

A principal causa do envelhecimento extrínseco é a exposição ao sol, sendo sugerido que cerca de 80% do envelhecimento facial é provocado por este fator. A pele fotoenvelhecida apresenta-se amarelada e com rugas profundas e as alterações ligadas a este tipo de envelhecimento são conseqüência dos danos cumulativos provocados pelos raios ultravioletas A e B (UVA, UVB) e pelo infravermelho (IV), que atravessam a atmosfera da terra, especialmente agora com a depleção da camada de ozônio (Benedetto, 1998; Jenkins, 2002).

O espectro UV é dividido em três segmentos, com base nos comprimentos de onda das radiações: ondas curtas (UVC, 200- 290 nm), ondas médias (UVB, 290-320 nm) e ondas longas (UVA, 320-400 nm), que possuem diferentes eficiências de penetração na epiderme e derme.

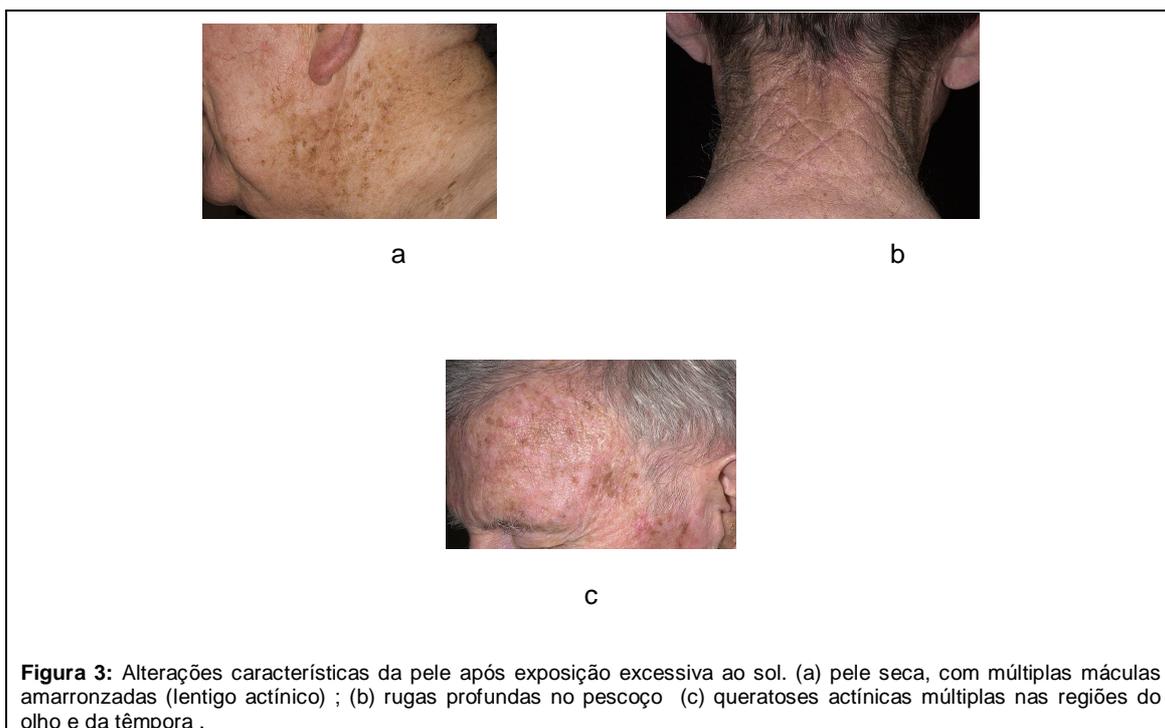
Radiações UVC são absorvidas intensamente pela camada de ozônio e normalmente não alcançam a superfície da terra e o UVB (280-320 nm) constitui cerca de 5% da radiação UV total, sendo responsável por uma variedade de doenças de pele, incluindo cânceres melanomas e não-melanomas.

Estas radiações podem atravessar a epiderme e penetrar na derme. As radiações UVA (320-400 nm), por sua vez, compreendem a maior parte do espectro de radiação UV (90-95%) e penetram profundamente na epiderme e derme, sendo consideradas “raios do envelhecimento” (Nichols, Katiyar, 2009).

Tanto a epiderme quanto a derme sofrem modificações na sua estrutura devido à ação dos raios UV, no entanto, aquelas que ocorrem na derme são muito mais intensas e responsáveis pela aparência peculiar da pele fotoenvelhecida. De modo geral, a pele fotoenvelhecida apresenta-se (Figura 3):

- Amarelada,
- Flácida,
- Rugosa (rugos finas e profundas),
- Seca,
- Com pigmentação irregular,
- Com elastose,
- Com comedões abertos,
- Com telangiectasia e
- Com neoplasmas benignos e, possivelmente, malignos

(Yaar, Gilchrest, 2001; Jenkins, 2002).



**Figura 3:** Alterações características da pele após exposição excessiva ao sol. (a) pele seca, com múltiplas máculas amarronzadas (lentigo actínico) ; (b) rugas profundas no pescoço (c) queratoses actínicas múltiplas nas regiões do olho e da têmpora .

## **1. Alterações Epidérmicas no Envelhecimento Extrínseco**

### **1.1.Espessura da epiderme e polaridade do queratinócito:**

Na epiderme da pele fotoenvelhecida há aumento ou diminuição da espessura, correspondente à hiperplasia ou atrofia severa dos queratinócitos, respectivamente, assim como perda de polaridade do queratinócito (Benedetto, 1998; Jenkins, 2002). Células basais de uma pele danificada acniticamente mostram maior variabilidade no seu tamanho, forma e densidade elétrica do que células de indivíduos que se protegeram do sol (Benedetto, 1998).

### **1.2.Função de barreira:**

Como mencionado, com o passar do tempo, a epiderme desenvolve alterações na permeabilidade da barreira cutânea. No entanto, este desequilíbrio é acentuado pelo fotoenvelhecimento, provavelmente devido à redução dos lipídeos no estrato córneo e anormalidades na síntese do colesterol. Conseqüentemente, a pele torna-se mais susceptível a traumas mecânicos e doenças infecciosas (Makrantonaki, Zouboulis, 2008).

### **1.3.Pigmentação irregular:**

A distribuição dos melanócitos na pele fotoenvelhecida é desigual, demonstrando áreas com hipertrofia e áreas com escassez de melanócitos. A irregularidade manifesta-se como manchas amarronzadas, lentiginas e hipomelanose gutata, e uma variedade de lesões pré-malignas, tais como queratoses actínicas (Yarr, Gilchrest, 2001).

## **2. Alterações Dérmicas no Envelhecimento Extrínseco**

Assim como na epiderme, a exposição crônica ao sol produz mudanças morfológicas e patofisiológicas dentro da derme (Benedetto, 1998). Neste processo de envelhecimento existem três elementos envolvidos, as fibras colágenas, a rede de fibras elásticas e as glicosaminoglicanas (Jenkins, 2002).

O colágeno é o componente da derme mais abundante, contabilizando cerca de 80% do peso total da pele normal, e é o responsável por suas propriedades de tensão. A rede de fibras elásticas, por sua vez, proporciona elasticidade à pele e forma cerca de 2-4% da matriz extracelular. Já as glicosaminoglicanas/proteoglicanas são importantes para a hidratação da pele, compreendendo cerca de 0,1-0,3%. Alterações nestes três componentes têm sido descritas na pele fotodanificada (Jenkins, 2002).

### **2.1. Degeneração das fibras:**

As fibras da derme, incluindo colágeno e elastina, apresentam mudanças degenerativas como resultado do aumento da liberação e da atividade das metaloproteases, sem um aumento compensatório da síntese destas fibras (Yaar, Gilchrest, 2001).

As metaloproteases são uma larga família de enzimas de degradação, sendo quatro de suma importância para o envelhecimento cutâneo. A ação combinada da colagenase, gelatinase 92 kDa (MMP1), gelatinase 72 kDa (MMP9) e estromelina (MMP3), é responsável pela degradação do colágeno e componentes da rede elástica da derme (Yaar, Gilchrest, 2001; Jenkins, 2002).

A expressão destas enzimas é significativamente regulada pela radiação UV, sendo relativamente baixa em peles normais. A exposição ao sol é responsável por uma perda de colágeno em uma proporção de 1% ao ano (Benedetto, 1998; Jenkins, 2002).

Um dos mecanismos moleculares sugeridos para esta regulação é a ativação de receptores na superfície dos fibroblastos e queratinócitos, que estimulariam a produção de metaloproteases na derme e na epiderme (Jenkins, 2002).

A matriz extracelular dérmica é composta principalmente por colágeno tipo I, com menores taxas de colágeno tipo III, elastina, proteoglicanas e fibronectina. Na pele fotoenvelhecida há redução dos níveis de precursores dos colágenos tipo I e III e aumento na razão entre colágeno tipo III e I. Esta redução das fibras, unida ao aumento do nível de metaloproteases, conduz a uma conseqüente desorganização das fibrilas de colágeno (Fisher et al., 1997).

### **2.2. Vasos sanguíneos:**

Ao contrário do que ocorre no envelhecimento intrínseco, em que há diminuição no número de pequenos vasos, especialmente aqueles localizados imediatamente abaixo da epiderme, na pele fotoenvelhecida os vasos que restam são dilatados e tortuosos e apresentam uma membrana espessa (Yarr, Gilchrest, 2001).

Além disso, os danos no tecido conectivo que acompanham o fotoenvelhecimento podem contribuir para a desorientação dos vasos sanguíneos (Makrantonaki, Zouboulins, 1998).

### **2.3. Elastose:**

É um dos sinais histopatológicos mais importantes que caracteriza a pele fotoenvelhecida. Consiste na hiperplasia do tecido elástico devido à exposição aos raios ultravioleta, não comum em indivíduos protegidos, inclusive em idosos. É caracterizada por uma grande quantidade de fibras elásticas espessas, entrelaçadas, degradadas e não-funcionais, que eventualmente degeneram-se dentro de um pequeno grânulo, envolto por massa amorfa. Ou seja, todos os principais componentes da rede elástica estão presentes, no entanto, sua organização estrutural e funcionalidade são severamente perturbadas.

Este material amorfo substitui as fibras elásticas pré-existentes que são degradadas pelo aumento da atividade das metaloproteases e elastase (Benedetto, 1998; Yaar, Gilchrest, 2001; Jenkins, 2002).

#### **2.4. Glicosaminoglicanas não-funcionais:**

Outra característica da pele fotodanificada é o aumento da taxa das macromoléculas do tecido conectivo, ou seja, de glicosaminoglicanas (ácido hialurônico) e de proteínas de ligação das proteoglicanas (sulfato condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de heparina) na substância fundamental da matriz dérmica (Benedetto, 1998).

A hidratação da pele é largamente dependente do conteúdo e da distribuição das glicosaminoglicanas (GAGs) na derme, especialmente do ácido hialurônico, devido sua capacidade de ligar uma quantidade de água correspondente a 1.000 vezes o seu volume. No entanto, as GAGs sintetizadas em uma pele exposta aos raios UV são depositadas quase exclusivamente na massa amorfa elástica da derme superficial, e não entre o colágeno e as fibras elásticas, como ocorre na pele normal. Neste local, as GAGs não são capazes de desenvolverem sua função natural. Além disso, foi verificada alterações no tamanho, na estrutura e no tipo das GAGs presentes em peles fotoenvelhecidas, o que pode afetar sua capacidade de ligação à água e de interação com os outros componentes da derme (Benedetto, 1998).

Assim, estas alterações na morfologia e no arranjo estrutural das GAGs são responsáveis pela perda de sua capacidade funcional e conseqüente aparência enrugada, seca, áspera e flácida da pele fotoenvelhecida (Benedetto, 1998).

