

Ana Rita Godinho Parrinha

Novas Tendências em Cosmética Anti-Envelhecimento

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Orientadora Professora Doutora Catarina Rosado

Lisboa

2014

Ana Rita Godinho Parrinha

Novas tendências em Cosmética Anti-envelhecimento

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

2014

Ana Rita Godinho Parrinha

Novas Tendências em Cosmética Anti-envelhecimento

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada na
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias / Escola de Ciências e
Tecnologia da Saúde

Lisboa

2014

Agradecimentos:

Quero agradecer a todos as pessoas que ao longo deste percurso de vida estiveram incondicionalmente a apoiar-me, não há palavras para agradecer tudo o que fizeram por mim, nomeadamente aos meus pais, avós, irmã e namorado, que me ajudaram em tudo o que estava ao seu alcance, e espero poder um dia retribuir aquilo que fizeram e fazem todos os dias por mim.

E um agradecimento especial à Professora Catarina Rosado porque foi ela que me despertou o interesse por esta área da dermocosmética, que poderá ser uma mais-valia na minha vida futura. Quero aproveitar também para salientar que a Professora Doutora Catarina Rosado, é uma pessoa bastante dedicada aos seus alunos e a tudo o que faz, só tenho a agradecer-lhe por toda a sua disponibilidade e orientações que foram bastante importantes para a realização desta dissertação.

A Universidade Lusófona de Humanidades de Tecnologias foi a universidade que frequentei e foi nela que pude aprender e conviver com pessoas excelentes, nomeadamente, professores, colegas, e todas as pessoas que trabalham na Instituição. Os professores desempenham um papel fundamental, pois é graças ao que nos ensinam e à partilha das suas experiências de vida que nos dão o alento de um dia sermos nós a singrar nesta profissão, sem qualquer receio de dizer que estudámos no sector privado, que por vezes ainda há algum preconceito, como tal, cabe-nos a nós mostrar e fazer a diferença.

Resumo:

O envelhecimento cutâneo é um fenómeno biológico que consiste em dois componentes distintos, o envelhecimento intrínseco, geneticamente determinado por processos degenerativos e envelhecimento extrínseco, devido a factores ambientais, também conhecido por fotoenvelhecimento.

A ciência tem vindo a evoluir de forma a alcançar o cosmético de eleição para prevenir o envelhecimento cutâneo e retardar o mais possível processo fisiológico natural.

A presente dissertação explora, novas tendências em cosméticos anti-envelhecimento, como novos activos em estudo e novas tecnologias na sua formulação.

Abstract:

Cutaneous Aging is a biological phenomenon which consists of two distinct components, the intrinsic aging, genetically determined degenerative processes and extrinsic aging due to environmental factors, also known as photoaging.

Science has been evolving in order to achieve the cosmetic of choice to prevent skin aging and delay as much as possible the natural physiological process.

This dissertation explores new trends in anti-aging cosmetic, technology in their formulation.

Abreviaturas:

A/O – água em óleo

AGE - *advanced glycation end-products*, produtos de glicação avançada

AHA - alfa-hidroxiácidos

AP-1 – Proteína de activação

ATP - *adenosine triphosphate*, adenosina trifosfato

CDK's - Cyclin-dependent kinases, Dependente da ciclina quinases

CML – carboximetil-lisina

Co-Q10 – Coenzima Q10

EC – Estrato de Córneo

EROs – Espécies reactivas de oxigénio

FDA – *food drug and Administration*

MEC – Matriz extracelular

MMPs - *Matrix metalloproteinases*, Metaloproteínases de matriz

MOLD - glyoxal-lysine dimer, dímero de glioxal-lisina

NF-KB - *nuclear factor kappa B*, factor nuclear kappa B

O/A – óleo em água

PLGA - *poly(lactic-co-glycolic acid)*

TGF - *transforming growth factor*, factores de crescimento

TIMP- *tissue inhibitors of metalloproteinases*, inibidores teciduais das metaloproteínases de matriz