#### **IV. ESTRESSE OXIDATIVO E FOTOENVELHECIMENTO**

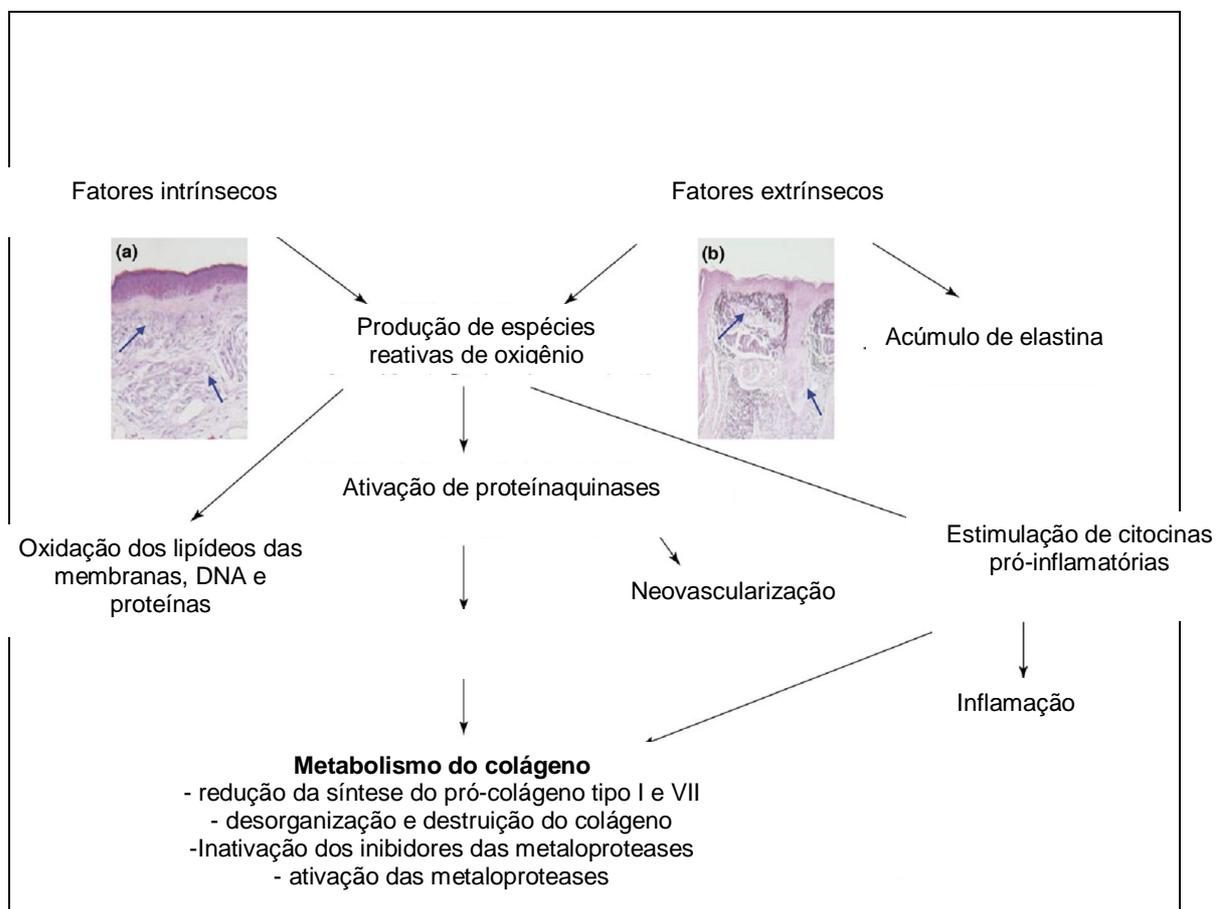
A injúria oxidativa é um importante promotor do envelhecimento da pele e de doenças comuns relacionadas a este processo. Os danos causados são conseqüência de reações aleatórias e descontroladas de algumas espécies reativas de oxigênio, que acabam por envolver moléculas importantes do organismo, como as bases do DNA purina e pirimidina, os aminoácidos das proteínas ou os lipídios das membranas celulares (Benedetto, 1998).

A pele é constantemente exposta a inúmeros insultos ambientais, tal como as radiações UV, oxigênio, ozônio e poluentes petroquímicos, que podem exacerbar o estresse oxidativo que naturalmente ocorre em algumas rotas metabólicas. Esta exposição faz com que haja um desequilíbrio no sistema anti-oxidante do organismo, conhecido como estado pró-oxidante, que é um dos mecanismos responsáveis pelo envelhecimento das células e tecidos, especialmente na pele fotoenvelhecida (Benedetto, 1998). A radiação UV introduz dímeros de pirimidina e outros fotoprodutos dentro do DNA (Yaar, Gilchrest, 2001).

Além do aumento da produção de oxidantes, a exposição à radiação UV provoca redução do nível de antioxidantes celulares, como  $\alpha$ -tocoferol, glutatona,  $\beta$ -caroteno e ácido ascórbico. Com isso, o seqüestro dos radicais livres e a estabilização do fotoenvelhecimento fica mais difícil, e o uso de vitaminas, principalmente A, C e E, torna-se bastante importante (Benedetto, 1998).

## V. ENVELHECIMENTO INTRÍNSECO + ENVELHECIMENTO EXTRÍNSECO

No envelhecimento biológico, toda a infraestrutura anatômica da pele e suas funções biológicas inevitavelmente e continuamente regredem com o tempo. Esta deterioração progressiva da pele é acelerada pelo acúmulo de insultos ambientais químicos, físicos e traumas mecânicos, que danificam prematuramente a pele (Figura 4 e Tabela 1) (Benedetto, 1998; Hadshiew, Eller, Gilchrest, 2000).



**Figura 4:** Esquema das mudanças bioquímicas e rotas de sinalização envolvidas na geração do envelhecimento cutâneo intrínseco e extrínseco (Fonte: Makrantonaki, Zouboulis, 2008).

**Tabela 1:** Características clínicas da pele exposta ao sol e da pele envelhecida naturalmente (Fonte: Benedetto, 1998).

<b>Pele exposta ao sol</b>	<b>Pele não-exposta ao sol</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Espessa e nodular</li><li>- Amarelada</li><li>- Rugosa</li><li>- Com rugas grosseiras</li><li>- Frequentemente com telangiectasia e equimoses</li><li>- Com múltiplas lentiginas</li><li>- Pigmentação é irregular</li><li>- Com elastose, pele flácida</li><li>- Com transpiração reduzida</li><li>- Secura profunda</li><li>- Frágil, com tendências a cortes e arranhões</li><li>- Aumento do número de queratoses, principalmente seborréica</li><li>- Aumento do número de lesões pré-malignas</li><li>- Aumento do número de lesões malignas<ul style="list-style-type: none"><li>- Comedões</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Fina e lisa</li><li>- Clara, quase transparente</li><li>- Lisa</li><li>- Com rugas finas</li><li>- Raramente com telangiectasia e equimoses</li><li>- Com poucas lentiginas</li><li>- Pigmentação é uniforme</li><li>- Com pele inelástica, frouxa, excedente</li><li>- Com transpiração reduzida</li><li>- Secura moderada</li><li>- Fragilidade</li><li>- Queratoses menos intensas</li><li>- Lesões pré-malignas são ocasionais</li><li>- Lesões malignas são ocasionais</li></ul>

## VI. PREVENÇÃO / TRATAMENTO DOS SINAIS DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Encontram-se disponíveis , atualmente , muitos ativos que se destinam a prevenir / tratar os sinais do envelhecimento cutâneo . As formulações devem conter ingredientes que atuem sobre os diferentes fatores relacionados com o envelhecimento cutâneo , conforme abordamos anteriormente. Vamos comentar , primeiramente, os grupos de ativos importantes e mais utilizados . Mais adiante , comentaremos as especialidades dermocosméticas dos principais fornecedores nacionais .

### 1. PROTEÇÃO SOLAR

A aparência da pele danificada pelo sol reflete de modo mais claro a noção popular de 'pele envelhecida'. Por esta razão, a prevenção/tratamento do envelhecimento cutâneo objetiva principalmente a melhora das alterações aparentes e histológicas resultantes da exposição cumulativa ao sol (Yaar, Gilchrest, 2001).

Neste contexto, aplicações diárias de protetores solares levam a um menor aparecimento dos efeitos do fotoenvelhecimento: rugas finas, aspereza, despigmentação, melhorando como um todo a aparência da pele (Yaar, Gilchrest, 2001).

## 2.HIDRATAÇÃO CUTÂNEA E REPOSIÇÃO LIPÍDICA

A presença de água na camada córnea da pele é de fundamental importância para a manutenção de suas propriedades físicas de flexibilidade e elasticidade, sendo a proporção ideal em torno de 20-35%. Quando o conteúdo de água alcança valores inferiores a 10% resulta em alterações xeróticas cutâneas, visivelmente evidentes (Rosso, 2005).

À medida que os indivíduos envelhecem, o grau de hidratação da pele é diminuído, e esta se torna mais seca. Nas mulheres, este *déficit* na hidratação é ainda mais proeminente na etapa da menopausa devido à queda dos hormônios estrógenos. Além disso, o envelhecimento extrínseco, especialmente o fotoenvelhecimento, agrava muito este quadro (Strutzel *et al.*, 2007).

Por estas razões, embora a maior parte das mulheres use produtos hidratantes diariamente, é importante não subestimar a influência que estes podem ter na prevenção/tratamento do envelhecimento cutâneo (Glaser, 2003).

Além de suavizar e reduzir a aspereza da pele, a hidratação adequada pode conduzir à redução ou ao desaparecimento de determinados tipos de rugas que se devem a defeitos na barreira do estrato córneo, as chamadas rugas estáticas. Os dois tipos principais de rugas são as estáticas e as de expressão. Estas linhas de desidratação podem ser melhoradas dentro de 24-48 horas (Draelos, 2005a, 2005c).

Como os objetivos principais do uso do hidratante são manter a integridade cutânea e a aparência, retendo água na pele, impedindo a perda de água transepidérmica e iniciando o reparo da barreira cutânea quando esta sofre danos, os componentes mais importantes da formulação são os oclusivos, umectantes e emolientes. Tecnicamente, emolientes são substâncias que suavizam a superfície da pele, podendo ter propriedades hidratantes. Intercalam-se entre os corneócitos descamativos, preenchendo os espaços, o que os difere dos hidratantes. Os hidratantes, por sua vez, apresentam-se sob duas formas: oclusivos, que impedem a perda transepidérmica de água, e umectantes, que absorvem umidade de dentro do estrato córneo. (Glaser, 2003; Rosso, 2005).

Entre os emolientes utilizados em cosméticos indicados para peles envelhecidas, encontram-se os óleos e gorduras de origem vegetal, compostos por ácidos graxos saturados e insaturados e outros componentes. Podemos citar os óleos de uso tradicional em cosméticos, como óleo de gérmen de trigo, abacate, amêndoas, semente de uva, entre outros.

Os óleos ricos em ácidos graxos mono e poliinsaturados são mais indicados para as peles envelhecidas, já que estes ácidos encontram-se mais reduzidos. (Ribeiro, 2010). O óleo de macadâmia, por exemplo, é importante pelo seu conteúdo em ácido palmítico, sendo por isto, bastante utilizado em cosméticos para peles envelhecidas.

### 3.VITAMINAS DE USO TÓPICO NA PREVENÇÃO / TRATAMENTO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

#### 3.1 RETINÓIDES

Retinoides são derivados naturais e sintéticos da vitamina A. São moléculas lipofílicas que penetram facilmente da epiderme. Suas formas biologicamente ativas podem modular a expressão de gens envolvidos na diferenciação e proliferação celular . O ácido retinóico e retinóides sintéticos ,são utilizados com propósitos terapêuticos . (Sorg, 2006).

Tradicionalmente, os retinóides foram classificados como um grupo de compostos que tem a estrutura básica central formada pela vitamina A e seus metabólitos oxidados. Mais recentemente, essa classificação foi ampliada para incluir novas séries de compostos sintéticos que compartilham mecanismos de ação similares com os retinóides que ocorrem naturalmente. ( Oblong,2006 )

Os retinóides naturais são derivados do betacaroteno, historicamente rotulados como vitamina A e seus metabólitos diretos. Incluídos nessa classe estão o retinol, o retinaldeído, os ésteres de retinil e o ácido retinóico. Esses compostos têm um papel essencial em muitos processos nos mamíferos de ordem superior, tais como desenvolvimento (inclusive ocular), angiogênese e homeostasia dermatológica. Um dos principais retinóides de relevância biológica é o ácido retinóico, que existe em muitas formas isômeras e é essencialmente uma forma oxidada de retinol. ( Oblong,2006 )

Os retinóides são divididos em três categorias e gerações: os não aromáticos (Retinol, Tretinoína e Isotretinoína), os monoaromáticos (Etretinate e Acitretina), e os poliaromáticos (Adapaleno e Tazaroteno). Os poliaromáticos são obtidos sinteticamente (Manela-Azulay, Bagatin, 2009),

As atividades dos retinóides são mediadas por receptores nucleares, que pertencem à superfamília de receptores hormonais (Shapiro e Saliou, 2001). Há duas classes gerais de receptores, a classe de receptores do ácido retinóico (RAR) e a classe dos receptores X retinóides (RXR), e cada classe contém 3 subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ). Devido a esta grande variedade de receptores, os retinóides são capazes de exercer grande diversidade de efeitos biológicos, e conseqüentemente, uma quantidade expressiva de efeitos adversos .

O uso tópico de retinóides mostrou um alto nível de eficácia contra acne, fotoenvelhecimento e psoríase. Esses efeitos podem ser atribuídos em algum nível como sendo uma normalização das condições da pele alterada. No entanto, dois efeitos negativos associados aos retinóides tópicos são ( Oblong,2006 ):

- Irritação, que em alguns casos não alivia completamente mesmo após exposição crônica por longos períodos.
- Efeitos teratogênicos

---

Assim, um esforço significativo vem sendo feito para identificar retinóides que são eficazes, e que tenham um perfil geral de irritação menor e menos recomendações de segurança quanto à teratogenicidade ( Oblong,2006 ).

No entanto, estudos em animais e em humanos têm demonstrado que, em contraste à administração oral, a administração tópica de vitamina A (retinol, ésteres de retinil e ácido retinóico) não evidencia risco no processo reprodutivo. Os efeitos adversos no desenvolvimento fetal são relacionados à exposição do embrião/feto a metabólitos tóxicos, tais como o ácido *all-trans*-retinóico. ( Oblong,2006 )

Neste sentido, Nohynek e colaboradores (2006) avaliaram a concentração plasmática de retinol, de palmitato de retinila e de ácido retinóide em 28 mulheres, em idade fértil, após tratamento tópico, durante três semanas, com cremes de retinol a 0,3% ou de palmitato de retinila a 0,55% (correspondente a uma administração diária de vitamina A de 30.000 UI). Verificaram que a aplicação tópica destes retinóides, com diferente grau de lipofilicidade, não altera os níveis plasmáticos de retinol, ésteres de retinila e ácidos retinóicos, sendo segura como tratamento de mulheres grávidas (Nohynek *et al.*, 2006).

Retinóides tópicos, especialmente a tretinoína, são a principal 'arma' utilizada na prevenção e no tratamento do fotoenvelhecimento, e demonstram influência também no envelhecimento intrínseco.

O ácido retinóico (diretamente) e o retinol (indiretamente) têm participação importante no reparo de danos causados pela exposição excessiva ao sol, e na melhora da aparência cutânea global, com alterações nas rugas finas e profundas, na aspereza, na pigmentação e na coloração da pele (Yaar, Gilchrest, 2001; Glaser, 2003).

Efeitos relevantes dos retinóides tópicos para a atividade "anti-aging" ( Sorg,2006):

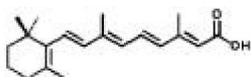
- Renovação das células epidérmicas;
- Modulação da diferenciação celular na epiderme;
- Estímulo à produção da matriz extra-celular;
- Inibição da degradação da matriz extra-celular, induzida pela radiação UV;
- Angiogênese ( modulação por citoquinas);
- Modulação da função dos melanócitos;
- Prevenção da deficiência da vitamina A , induzida pela radiação UV;
- Efeito protetor contra a radiação solar;

**Concentrações permitidas para retinóides em cosméticos :**

**Anvisa - Parecer Técnico nº 3, de 22 de março de 2002**

- 1.A Vitamina A, nas suas formas Retinol e Palmitato de retinila, deve ser usada em preparações cosméticas na concentração máxima de 10.000 UI de vitamina A/g de produto acabado, especificando o teor de substância ativa da matéria-prima utilizada na formulação.
2. A Vitamina A, na sua forma Retinaldeído, seja usada em produtos cosméticos na concentração máxima de 0,05%, condicionada à comprovação de sua estabilidade química no produto acabado.
- 3.Para fins de registro, os produtos contendo retinóides na formulação são classificados como grau de risco II.

**3.1.1.Ácido *all-trans*-retinóico (tretinoína)**



O tratamento da pele com tretinoína tópica conduz a melhoras estruturais importantes, como normalização da atipia epidérmica, deposição de novas fibras de colágeno na derme e formação de novos vasos sanguíneos. A maior circulação é responsável pela melhora na coloração cutânea, além de permitir aumento do transporte de nutrientes para a pele tratada. Além disso, a tretinoína estimula a renovação celular, fazendo com que os queratinócitos se movam rapidamente para a superfície, melhorando a textura da pele. A melanina acumulada na região basal também se desloca de forma mais rápida, acelerando a despigmentação cutânea. No entanto, estes efeitos são dependentes da dose de tretinoína utilizada e da duração do tratamento (Gendler, 1997).

A tretinoína estimula a proliferação dos queratinócitos e induz a expressão dos genes dos procolágenos tipos I e III, o que resulta no aumento da deposição de fibras de colágeno na derme, e, conseqüentemente, na melhora da resistência dérmica e na redução das rugas (Shapiro, Saliou, 2001; Glaser, 2003; Manela-Azulay, Bagatin, 2009). Por outro lado, o ácido retinóico bloqueia a indução das metaloproteases, enzimas responsáveis pela quebra do colágeno, pelos raios UV (Shapiro, Saliou, 2001). Além disso, há diminuição da adesão entre os corneócitos, redução da hiperplasia epidérmica e aumento do número de células de Langerhans (Glaser, 2003; Serri, Lorzio, 2008).

Dermatite retinóide pode se desenvolver, manifestando-se como vermelhidão, descamação ou aumento da sensibilidade da pele. Estes efeitos ocorrem principalmente entre a segunda e a quarta semanas após o início do tratamento e geralmente diminuem com a continuidade do uso.

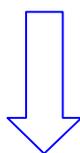
No entanto, se os pacientes não forem alertados da normalidade deste período, pode haver abandono do tratamento. Uma reação alérgica verdadeira raramente ocorre (Glaser, 2003).

Além disso, outro efeito comumente atribuído ao uso da tretinoína é a fotossensibilidade cutânea relacionada à redução da espessura do estrato córneo, razão pela qual se recomenda a utilização concomitante de protetor solar e o cuidado com medicamentos fotossensibilizadores, como a tetraciclina, fenotiazinas, fluoroquinolonas ou sulfonamidas. No entanto, esta fotossensibilidade é diferente da degradação do produto à exposição ao sol, pela qual a aplicação noturna é indicada (Glaser, 2003).

Conc. usual da tretinoína no tratamento tópico da pele fotoenvelhecida : 0,025% e 0,05% (Draelos, 2005 c)

Um estudo demonstrou que pacientes tratados com um creme contendo 0,1% de tretinoína, diariamente por 10-12 meses, tiveram um aumento de 80% na quantidade de colágeno tipo I na derme. Além disso, pré-tratamento com o mesmo creme levou ao bloqueio das enzimas colagenases e gelatinases, após irradiação com raios UV, prevenindo a quebra do colágeno (Hadshiew, Eller, Gilchrest, 2000).

Em outro estudo com 59 indivíduos (33 homens e 26 mulheres), com idades entre 21 e 58 anos, foi avaliada a influência da tretinoína na expressão das metaloproteases induzidas por radiação-UV.

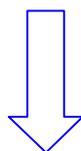


*Amostras de pele irradiadas e não-irradiadas foram obtidas por biópsia e a atividade das metaloproteases, assim como a quantidade de colágeno tipo I solúvel complexado à telopeptídeos, formado quando há degradação de colágeno, foram avaliadas após lise das células epiteliais.*

*Os resultados mostraram que no grupo controle o nível de colágeno solúvel aumentou em 58% após 24 horas da irradiação ultravioleta, o que não ocorreu quando a pele recebeu topicamente tretinoína. Além disso, o tratamento prévio com tretinoína reduziu de forma significativa a indução das metaloproteases colagenase, 92 Kd gelatinase e estromelisina tanto na epiderme quanto na derme. Estas enzimas são proteínas secretadas na zona basal entre a epiderme e a derme, sendo encontradas nestes dois segmentos (Fisher et al., 1997).*

Com relação a outras atividades da tretinoína, a despigmentação e a melhora das lentiginas ocorrem devido à diminuição do tempo de contato entre os queratinócitos e os melanócitos e pela perda rápida do pigmento por epidermopoiase, sendo a tretinoína utilizada em conjunto com despigmentantes que atuam na supressão da melanogênese, como a hidroquinona (Serri, Lorizzo, 2008).

Neste sentido, um estudo foi realizado para verificar a eficácia de um tratamento tópico com tretinoína e hidroquinona no abrandamento da hiperpigmentação causada por diferentes fatores.

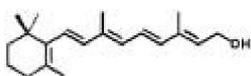


*O tratamento foi dividido em duas etapas, uma etapa de agressão cutânea, realizada com a administração de um gel contendo 0,1 – 0,4 % de tretinoína, seguida pela administração de um gel contendo 5% de hidroquinona e 7% de ácido láctico, por 2-8 semanas, e outra etapa para a cura final e redução da irritação, constituída pela administração de um gel contendo 5% de hidroquinona e 7% de ácido ascórbico.*

*A redução da pigmentação foi clinicamente evidente nas regiões onde não havia pigmentação da derme e moderada quando existia comprometimento da derme (Kurita, Kato, Yoshimura, 2009).*

### 3.1.2.Retinol

O termo Vitamina A é utilizado para referir-se ao retinol, forma álcool desta vitamina.



O retinol é derivado da hidrólise do betacaroteno em duas moléculas de retinol , e serve como um ponto-chave de junção para o metabolismo dos retinóides, que permite o armazenamento na forma de ésteres de retinil ou a oxidação para a forma farmacologicamente potente, o ácido retinóico. ( Oblong,2006 )

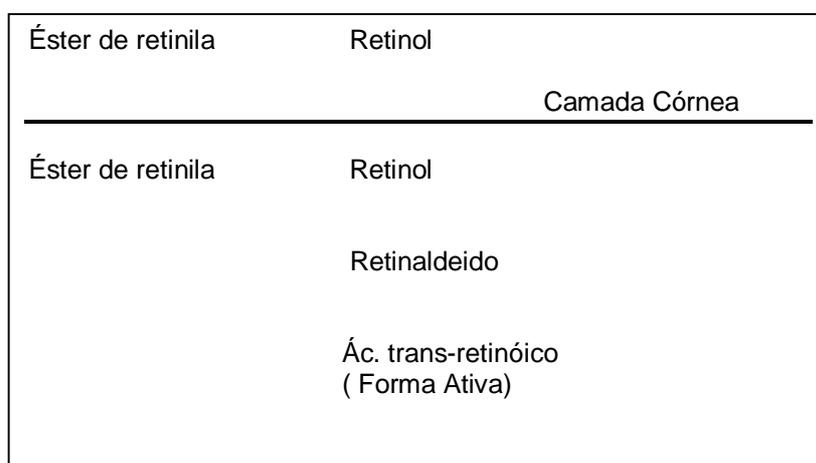
O retinol foi extensamente estudado para tratamento tópico do fotoenvelhecimento e da acne, e os produtos cosméticos atuais contem níveis relativamente baixos de retinol, indo de 0,08% a concentrações muito menores. Isto é devido principalmente à intolerância aos efeitos adversos de irritação pelos consumidores.