UV- Ultravioleta

Índice

Resumo:.....	5
Abstract:	5
Índice de Figuras:	9
Índice de Tabelas:	9
Introdução:.....	10
Envelhecimento Cutâneo	11
Mecanismo de envelhecimento cutâneo	12
A Nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos.....	13
Nanoestruturas em cosméticos: Características e aplicação.....	13
Glicação do colagénio e envelhecimento cutâneo.....	16
Factores que induzem o envelhecimento cutâneo.....	17
Bioquímica do envelhecimento cutâneo	18
Papel da glicação das proteínas no envelhecimento	18
Via de formação dos AGE.....	20
Estratégias para inibição da formação de AGE.....	20
Inibidores de glicação de proteínas adequadas a cosméticos.....	20
Inovação em cosmética para a utilização em pele seca.....	21
Ingredientes com propriedades anti-envelhecimento (7)	22
Moléculas antioxidantes:	24
Retinóides (Vitamina A):.....	24
Vitamina C	24
Vitamina E:	26
Coenzima Q10	26
Resveratrol	29
Prevenção do envelhecimento:.....	30
Acção mimética entre o Resveratrol e a sirtuina.....	30
Tiron:.....	31
Péptidos:	31
Péptidos biomédicos:.....	32
Alfa Hidroxiácidos (AHA).....	33
Factores de crescimento:	33
Factores de crescimento no envelhecimento cutâneo: Bases Biomoleculares.....	34
Protectores solares	36

Despigmentantes.....	38
Tratamentos invasivos	39
Peeling	39
Microdermabrasão	39
Laser/IPL.....	39
Toxina botulínica.....	40
Novas tendências usadas em cosmética anti-envelhecimento em Portugal	40
Lipossomas usados na Cosmética anti-envelhecimento	40
A cosmética noutros países.....	46
Nutricosméticos:	46
Conclusão:.....	49
Bibliografia.....	51

Índice de Figuras:

Ilustração 1 Reacção de Maillard.....	
---------------------------------------	--

Índice de Tabelas:

Tabela 1 Substâncias cosmetologicamente activas e sistemas nanoestruturados com os respectivos métodos de preparação	16
Tabela 2 Substâncias cosmetologicamente activas utilizadas no Envelhecimento cutâneo.	22
Tabela 3 Factores de crescimento e seus efeitos na cosmética Anti-Envelhecimento.	35
Tabela 4 Concentrações do ácido glicólico e os respectivos efeitos na pele	42

Introdução:

A temática do envelhecimento vem tendo um maior destaque em diferentes campos, em virtude do aumento da expectativa de vida, com consequente aumento da população activa com idade mais avançada possuindo uma maior preocupação com a aparência.

Actualmente, tem existindo uma intensa investigação nesta área, de forma a contribuir na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos durante o processo de envelhecimento, que é inevitável.

Neste sentido, a procura de novos compostos para prevenir e atenuar todo este processo tem sido uma das prioridades na investigação e desenvolvimento de novos activos cosméticos, sendo os antioxidantes, renovadores celulares, prolifting, antimetaloproteinases de matriz, repositores de silício e neurocosméticos as classes mais utilizadas em formulações.

Entretanto, uma classe que possui compostos com estrutura peptídica tem sido alvo de vários estudos, como os factores de crescimento, os quais regulam importantes vias de sinalização celular, derivados de macrófagos, queratinócitos e fibroblastos e que actuam na divisão, proliferação, migração, diferenciação celular e síntese proteica. (1)

Devido a estas propriedades, vários produtos cosméticos contendo tais peptídeos associados ou isolados são comercializados com a promessa de retardar o envelhecimento da pele.

Pretende-se com esta dissertação fazer uma abordagem ao mecanismo de envelhecimento cutâneo, formas de abordagem mais convencionais e novos desenvolvimentos, activos e novas estratégias de formulação em cosméticos.

Envelhecimento Cutâneo

O envelhecimento da pele, é mediado por uma combinação dos efeitos do tempo, relacionados com factores genéticos (envelhecimento intrínseco) e por factores ambientais (envelhecimento extrínseco), que agem independentemente e simultaneamente a partir de factores clínicos e biologicamente distintos, nos quais afectam a estrutura da pele. (2)

Trata-se de um processo biológico complexo contínuo, que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo, senescência e / ou morte celular.