Hipoteticamente, qualquer eficácia que ocorra pelo retinol topicamente aplicado seria devida a sua conversão no intermediário retinaldeído e finalmente no ácido retinóico, a forma endógena ativa. ( Oblong,2006 )

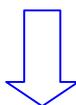
Parte da ação biológica do retinol e do retinaldeído na pele está vinculada ao metabolismo oxidativo destas substâncias para formar o ácido retinóico

**Figura 5. Esquema representativo do metabolismo cutâneo do retinol ou de seus ésteres de retinila até a forma biologicamente ativa ( ác. trans-retinóico )**

Fonte : Ribeiro,2010.

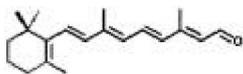


Para avaliar a capacidade do retinol em melhorar a aparência da pele envelhecida, 36 pacientes com 80 anos ou mais e fototipos I e II, foram recrutados.



*Receberam 2 mL de uma loção contendo 0,4% de retinol, administrada topicamente na pele do braço direito (porção superior interna), até três vezes por semana durante 24 semanas. O braço esquerdo recebeu apenas o veículo. Avaliações de rugosidade, aspereza e severidade total do quadro foram realizadas antes do tratamento e nas semanas 2, 4, 8, 16 e 24, demonstrando redução significativa das rugas finas (redução do escore em 1,64. Faixa do escore: 0-9). Esta redução foi evidente após 4 semanas de tratamento e manteve-se constante durante o resto das semanas. Para o parâmetro de aspereza a redução do escore ficou em 0,53. Além disso, a partir de biópsias realizadas nas semanas 0 e 24, com retirada de 4 mm de pele, foi possível verificar aumento da proporção de duas moléculas da matriz, o pró-colágeno I e as glicosaminoglicanas (Kafi et al., 2007).*

### 3.1.3.Retinaldeído



A oxidação do grupo álcool do retinol gera o retinaldeído, que é visto em grande parte como uma forma intermediária durante a conversão do retinol em ácido retinóico. Estudos sobre o retinaldeído tópico foram relatados com as conclusões que o retinaldeído tem atividade retinóide na pele humana, é mais bem tolerado do que o ácido retinóico. ( Oblong,2006 )

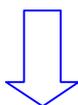
É efetivo no tratamento do foto-envelhecimento, suavizando rugas finas e/ou profundas. (Sorg,2006 )

Parte da ação biológica do retinol e do retinaldeído na pele está vinculada ao metabolismo oxidativo destas substâncias para formar o ácido retinóico ( Figura 5 ).

O retinaldeído não se liga aos receptores nucleares dos retinóides , mas libera baixas concentrações de ác.retinóico , prevenindo o excesso deste ácido na pele. Também é o mais eficiente retinóide tópico para abastecer a pele com retinol e seus ésteres – a forma de armazenamento da vitamina A na pele. (Sorg,2006)

O retinaldeído é comumente formulado em creme ou gel em concentrações que variam de 0,015 a 0,1 %. É utilizado no tratamento do fotoenvelhecimento, da acne e da dermatite seborréica, com eficácia similar à da tretinoína e menor potencial irritante (Serri, Iorizzo, 2008; Ramos-e-Silva *et al.*, 2001).

Neste sentido, um estudo foi realizado com 125 pacientes, com idade entre 35 e 70 anos, no intuito de avaliar a eficácia do retinaldeído na redução da aspereza e das rugas presentes na pele facial fotoenvelhecida.



*Assim, 80 indivíduos foram divididos em dois grupos, e receberam topicamente na região da face, por 44 semanas, 0,5 a 0,75g de um creme contendo 0,05% de ácido retinóico ou de retinaldeído. Outros 45 pacientes fizeram parte do grupo controle. Pela manhã foi sugerida a utilização de um creme hidratante adequado e de protetor solar, e as avaliações foram realizadas nas 18ª (verão) e 44ª (inverno) semanas de tratamento. A pele ao redor dos olhos foi analisada por imagem digital e três parâmetros foram obtidos: Rz, que reflete a 'profundidade' da ruga, Ra que mede o grau de aspereza da pele, e Rs que baseia-se em ambos aspectos. De modo geral, os pacientes responderam melhor ao tratamento até a 18ª semana, independente de seu grupo de tratamento. Tanto ácido retinóico quanto retinaldeído conduziram à redução significativa dos parâmetros avaliados (Figuras x, y e z). No entanto, após este período, até o final do tratamento, esta melhora foi menos pronunciada (Creide *et al.*, 1998).*

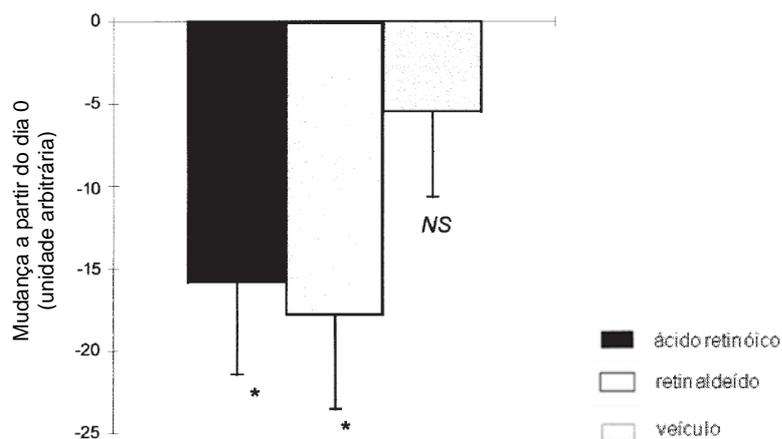


Figura x: Valores obtidos para o parâmetro Rz, que avalia através de imagens digitais a 'profundidade' das rugas na pele, na 18ª semana de tratamento. NS= não significativo ( $p \leq 0,05$ ).

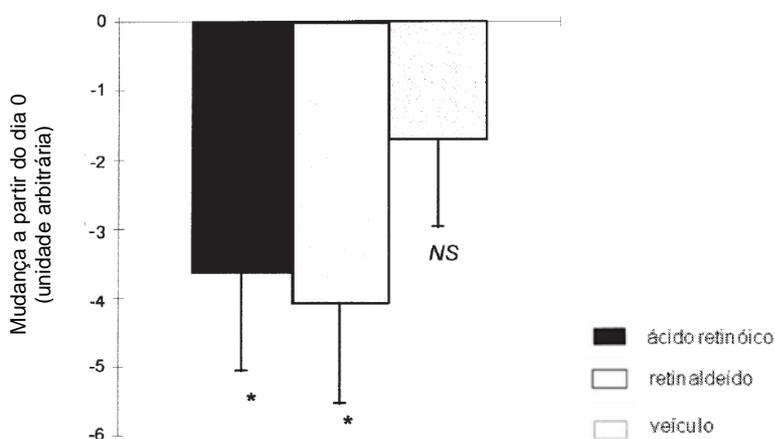


Figura y: Valores obtidos para o parâmetro Ra, que avalia através de imagens digitais a aspereza da pele, na 18ª semana de tratamento. NS= não significativo ( $p \leq 0,05$ ).

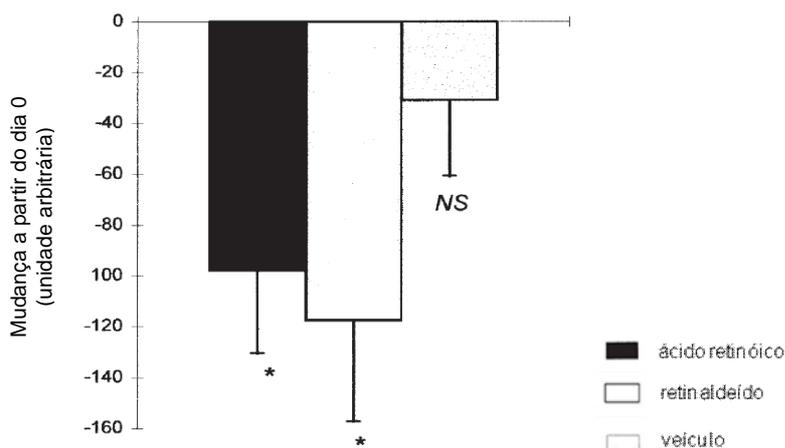
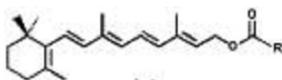


Figura z: Valores obtidos para o parâmetro Rs, que avalia através de imagens digitais ambas rugosidade e aspereza da pele, na 18ª semana de tratamento. NS= não significativo ( $p \leq 0,05$ ).

### 3.1.4. Ésteres de retinila

Os ésteres de retinila servem como a principal forma de armazenamento da vitamina A nas células, primariamente lipídicas, com o retinil palmitato sendo a forma predominante. Acredita-se que a conversão do retinol a partir do retinil palmitato ocorra via atividade da retinil esterase, presente em varias localizações subcelulares e em esterases não-específicas que são abundantes na pele. ( Oblong,2006 )



#### Retinil palmitato

O papel primário do retinil palmitato endógeno é fornecer uma forma de armazenar o retinol, servindo assim como um ponto de controle.

Existem amplas evidências que confirmam a pele possui as enzimas necessárias para converter o retinil palmitato em retinol. Desta maneira, da pequena quantidade de retinil palmitato que realmente penetra na pele, seria esperado, e foi indiretamente demonstrado, que entrasse nas vias fisiológicas normais de controle da homeostasia da vitamina A. Baseado em informações publicadas e no uso histórico dos cosméticos, é aceito que o retinil palmitato tenha no máximo um perfil de atividade total fraco e seja não-irritante. ( Oblong,2006 )

### 3.2. VITAMINAS C e E

De acordo com a teoria do estresse oxidativo, uma das mais importantes contribuições ao envelhecimento é o aumento das espécies reativas de oxigênio (ROS) e a redução da atividade antioxidante com o avanço da idade. Vitaminas e inúmeros extratos de plantas têm sido documentados possuir potente propriedade anti-oxidativa e têm sido amplamente utilizados para o cuidado e proteção da pele, como nutrientes ou pela administração tópica (Makrantonaki, Zouboulis, 2008).

Vitaminas com ação antioxidante, que seqüestram radicais de oxigênio, incluem principalmente as vitaminas C (ácido ascórbico) e E (tocoferóis). Sugere-se que o aumento do nível de antioxidantes na pele ajuda a suprimir danos causados pelos radicais de oxigênio, gerados especialmente após exposição da pele a radiações UV. Com isso, o número de células queimadas, ou seja, de queratinócitos apoptóticos, diminui significativamente, além de já ter sido demonstrada a redução do eritema e do edema, ocasionados após exposição solar, com a aplicação tópica de  $\alpha$ - tocoferol ou ácido ascórbico (Yaar, Gilchrest, 2001)

### 3.2.1. Vitamina C (ácido ascórbico)

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é uma substância hidrossolúvel com multifunções e essencial à manutenção de inúmeros processos fisiológicos no organismo humano. É conhecida por seu potencial antioxidante, por atuar na síntese de colágeno e por reduzir os danos cutâneos provocados pela exposição aos raios UV (Campos, Gonçalves, Gaspar, 2008).

De modo geral, todas as plantas e animais deveriam sintetizar o ácido ascórbico. No entanto, os humanos, assim como outros primatas, perderam esta capacidade devido a uma mutação que tornou o gene não funcional e levou à ausência da enzima oxidase *L*-gluconogama-lactona, essencial à síntese da vitamina C. Assim, o ser humano deve obter a vitamina C a partir da dieta, como, por exemplo, de frutas cítricas e alguns vegetais. No entanto, a absorção gastrointestinal desta vitamina é limitada, mesmo após a ingestão de altas doses de suplementos alimentares, sendo a quantidade transportada à pele bastante reduzida (cerca de 8%). Assim, para se obter altas concentrações de vitamina C na pele, a via utilizada deve ser a tópica (Glaser, 2003; Lin *et al.*, 2003; Burke, 2007).

Talvez a ação mais importante da vitamina C seja a antioxidante. O ácido ascórbico e seus derivados possuem alto poder redutor e reagem com espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio. E, por esta razão, a vitamina C tem sido utilizada na prevenção e correção do fotoenvelhecimento, sendo demonstrado que a aplicação tópica de ácido ascórbico reduz significativamente o surgimento de células lesionadas pela exposição solar (Burke, 2007).

Embora o *L*-ácido ascórbico tenha eficácia comprovada em diversos processos fisiológicos, este é extremamente instável, sendo facilmente oxidado quando em contato com o ar e/ou luz, o que levou à produção e ao uso de derivados esterificados, tais como o palmitato de ascorbila, tetra-isopalmitato de ascorbila e o fosfato de ascorbil magnésio. A penetração destes compostos na pele depende, dentre outros fatores, do veículo ao qual está incorporado. Neste sentido, tem-se verificado que o *L*-ácido ascórbico possui maior penetração que seu derivado fosfato de ascorbil magnésio (Ochiai *et al.*, 2006; Campos, Gonçalves, Gaspar, 2008; Murray *et al.*, 2008), e que o palmitato de ascorbila, por sua natureza lipofílica, penetra mais facilmente que os sais de sódio e magnésio. Em outro estudo, a estabilidade do palmitato de ascorbila, do fosfato de ascorbil sódio e do fosfato de ascorbil magnésio em formulações tópicas foi comparada, demonstrando superioridade dos sais, que podem ser facilmente utilizados em cosméticos. Estes derivados mantiveram uma estabilidade de cerca de 60-70% após 365 dias de estocagem, enquanto o palmitato de ascorbila não mostrou degradação quase total no mesmo período (Segall, Moyano, 2008).

Quando são utilizados os derivados, a ação da vitamina C depende da conversão do derivado à forma de ácido. O mais eficiente dos derivados é o ascorbato, que quelata radicais de oxigênio *singleto*, superóxidos, hidroxil e peróxil e ácido hipocloroso (Lin *et al.*, 2003; Shapiro e Saliou, 2001). É particularmente eficiente, pois seu radical livre intermediário tem baixa atividade pró-oxidante e é enzimaticamente regenerado à L-ácido ascórbico (Pinnel *et al.*, 2001).

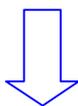
No entanto, como ainda existem dúvidas se os derivados são adequadamente metabolizados à sua forma ativa quando presentes na pele, algumas empresas desenvolvem formulações com elevadas concentrações do ácido, ou com dispositivos que permitam a mistura do ativo com o veículo apenas no momento do uso (Pinnel *et al.*, 2001; Burke, 2007).

Formulações contendo 5, 10, 15, 20 e 25% de ácido ascórbico foram avaliadas, demonstrando maiores níveis cutâneos com 20%, antes de uma possível saturação tecidual. A concentração desta vitamina na pele após aplicação tópica de uma formulação contendo 15% do ativo alcança taxas 27 vezes superiores às obtidas com administrações orais. Além disso, maior penetração foi alcançada quando o pH da formulação era menor que 3,5. O pKa para o ácido ascórbico é 4,2 e a absorção percutânea ocorre de forma mais satisfatória quando as moléculas não se encontram ionizadas (Pinnel *et al.*, 2001; Burke, 2007).

Ao contrário do ácido ascórbico livre, a estabilidade dos derivados fosfato de ascorbil sódio e fosfato de ascorbil magnésio é garantida em formulações com pH neutro ou básico. Em soluções ácidas são extremamente instáveis e podem ser facilmente hidrolisados à ácido ascórbico e um fosfato inorgânico (Segall, Moyano, 2008).

A vitamina C também tem sido amplamente usada para tratamento de distúrbios cutâneos, como hiperpigmentação. No entanto, apesar de todos estes benefícios, a vitamina C é bastante instável em formulações, e necessita ser transformada em derivados estáveis como o fosfato de 2-ascorbila magnésio (VC-PMg), ácido ascórbico 2-O-alfa-glucosídeo e palmitato de ascorbila. Estes derivados são amplamente utilizados em produtos tópicos (Murray *et al.*, 2008; Oshiai *et al.*, 2006).

Neste sentido, um estudo foi realizado com um novo derivado de vitamina C, o ácido ascórbico tetra-isopalmitoila (VC-IP), no processo de hiperpigmentação da pele.



*Este derivado não tem ação antioxidante devido à esterificação de todos os grupos hidroxilas com ácido isopalmítico, portanto é necessário que seja hidrolisado nos tecidos ou células.*

*O grupo de indivíduos avaliado foi composto por 22 homens e mulheres, com idade entre 20-40 anos e foto-tipos II ou III.*

*Após exposição aos raios UV, a área afetada foi tratada com um creme contendo 3% de VC-IP por três semanas. Os resultados obtidos demonstraram que 84% do VC-IP é convertido em vitamina C ativa na pele e que esta é capaz de reduzir os danos celulares iniciados pelos raios UVB e pelas espécies reativas de oxigênio, e também de suprimir a pigmentação da pele induzida por UVB (Oshiai et al, 2006).*

### 3.2.2. Vitamina E

O termo 'vitamina E' refere-se a oito diferentes isoformas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$  tocoferóis e  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ - tocotrienóis) que demonstram atividade em humanos, sendo o  $\alpha$ - tocoferol o homólogo mais abundante e importante.  $\alpha$ -tocoferol é uma vitamina lipossolúvel que está envolvida na manutenção das membranas celulares, por inibir a oxidação de ácidos graxos poliinsaturados (Yaar, Gilchrest, 2001).

A ação antioxidante da vitamina E é decorrente de sua habilidade em seqüestrar rapidamente os radicais peroxilas, assim como demais tipos de radicais livres, como oxigênio *singleto*, superóxidos e hidroxilas, antes que eles reajam com outros lipídeos (Shapiro e Saliou, 2001).

Esta capacidade seqüestradora é importante principalmente para a manutenção das membranas celulares, pela inibição da propagação de reações de peroxidação lipídica. A vitamina E encontra-se intercalada entre os lipídeos das membranas (Shapiro e Saliou, 2001; Minardi, Kapoor, Bielory, 2009).

Com isso, além de inibir a propagação de reações de peroxidação lipídica nas membranas, reduz a morte de queratinócitos, que comumente ocorre após exposição excessiva da pele ao sol (Glaser, 2003; Gaspar, Campos, 2007).

Além da administração de co-antioxidantes na tentativa de aumentar a estabilidade do  $\alpha$ - tocoferol, ésteres, tais como acetato e succinato, têm sido sintetizados. Os ésteres de vitamina E, principalmente o acetato, tem demonstrado ser menos efetivo no bloqueio dos danos cutâneos causados pela ação dos raios UV, do que o  $\alpha$ -tocoferol. Como a propriedade antioxidante da vitamina E é atribuída ao grupamento hidroxila aromático livre, os ésteres necessitam ser hidrolisados na pele para mostrar atividade antioxidante (Thiele, Hsieh, Ekanayake-Mudiyanselage, 2005).

Além da ação antioxidante, o  $\alpha$ -tocoferol tem sido relacionado também à inibição da atividade da enzima proteína quinase C (PKC) nos fibroblastos e da produção de collagenase, ambas enzimas relacionadas à degradação do colágeno e cuja expressão aumenta com a idade (Glaser, 2003).

Conc. usual da Vitamina E : de 1 % a 5 %

### 3.2.3. Vitamina E + Vitamina C

A vitamina C é o mais abundante, e único essencial, antioxidante dos compartimentos aquosos das células, já a vitamina E é o antioxidante mais importante dos compartimentos lipídicos, incluindo membranas, cuja função é impedir o processo de peroxidação lipídica. O ubiquinol auxilia a vitamina E na proteção das membranas, e estas vitaminas encontram-se em maior concentração nas células da epiderme do que da derme, 6 vezes mais para o ácido ascórbico e 2 vezes mais para o  $\alpha$ -tocoferol e ubiquinol/ubiquinona (Lin *et al.*, 2003; Branka *et al.*, 2009).

Embora tenha ação antioxidante comprovada, o  $\alpha$ -tocoferol é bastante fotoinstável, formando radicais  $\alpha$ -tocoferilas ao ser exposto a raios UV. Estes radicais também são formados quando o  $\alpha$ -tocoferol age como antioxidante nos tecidos vivos, e precisam ser regenerados por co-antioxidantes, sendo uma das razões pela qual a vitamina C tem sido administrada em conjunto com a vitamina E (Shapiro, Saliou, 2001).

Em muitos sistemas biológicos, as vitaminas C e E trabalham sinergicamente. Quando o  $\alpha$ -tocoferol neutraliza os radicais provenientes do estresse oxidativo nos lipídeos, seu produto oxidativo pode ser regenerado pelo ácido L-ascórbico (vitamina C). Esta combinação tem conduzido ao dobro de proteção da pele contra os danos causados pelos raios UV, em estudos que utilizam 15% de ácido ascórbico e 1% de  $\alpha$ -tocoferol, e comparam os resultados com aqueles obtidos com a administração de cada vitamina isoladamente (Shapiro e Saliou, 2001; Brigelius-Flohé *et al.*, 2002; Murray *et al.*, 2008).

Mais recentemente, 0,5 % de ácido ferulílico, um antioxidante comum em plantas, tem sido utilizado em preparações contendo  $\alpha$ -tocoferol e ácido L-ascórbico, por ter demonstrado melhorar a estabilidade destas vitaminas e aumentar a fotoproteção da pele (Murray *et al.*, 2008).

Lin e colaboradores (2003) também avaliaram a ação de uma solução contendo a mesma concentração de vitaminas, 15% de ácido ascórbico e 1% de  $\alpha$ -tocoferol, mas com pH ajustado a 3,2 para promover maior absorção percutânea, na fotoproteção de pele de suínos. A solução foi colocada durante quatro dias na pele do dorso dos animais, posteriormente expostos a radiações UVB e UVA. As vitaminas em conjunto proporcionaram quatro vezes maior proteção a eritemas e interrompeu o processo de dimerização da timina (absorção direta do UVB pelo DNA), em comparação à ação obtida com as vitaminas isoladamente.

## 4. ANTIOXIDANTES

A contínua exposição da pele aos raios UV e a absorção de fótons por moléculas endógenas fotossensibilizadoras resultam na formação de diferentes espécies reativas de oxigênio, que causam danos à pele e modificam sua aparência. Este processo é denominado de estresse oxidativo. Os danos podem ser de diversas ordens, tais como fotoenvelhecimento, queimaduras solares e fotocarcinogênese (danos ao DNA).

Dentre as ferramentas utilizadas para proteger a pele dos efeitos degenerativos do estresse oxidativo, estão os antioxidantes. Há os antioxidantes endógenos, moléculas de baixo peso molecular, que neutralizam os radicais antes que possam causar algum dano. Dentre estes, encontram-se as vitaminas, e principalmente, as vitaminas C, E e A, que já foram abordadas anteriormente.

Outros anti-oxidantes : Ác. ferúlico , Ác. Lipóico , Coenzima Q10 , Idebenona , Flavonóides, carotenóides e polifenóis.

### 4.1.Ácido Ferúlico

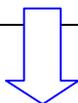
A utilização de antioxidantes que seqüestram espécies reativas de oxigênio e modulam o estado redox celular pode ser bastante útil na prevenção de danos provocados pela radiação UV. Neste sentido, o ácido ferúlico é um ácido hidroxicinâmico com ação antioxidante comprovada, amplamente encontrado em plantas, como a oliveira, na sua forma livre ou ligado covalentemente à lignina ou outros biopolímeros. Nas células humanas, o ácido ferúlico é um importante antioxidante de membrana, protegendo-a das alterações ligadas ao câncer e ao envelhecimento cutâneo, por exemplo (Saija *et al.*, 2000; Cassano *et al.*, 2009).

O ácido ferúlico é um composto fenólico com três distintas modificações estruturais que contribuem para sua capacidade seqüestrante: o grupamento carboxílico, a presença de grupamentos doadores de elétrons no anel benzênico (principalmente 3-metoxi e 4-hidroxil) e uma dupla ligação adjacente ao grupamento carboxílico (Itagaki *et al.*, 2009).

Devido a estas características, o ácido ferúlico é empregado em muitas loções e protetores solares como ativo fotoprotetor.

Conc. de uso : Encontra-se disponível o ác. ferúlico nano-encapsulado ( Citovector® Ferulic , da Midelt®) cuja conc. de uso é de 1-3 %.

Neste sentido, uma pequena avaliação com 6 pacientes, com idade em torno de 31 anos, foi realizada para verificar a influência do ácido ferúlico no aparecimento do eritema cutâneo após exposição a raios UV.



*O antebraço dos indivíduos foi dividido em seis regiões, onde foram aplicados 200 µL de uma solução aquosa saturada de ácido ferúlico, pH 7,2, por 3 horas, após estas regiões terem sido irradiadas com raios UVB. Passado o período de tratamento, a pele foi lavada e o eritema formado foi avaliado nas 72 horas seguintes com o auxílio de um espectrofotômetro de reflectância. A porcentagem de inibição do eritema foi então calculada com base nestes valores, e em comparação às regiões controle, demonstrando um resultado de 47,85% para o ácido ferúlico. O ácido caféico foi também avaliado neste estudo, nas mesmas condições, demonstrando 26, 31 % de inibição do eritema (Saija et al., 2000).*

#### 4.2.Ácido Lipóico

É um anti-oxidante potente , do grupo dos tióis . É capaz de penetrar na pele , onde é convertido à forma ativa , ác.dihidrolipóico . ( Ribeiro,2010)

Elimina espécies reativas de oxigênio e interage com outros anti-oxidantes, como a Vit. C, Vit.E e glutatona . Exerce efeito protetor contra o stress oxidativo induzido pela radiação UV e evita a formação de substâncias pró-inflamatórias ( citoquinas ) . Conseqüentemente , auxilia na prevenção e reduçãõ das linhas de expressão e rugas.

Conc. de uso: de 1 % a 5%

#### 4.3.Coenzima Q10 (CoQ)

A coenzima Q10 (CoQ) refere-se à ubiquinona, um carreador de prótons e elétrons de membranas celulares e lipoproteínas de baixa densidade. Sua forma reduzida, o ubiquinol, tem função antioxidante, similar à da vitamina E. A CoQ previne a peroxidação lipídica e reduz os radicais peroxila, além de regenerar a Vitamina E endógena. Devido a esta ação antioxidante, contra agressões ambientais e fotoenvelhecimento, tem sido utilizada em formulações cosméticas (Shapiro e Saliou, 2001).

A coenzima Q10 é capaz de permear as camadas viáveis da epiderme , proporcionalmente à concentração utilizada e tempo de contato do produto com a pele. Aplicada em cosméticos,é capaz de reduzir os níveis de oxidação celular mediado pela radiação UVA , protegendo o DNA contra danos oxidativos . Além disso, pode reduzir processos inflamatórios induzidos pela radiação UV , assim como a produção de metaloproteinasas 1. (Ribeiro,2010)

Conc. de uso: 0,5 – 10 % , na forma lipossomada

#### 4.4. Idebenona

Antioxidante análogo sintético da coenzima Q10 , que apresenta atividade antirradicais livres , além de reduzir a aspereza da pele e as rugas. Melhora a hidratação da pele e melhora o aspecto da pele fotoenvelhecida. É capaz de reduzir a formação de metaloproteinases 1 e aumentar a produção de colágeno ( Ribeiro,2010 ). A idebenona tb. é utilizada como despigmentante nas discromas cutâneas.( Ribeiro,2010 )

Conc. de uso: Encontra-se disponível o IDB Light ® ( Galena ) , que é a idebenona lipossomada , cuja conc. de uso é de 2,5 – 10% , porém é indicado como despigmentante.

#### 4.5. Flavonóides, carotenóides e polifenóis.

Dentre as plantas, existem muitas que possuem atividade antioxidante, uma vez que precisam proteger a si mesmas da oxidação que ocorre pela exposição aos raios UV, no ambiente onde crescem. A maior parte das moléculas antioxidantes presente nestas plantas pode ser classificada em flavonóides, carotenóides e polifenóis. Os flavonóides e os polifenóis possuem uma estrutura polifenólica, responsável por seu efeito antioxidante, enquanto os carotenóides são derivados da vitamina A (Draelos, 2005b).

Neste sentido, inúmeros extratos de plantas têm sido utilizados em aplicações tópicas para o tratamento de certas doenças cutâneas e como produto anti-envelhecimento. Exemplos destes extratos incluem ginkgo biloba, equinácea, ginseng, chá verde, soja, jojoba, aloe vera, entre outros. Todos eles possuem componentes flavonoídicos com estruturas fenólicas, altamente reativas com as espécies reativas de oxigênio (Hsu, 2005).

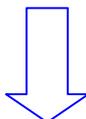
#### Chá verde

Os polifenóis do chá verde ( green tea ), em particular, têm recebido bastante atenção nos últimos anos, devido sua potente atividade antioxidante. É obtido a partir das folhas frescas da *Camellia sinensis* , através de um processo que evita a oxidação e polimerização dos componentes polifenólicos. Os polifenóis do chá verde são epicatequina ( 6 % ) , galato de 3-epicatequina ( 24% ) , epigalocatequina (5%) e galato de 3- epigalocatequina (65%). Estudos in-vitro e in-vivo sugerem que sejam potentes antioxidantes, particularmente o galato de 3-epigalocatequina . (Ribeiro,2010)

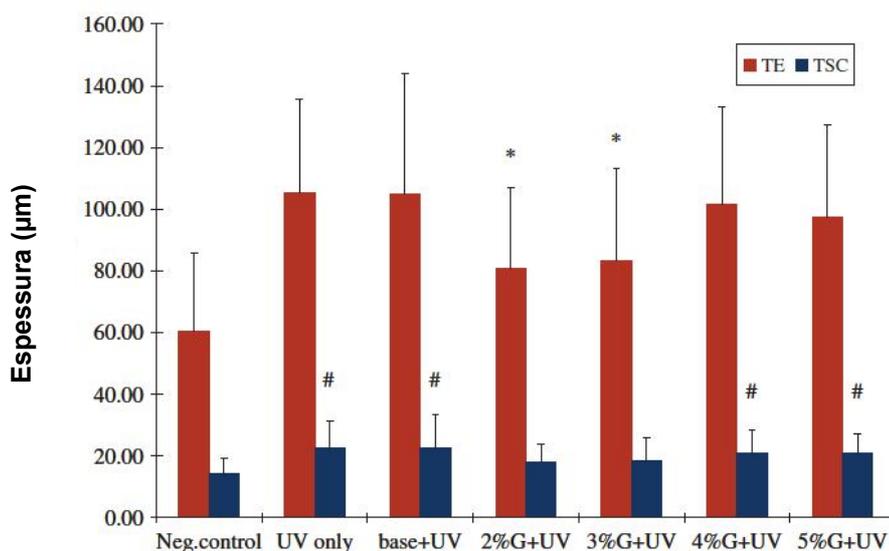
A administração de galato de 3-epigalocatequina na pele de ratos, antes da exposição à radiação UV, foi capaz de diminuir a resposta hiperplásica, o edema, a atividade da mieloperoxidase e a supressão da hipersensibilidade de contato (Makrantonaki, Zouboulis, 2008).

Em outro estudo, extrato de chá verde (0,2 mg de extrato/ cm<sup>2</sup> de pele) e polifenóis isolados (3mg de galato de 3-epigalocatequina/ 2,5 cm<sup>2</sup> de pele) foram aplicados topicamente na pele de indivíduos, 30 minutos antes de uma exposição a radiações UV, por 2 minutos. A aplicação tópica destes agentes conduziu a inibição, numa relação dose-dependente, da resposta eritematosa, além de ter reduzido o número de células apoptóticas e de danos ao DNA (Hsu, 2005).

Outro estudo avaliou a eficácia de um extrato de chá verde contido em uma formulação de protetor solar (creme) nas concentrações de 2-5%.



Assim, a pele de 20 mulheres foi dividida em seis regiões, sendo que cada região, com exceção do controle, recebeu uma agressão de 1,5 vezes a dose eritematosa mínima, por 4 dias. Trinta minutos antes de cada irradiação e nas 6, 24 e 48 horas após a última irradiação as formulações ou o veículo foram aplicados em cada região. As análises demonstraram então que todas as concentrações do extrato, especialmente a de 3%, foram capazes de proteger de forma efetiva a pele contra danos causados por irradiação UV. Houve redução significativa da expressão das metaloproteases MMP-2 e MMP-9, com a utilização das formulações contendo 2, 3 e 4% do extrato, e a espessura da epiderme, avaliada por microscopia, demonstrou reduzir com a utilização do protetor com 3% de extrato. Neste estudo sugeriu-se ainda que as altas concentrações do extrato de chá verde podem ser irritantes (Li et al., 2009).



**Figura 9:** Espessura da epiderme (TE) e do estrato córneo (TSC) após irradiação UV em indivíduos que administraram topicamente um protetor solar contendo diferentes concentrações de um extrato de chá verde (Fonte: Li et al., 2009).

### Ginkgo biloba

O Ginkgo biloba é outra planta rica em flavonóides : quercetina , ginkgetina, isoginkgetina e derivados , e kaempferol. Pode aumentar a atividade das enzimas peróxido dismutase e catalase na epiderme , além de ser capaz de indizer a multiplicação de fibroblastos ( in-vitro ) ( Ribeiro,2010)

### Antioxidantes encontrados em outras plantas ( Ribeiro,2010)

**Ác. cafeico-** Presente no café.

**Ác. ferúlico** – Encontrado no arroz , trigo e aveia.

**Antocianinas-** Flavonóides encontrados na amora e no açaí.

**Licopeno** - Considerado um antioxidante potente, é um carotenóide que está presente no tomate e outras frutas . É capaz de quelar o oxigênio singlet resultante dos processos fotooxidativos.

**Proantocianidinas** – São antioxidantes fortes presentes na casca do pinheiro (picnogenol) e na semente de uva .

**Quercimeritina e quercetina** – Encontrados nas flores do girassol.

## 5. HIDROXIÁCIDOS

Os  $\alpha$ - hidroxíácidos são compostos conhecidos popularmente como rejuvenescedores e são encontrados em muitos hidratantes, clareadores ou produtos cosméticos. São moléculas hidrofílicas, devido à sua estrutura alifática linear, derivadas a partir de produtos lácteos (ácido láctico), frutas (ácido málico e ácidos cítricos) ou da cana de açúcar (ácido glicólico). Em baixas concentrações os  $\alpha$ - hidroxíácidos são capazes de diminuir a coesão entre os corneócitos e provocar descamação, e em altas concentrações conduzem à epidermólise, sendo utilizados para diminuir as rugas e a aspereza da pele fotoenvelhecida, além de reduzir as alterações de pigmentação (Gendler, 1997; Yaar, Gilchrest, 2001; Glaser, 2003).

O ácido glicólico é um dos  $\alpha$ -hidroxíácidos mais conhecidos (Tabela 2), sendo utilizado principalmente nas concentrações de 2 a 20% (Gendler, 1997). Em altas concentrações, 30 a 70%, e através de exposições cutâneas breves, são utilizados em peelings (Glaser, 2003; Kaminsky, 2003; Katsambas, Stefanaki, Cunliffe, 2004). Dois fatores determinam a eficácia dos  $\alpha$ - hidroxíácidos: (1) sua concentração e (2) o pH da preparação. O componente ativo nas preparações é o ácido livre, e a fração de ácido livre é determinada pelo pH da preparação (Yaar, Gilchrest, 2001).

Com o uso prolongado, os hidroxíácidos são capazes de aumentar a síntese de colágeno e elastina e de promover a regeneração protéica (Gendler, 1997).

Como os hidroxiácidos não causam angiogênese não estão associados ao aumento da telangiectasia facial, como ocorre com a tretinoína, sendo estes ativos mais apropriados a pacientes que sofrem de rosácea ou outras condições que deixam a pele avermelhada. Por esta razão também, os hidroxiácidos têm sido utilizados em combinação com tretinoína para melhorar a eficácia e reduzir os efeitos adversos (Gendler, 1997).

**Tabela 2:** Relação dos  $\alpha$ - hidroxiácidos mais conhecidos e utilizados (Fonte: Glaser, 2003).

$\alpha$ - hidroxiácidos mais comuns
Ácido glicólico
Ácido láctico
Ácido mandélico
Ácido málico
Ácido tartárico
Ácido cítrico
Ácido pirúvico
Ácido benzílico

## 6. PEPTÍDEOS

Peptídeos são cadeias de, pelo menos, dois aminoácidos ligados pelo que é conhecido como “ligação de peptídeo” entre o grupo carboxila e um dos grupos amida do aminoácido seguinte. Oligopeptídeos são cadeias, geralmente conhecidas por serem compostas por menos de 20 aminoácidos. Os polipeptídeos possuem cadeias mais longas . A maioria dos cientistas concorda que além de 100 aminoácidos e com peso molecular de cerca de 10.000 Daltons, o termo “proteína” é preferido ao termo “peptídeo”. ( *Lintner,2008*)

Os peptídeos apresentam-se sob duas formas: ou são sintetizados como misturas indefinidas de fragmentos de proteínas obtidas pela hidrólise parcial do colágeno, elastina, queratina, trigo ou outras proteínas vegetais, ou são sintetizados numa ligação de peptídeo num momento até que seja obtida uma seqüência bem definida e bem escolhida de aminoácido. Este último método, embora seja moroso e caro, leva a entidades reproduzíveis, analiticamente definidas e bem caracterizadas, com atividade biológica escolhida e, normalmente, de extrema potência. ( *Lintner,2008*)

Atualmente , os peptídeos são muito interessantes para aplicação em cosméticos, especialmente aqueles com seqüência e estrutura definidas, que apresentam atividade biológica específica.

Por outro lado , os hidrolisados parciais de proteína, mostram alguma atividade cosmética em concentrações suficientemente elevadas , no entanto, seu comprimento de cadeia, peso molecular, composição química, distribuição de carga e mecanismo de ação são fatores desconhecidos. Ao contrário desses hidrolisados, os peptídeos sintéticos de estrutura química definida possuem histórico e uso muito distintos. ( *Lintner,2008*)

É importante ressaltar que é forte a correlação existente entre a seqüência específica do aminoácido na cadeia de peptídeo e a bioatividade resultante. A maioria desses peptídeos age em receptores precisos das células e disparam respostas fisiológicas em várias células e órgãos. Alterações nos aminoácidos que compõem os peptídeos, quase sempre, levam a alterações na potência, tipo ou duração da atividade.

Os peptídeos dessa natureza atuam em concentrações nano a micromoleculares, quando atingem suas células-alvo. ( *Lintner,2008*)

### **Mecanismo de ação dos peptídeos**

O esquema geral lembra um modelo de “chave e cadeado” quando um peptídeo, chegando pelo sangue, linfa, difusão no tecido ou de alguma outra fonte externa, é reconhecido pela molécula receptora específica ou proteína na superfície da membrana da célula.(*Lintner,2008*). O reconhecimento se deve às estruturas complementares tridimensionais, como entidades de cadeia lateral de aminoácidos, que se encaixam em bolsas da molécula receptora, como uma chave num cadeado. A ligação do peptídeo ao receptor, então, deflagra alterações conformacionais nessa estrutura de transmembrana, o que leva a uma nova cascata de eventos na bioquímica do interior da célula. Uma minúscula quantidade do peptídeo, pode levar a resultados como a síntese do colágeno e metabolismo de lipídios .

Devido aos sinais enviados pelos peptídeos, estes são chamados, muitas vezes, mensageiros de informações biológicas .

Entre as atividades cosméticas e propriedades dos peptídeos podemos relacionar o estímulo à síntese de colágeno, da fibronectina e dos glicosaminoglicanos , propiciando reparo de rugas, espessamento e firmeza da pele. ( *Lintner,2008*). O palmitoil pentapeptídico -3 e tetrapeptídeo -7 funcionam como mensageiros para as células da derme,estimulando a síntese de colágeno e polissacarídeos. O hexapeptídeo 9 aumenta a expressão de colágeno 1 e laminina 5. ( *Ribeiro ,2010*)

Outras atividades cosméticas interessantes atribuídas aos peptídios ( *Lintner,2008*) :

-Modulação da síntese da melanina nos melanócitos, quer estimulando, quer inibindo a produção de melanina para bronzeamento acelerado ou para a chamada iluminação/tonificação;

- Estímulo da lipólise para emagrecimento e para apelos anticelulite;
- Propriedades antiinflamatórias produzidas pela redução da secreção da interleucina ;
- Estímulo ao crescimento de cabelos e/ou a prevenção da perda de cabelos;
- Alguns peptídios apresentam ação de relaxamento muscular. O acilhexapeptídeo 3 (conhecido comercialmente como Argireline® ) é capaz de inibir a liberação de catecolaminas. O pentapeptídeo 3 ( obtido das sementes do Hibiscus esculentus e conhecido comercialmente como Vialox® ) também é capaz de promover o relaxamento muscular . ( Ribeiro,2010)

Outros peptídeos com esta ação estão descritos em tabela anexa ( moduladores da tensão facial ).

## 7. AGENTES TENSORES

Os agentes tensores são ,geralmente , derivados de proteínas , de peso molecular médio ou alto , que formam um filme na superfície da pele , promovendo um alisamento temporário e suavizando as rugas e linhas de expressão .

Diversos ativos que apresentam esta propriedade estão descritos em tabela anexa .

## 8. REDENSIFICADORES DÉRMICOS

São ativos capazes de estimular a proliferação de fibroblastos e a produção de glicosaminoglicanos , colágeno e elastina , aumentando a espessura da derme , melhorando a elasticidade e suavizando o relevo cutâneo.

Esta categoria de ativos pode promover efeitos imediatos e visíveis após pouco tempo de uso do produto que os contiver.( Ribeiro,2010)

Exemplos de ativos redensificadores dérmicos ( Ribeiro,2010) :

- Os açúcares (oligo e polissacarídeos ) , ricos em L-fucose e L-ramnose . Os queratinócitos tem receptores específicos para estes açúcares;
- O extrato purificado da alga marom Padina pavonica , cultivada na Tunísia e em Malta , pode aumentar a produção de glicossaminoglicanos;
- O furfuriladenine ( conhecido comercialmente como Kinetin® ) , é considerado um hormônio de crescimento vegetal que retarda a senescência das plantas; ( Ribeiro,2010 ) .

- O extrato de Artemia , capaz de estimular a síntese de proteínas,como queratina, colágeno e fibronectina;
- O extrato mamaku , que estimula a renovação celular epidérmica e a produção de glicosaminoglicanos pelos fibroblastos;
- Diversos peptídeos podem ser relacionados como redensificadores dérmicos ( ver tabela em anexo a esta apostila);

## 9. MODULADORES DA TENSÃO MUSCULAR FACIAL

Neste grupo de ativos, incluem-se aqueles capazes de promover a contração ou relaxamento muscular . Em anexo a esta apostila , incluímos uma tabela onde constam diversos ativos “ moduladores da tensão muscular facial” .

Cabe destacar aqui o DMAE ( Dimetilaminoetanol ) , ao qual são atribuídas propriedades firmadoras da pele . Trata-se de uma substância precursora da acetilcolina , capaz de melhorar a memória , vigilância e atenção , aplicada em casos de depressão e hiperatividade.(Ribeiro,2010) .

O DMAE é um análogo da colina , que aumentaria a biossíntese da acetilcolina,neurotransmissor relacionado ao processo de contração muscular . Na derme , a acetilcolina tem a função de citotransmissor , ligando-se a fibroblastos , queratinócitos e células endoteliais , modulando a diferenciação, proliferação e migração celular. ( Fonseca, 2003).

O uso do DMAE em cosméticos se popularizou , principalmente , após a publicação do livro “ O fim das rugas “ , de autoria do médico norte-americano Nicholas Perricone , em 2001.

São propostos 2 mecanismos de ação , sendo um deles através do aumento da síntese da acetilcolina , e o outro , pelo aumento da hidratação cutânea. ( Fonseca, 2003).

Também se atribui ao DMAE a capacidade de capturar radicais livres nas membranas celulares, especialmente o radical hidroxila ( Perricone,2001 ) .

Existem , atualmente, diversos tipos de DMAE disponíveis comercialmente , que , a princípio, apresentam as propriedades atribuídas ao mesmo , porém com particularidades , dependendo da substância química que participou da síntese de cada produto. Estes diversos tipos de DMAE apresentam diferentes teores de ativo , desta forma, pode ser necessária a aplicação de fatores de correção em relação à conc. utilizada de DMAE puro ( ou base ) . Na aplicação tópica , geralmente , é utilizada a concentração de 3 % de ativo.

Segundo parecer técnico da Câmara Técnica de Cosméticos ( CATEC ) , “ as empresas somente poderão atribuir benefícios aos produtos contendo DMAE e seus sais , desde que devidamente comprovados com testes de segurança e eficácia...” . Os cosméticos contendo estes componentes são classificados com Grau de Risco 2. ( Anvisa)

Estamos anexando a esta apostila , 2 tabelas , com informações sobre alguns tipos de DMAE disponíveis comercialmente.

## 10. FATORES DE CRESCIMENTO

Fatores de crescimento (FC) formam um grupo grande de proteínas reguladoras que se ligam aos receptores da superfície celular para mediar vias de sinalização intracelulares (CHOI; BERSON, 2006). Estas proteínas que ocorrem naturalmente são capazes de alterar o crescimento celular, proliferação e diferenciação em condições controladas e desempenham um papel essencial na manutenção da estrutura e função da pele (Sudaran et al., 2009).

Os fatores de crescimento agem nas células através de sua ligação com receptores específicos da membrana, atuando por meio de sinais endócrinos (o FC secretado por uma célula age em células distantes), parácrinos (uma mesma célula recebe a ação do FC produzido por uma célula vizinha) e autócrinos (uma mesma célula produz e responde ao FC). Além de seus efeitos sobre o crescimento, influenciam o movimento, a contratilidade e a diferenciação celular (Robbins; Cotran; Kumar, 1999).

Diversos estudos têm demonstrado que os fatores de crescimento apresentam um papel importante em reverter efeitos nocivos da pele causados pelo envelhecimento intrínseco (idade cronológica) e extrínseco (devido a fatores ambientais). Excessiva oxidação de componentes intracelulares e extracelulares resultam na quebra de colágeno e elastina na derme, produzindo efeitos na pele. O uso tópico de fatores de crescimento humanos têm mostrado reduzir sinais causados na pele, incluindo reduzir finas linhas, rugas e aumentar a síntese de colágeno (Metha; Fitzpatrick, 2007; Ehrlich et Al., 2006).

Atualmente , a empresa PharmaSpecial ® está comercializando fatores de crescimento da empresa Caragen® Co. , da Coreia do Sul . A empresa está comercializando os seguintes produtos:

aFGF = Fator de Crescimento Fibroblástico ácido

bFGF = Fator de Crescimento Fibroblástico básico

EGF = Fator de Crescimento Epidermal

TGF – B3 = Fator de Crescimento de Transformação

IGF = Fator de Crescimento Insulínico

VEGF = Fator de Crescimento Vascular

Resumo das aplicações dos produtos :

	Anti-Aging	Cicatrizante	Capilar
IGF		X	X
BFGF	X		X
AFGF			X
EGF	X	X	
TGF-B3	X	X	
VEGF			X

Os informativos originais da PharmaSpecial encontram-se em anexo.

## VII. INFORMAÇÕES PARA OS PRESCRITORES

### 1. REQUISITOS DOS PRODUTOS PARA PELE ENVELHECIDA

Tendo em vista as alterações descritas anteriormente para a pele envelhecida ( páginas 4 a 8 desta apostila ) :

Decréscimo na taxa de renovação epidérmica , redução na função de barreira , redução da defesa imunológica , redução das secreções glandulares , entre outras , os produtos destinados às peles envelhecidas , de um modo geral, devem seguir os seguintes critérios :

- Devem ser evitados os lipossolventes, tais como álcool etílico ,éter , acetona ,enter outros;
- Nos produtos de limpeza da pele , evitar o uso de surfactantes excessivamente detergentes. São preferíveis os sabonetes líquidos e cremosos aos sabonetes em barra;
- A utilização de emolientes naturais ( óleos e gorduras ) , bem como sintéticos ( ésteres de ác. graxos ) está bem indicada, em todos os produtos ;
- A utilização de cremes e géis-cremes é preferível aos géis aquosos , já que estes últimos não contém óleos;
- Nos produtos de uso rotineiro o pH deve ser próximo ao neutro, ou levemente ácido.
- Produtos queratolíticos , ou abrasivos , só devem ser utilizados com indicação médica;

## 2. SELEÇÃO DOS ATIVOS

Além dos ativos comentados anteriormente nesta apostila , encontram-se disponíveis, atualmente , muitas especialidades dermocosméticas ( produtos de marca) que se destinam e prevenir / tratar os sinais do envelhecimento cutâneo .

Incluimos, em anexo , as especialidades dos principais fornecedores nacionais .Não é o nosso objetivo comentar todos os ativos disponíveis , então procuramos destacar alguns dos mais importantes . O critério de seleção foi o seguinte :

- Fornecedores com distribuição em todo o Brasil;
- Produtos que apresentem nomenclatura internacional ( INCI );
- Preferencialmente produtos que apresentam testes de eficácia;

Classificamos os ativos em grupos , da seguinte forma , de acordo com o mecanismo de ação :

- Antioxidantes;
- Agentes que Melhoram o Metabolismo Cutâneo;
- Agentes Tensores;
- Ativos que Atuam por Mecanismos Diversos;
- Moduladores da Tensão Muscular Facial;
- Redensificadores Dérmicos;

## Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ( ANVISA).Câmara Técnica de Cosméticos ( CATEC) . Parecer técnico nº 2 , de 22 de maio de 2003 ( atualizado em 5/1/2005. Disponível em : [http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informa/parecer\\_damae.htm](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informa/parecer_damae.htm). Acesso em 02 de março de 2010.

- BENEDETTO, A. V. DO The environment and skin aging. *Clinics in Dermatology*, v. 16, p. 129-138, 1998.
- BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; KELLY, F.J.; SALONEN, J.T.; NEUZIL, J.; ZINGG, J.-M.; AZZI, A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 76, p. 703-716, 2002.
- BURKE, K.E. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*, v. 20, p. 314-321, 2007.

- CASSANO, R.; TROMBINO, S.; MUZZALUPO, R.; TAVANO, L.; PICCI, N. A novel dextran hydrogel linking trans-ferulic acid stabilization and transdermal delivery of vitamin E. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 72, p. 232-238, 2009.
- CHO, S.; LOWE, L.; HAMILTON, T.A.; FISHER, G.J.; VOORHESS, J.J.; KANG, S.; MICHIGAN, A.A. Long-term treatment of photoaged human skin with topical retinoic acid improves epidermal cell atypia and thickens the collagen band in papillary dermis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 53, p. 769-774, 2005.
- CHOI, Chistiane M.; BERSON, Diane S. Cosmeceuticals. *Semin Cutan Med Surg*, v.25,p.163-168,2006.
- CREIDE, P.; VIENNE, M.P.; OCHONISKY, S.; LAUZE, C.; TURLIER, V.; LAGARDE, J.M.;
- DRAELOS, Z.D. Cosmecêuticos botânicos: Parte I. In: DRAELOS, Z.D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap. 11, p.77-79, 2005b.
- DRAELOS, Z.D. Mitos sobre os cosmecêuticos antienvhecimento. In: DRAELOS, Z.D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap. 29, p.193-194, 2005a.
- DRAELOS, Z.D. Rugas e Linhas de Expressão. In: DRAELOS, Z.D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap. 22, p. 173,174, 2005c.
- DUPUY, P. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 39, n. 6, p. 960-965, 1998.
- 
- FISHER, G.J.; WANG, Z.Q.; DATTA, S.C.; VARANI, J.; KANG, S.; VOORHEES, J.J. pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *The New England Journal of Medicine*, v. 337, n. 20, p.1419-1428,1997.
- GASPAR, L.R.; CAMPOS, P.M.B.G.M. UV-filters combination and vitamins A, C and E. *International Journal of pharmaceutics*, v. 343, p. 181-189, 2007.
- GASPARRO, F.P. MITCHNICK, M.; NASH, J.F. A Review of sunscreen safety and efficacy. *Photochemistry and Photobiology*, v. 68, v. 3, p. 243-256, 1998.
- GENDLER, E.C. Topical Treatment of the aging face. *Dermatologic Clinics*, v. 15, n. 4, p. 561-567, 1997.
- GLASER, D. A.; WALDORF, H. A. Filtros solares. In: DRAELOS, Z. D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap. 20, p. 153-154, 2005.
- GLASER, D.A. Anti-aging products and cosmeceuticals. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, v. 11, p. 219, 227, 2003.
- HADSHIEW, I.M.; ELLER, M.S.; GILCHREST, B.A. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. *American Journal of Contact Dermatitis*, v.1 n.1, p. 19-25, 2000.
- HIRANO, T.; ISEKI, K. In vitro and in vivo antioxidant properties of ferulic acid: a comparative study. *Food Chemistry*, v. 114, p. 466-471, 2009.
- 
- HSU, S. Green tea and the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 52, n. 6, p. 1049-1059, 2005.
- ITAGAKI, S.; KUROKAWA, T.; NAKATA, C.; SAITO, Y.; OIKAWA, S.; KOBAYASHI, M.;

- JENKINS, G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 123, p. 801-810, 2002.
- KAFI, R.; KWAK, H.S.R.; SCHUMACHER, W.E.; CHO, S.; HANFT, V.N.; HAMILTON, T.A.;
- KAMEYAMA, K.; SAKAI, C.; KONDOH, S.; YONEMOTO, K.; NISHIYAMA, S.; TAGAWA, M.;
- KAMINSKY, A. Less common methods to treat acne. *Dermatology*, v, 206, p. 68-73, 2003.
- KATSAMBAS, A.; STEFANAKI, C.; CUNLIFFE, W.J. Guidelines for treating acne. *Clinics in Dermatology*, v. 22, p. 439-444, 2004.
- KING, A.L.; NEAL, J.D.; VARANI, J.; FISHER, G.J.; VOORHES, J.J.; KANG, S. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol*, v. 143, p. 606-612, p. 606-612, 2007.
- KOSMADAKI, M.G.; GILCHREST, B.A. The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron*, v. 35, p. 155-159, 2004.
- KURITA, M.; KATO, H.; YOSHIMURA, K. A therapeutic strategy based on histological assessment of hyperpigmented skin lesions in Asians. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, v. 62, p. 955-963, 2009.
- LI, Y.-H.; WU, Y.; WEI, H.-C.; XU, Y.Y.; JIA, L.-L.; CHEN, J.; YANG, X.-S.; DONG, G.-H.; GAO, X.-H.; CHEN, H.-D. Protective effects of green tea extracts on photoaging and photomunosuppression. *Skin Research and Technology*, v. 15, p. 338-345, 2009.
- LIN, J.Y.; SELIM, M.A.; SHEA, C.R.; GRICHNIK, J.M.; OMAR, M.M.; MONTEIRO-RIVIERE, N.A.; PINNELL, S.R. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *Journal American Academy of Dermatology*, v. 48, p. 866-874, 2003.
- LINTNER, K. Peptídeos, Aminoácidos e Proteínas no Tratamento da Pele. *Cosmetic & Toiletries*, Vol.20,n.2,p.42-48,2008.
- MAKRANTONAKI, E., ZOUBOULIS, C.C. Skin alterations and diseases in advanced age. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. Common skin conditions and disorders, v. 5, n. 2, p. e153- e162, 2008.
- MANELA-AZULAY, M.; BAGATIN, E. Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatology*, v. 27, p. 469-474, 2009.
- METHA, Rahul C.; FITZPATRICK Richard E. Endogenous growth factors as cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*, United States, vol.20, p.350-359.2007.
- MOLPECERES, J.; ABERTURA, M.R.; BERGER, L.; CHACÓN, M.; GUZMÁN, M. NUÑO, N.; ROMERO, S.; SAÉZ, A.; QUIRÓS, N.B.; SABATER, I.; LÓPEZ, J.; SÁNCHEZ, C. *Cosmetología aplicada a estética integral*. Madrid: Editorial Videocinco, 1998. p. 198-206, 208-218.
- MURATA, T.; OHNUMA, T.; QUIGLEY, J.; DORSKY, A.; BUCKS, D. BLANOCK, K. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 34, p. 29-33, 1996.

- MURRAY, J.C.; BURCH, J.A.; STREILEIN, R.D.; IANNACCHIONE, M.A.; HALL, R.P.; PINNELL, S.R. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 59, p. 418-425, 2008.
- MURRAY, J.C.; BURCH, J.A.; STREILEIN, R.D.; IANNACCHIONE, M.A.; HALL, R.P.; PINNELL, S.R. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 59, p. 418-425, 2008.
- NICHOLS, J.A.; KATIYAR, S.K. skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol Res*, 2009.
- OBLONG, J.; BISSET, D. Retinoides. In: DRAELOS, Z.D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap.6, p.2-5, 2005.
- PAOLINO, D.; BONINA, F. In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 199, p. 39-47, 2000.
- PINNELL, S.R.; YANG, H.; OMAR, M.; RIVIERE, N.M.; BEBUYS, H.V.; WALKER, Y.W.; LEVINE, M. Topical L-Ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatologic Surgery*, v. 27, p. 137-142, 2001.
- RAMOS-E-SILVA, M.; HEXSEL, D.M.; RUTOWITSCH, M.S.; ZECHMEISTER, M. Hydroxy acids and retinoids in cosmetics. *Clinics in Dermatology*, v. 19, p. 460-466, 2001
- RIBEIRO, C. *Cosmetologia aplicada à dermoestética*. 2ª Ed. São Paulo; Pharmabooks, 2010.
- ROBERT, L.; LABAT-ROBERT, J.; ROBERT, A.-M. Physiology of skin aging. *Pathologie Biologie*, v. 57, p. 336-341, 2009.
- ROSSO, J. Q. D. Cosmecêuticos Hidratantes. In: DRAELOS, Z. D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap. 14, p. 103-104, 2005.
- SAIJA, A.; TOMAINO, A.; TROMBETTA, D.; PASQUALE, A. De; UCCELLA, N.; BARBUZZI, T.; SEGALL, A.I.; MOYANO, M.A. Stability of vitamin C derivatives in topical formulations containing lipoic acid, vitamins A and E. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 30, p. 453-458, 2008.
- SERRI, R.; IORIZZO, M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging. *Clinics in Dermatology*, v. 26, p. 633-635, 2008.
- SHAPIRO, S.S.; SALIOU, C. Role of vitamins in skin care. *Nutrition*. V. 17, p. 839-844, 2001.
- STRUTZEL, E.; CABELLO, H.; QUEIROZ, L.; FALCÃO, M.C. Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais. *Rev. Bras. Nutr. Clin.* v.22, n.2, p.139-145, 2007.
- SUDARAN, Henna et al. Topically applied physiologically balanced growth factors: a new paradigm of skin rejuvenation. *Journal of drug in Dermatology*, 2009.

- THIELE, J.J.; HSIEH, S.N.; EKANAYAKE-MUDIYANSELAGE, S. Vitamin E: Critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatological Surgery*, v. 31, p. 805-813, 2005.
- THIELE, J.J.; HSIEH, S.N.; EKANAYAKE-MUDIYANSELAGE, S. Vitaminas Cosmecêuticas-Vitamina E .In: DRAELOS, Z.D. *Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Elsevier. Cap.7,p.7-12,2005.
- YAAR, M.; GILCHREST, B.A. Skin aging. Postulated Mechanisms and consequent changes in structure and function. *Geriatric Dermatology*, v. 17, n. 4, p. , 2001.

Foram consultados, ainda, os informes científicos dos fornecedores dos produtos, os quais podem ser obtidos junto aos mesmos.

Galena® - [www.galena.com.br](http://www.galena.com.br)

Biotec Dermocosméticos® - [www.biotecdermo.com.br](http://www.biotecdermo.com.br)

Vital Especialidades® - [www.vitalespecialidades.com.br](http://www.vitalespecialidades.com.br)

Brasquim® - [www.brasquim.com.br](http://www.brasquim.com.br)

PharmaSpecial® - [www.pharmaspecial.com.br](http://www.pharmaspecial.com.br)