A pele é composta por três camadas principais (epiderme, derme e hipoderme), onde a epiderme e a derme são separadas por uma membrana basal. Na derme encontra-se a matriz extracelular (MEC), na qual é basicamente constituída por uma rede complexa de fibras proteicas, sintetizadas pelos fibroblastos, e fibras elásticas submersas noutras estruturas poliméricas designadas de glucosaminoglicanos. A sua capacidade organizativa é que confere e delinea as mudanças na aparência exterior. (1)

O processo de envelhecimento leva ao comprometimento dos fibroblastos e, conseqüentemente à diminuição da síntese e actividade de proteínas importantes que garantem a elasticidade, resistência e hidratação da pele, como a elastina, o colagénio e os proteoglicanos, respectivamente. Estas modificações levam ao aparecimento de um fenótipo característico compreendido pelo aparecimento de rugas, flacidez, manchas, diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos, perda do tónus, perda do brilho e aumento da fragilidade capilar.

Este processo é acelerado, se ainda se acrescer a exposição solar crónica, devido aos efeitos biológicos das radiações ultravioleta A e B (UVA e UVB), que são responsáveis por aproximadamente 85% das rugas e 90% dos aspectos da pele envelhecida, além de provocar consequências mais severas, como a possibilidade de desenvolvimento de um cancro cutâneo, podendo ou não levar a metástases se detectadas tardiamente.

A radiação UVA, atinge indirectamente a molécula de DNA, através da geração de espécies reactivas de oxigénio (EROs) que actuam na activação de factores envolvidos na transcrição do DNA, resultando em mutações. A radiação UVB, possui ao contrário da anterior, uma acção directa sobre o DNA, danificando-a. Deste modo, a radiação UVA, é responsável por quase todas as características visíveis relacionadas com o fotoenvelhecimento por induzir as metaloproteinases de matriz, enzimas que têm a capacidade de degradar os componentes da matriz extracelular, através da activação da proteína-1 (AP-1) e do factor de transcrição nuclear (NF-κB),

nos quais são responsáveis pela síntese das MMPS e pela síntese das MMPS e pela quimiotaxia de collagenases respectivamente. (1)

Adicionalmente, a radiação também promove a redução da síntese do colagénio por induzir a transcrição do factor AP-1 e a redução dos receptores do factor de crescimento β (TGF- β) tipo II, gerando a redução da expressão do gene dos protocolagénos tipo I e III, que culmina na formação diminuída e/ ou alterada de colagénio I. O colagénio alterado reduz a síntese de colagénio novo, e provoca uma diminuição da adesão dos fibroblastos a estas moléculas alteradas, reduzindo mais uma vez a neocolagénese. (1)

Mecanismo de envelhecimento cutâneo

Existem uma variedade de teorias que têm sido propostas de forma a poder explicar o fenómeno do envelhecimento. Uma destas teorias está relacionada com as células diplóides, como os fibroblastos que se encontram na camada dérmica da pele, estes têm um tempo de semi-vida finito em cultura. Esta observação foi extrapolada para o nível tecidual, esperando-se a observação do fenómeno de senescência e mudanças degenerativas na derme. (3)

Outra teoria, está relacionada com a presença de radicais livres, sugerindo que o stress oxidativo pode danificar os componentes do tecido dérmico, particularmente o colagénio. Outras mudanças no envelhecimento inato têm sido atribuídas à glicolização não enzimática de proteínas como o colagénio. Esta teoria tem sido verificada pela observação de pacientes com hiperglicemia não controlada, com diabetes Mellitus, que tem sinais prematuros de envelhecimento, como: cataratas e, arteriosclerose, devido ao facto de realizarem processos de glicolização não enzimáticos e os vasos sanguíneos apresentarem colagénio, respectivamente. (2)

Finalmente, o envelhecimento cutâneo pode ser atribuído a um gene de expressão diferencial. Esta teoria, implica um envelhecimento avançado e senescência, pois as células dérmicas, tal como os fibroblastos alteram o reportório biossintético devido à expressão genética diferencial.

Há uma diferença marcada entre a síntese de colagénio numa pessoa idosa, comparativamente com um tecido fetal, durante os primeiros anos pós-natal. Além disso, a reparação de substituição do colagénio vai ficando reduzida com o avançar do tempo. (2) É possível observar um desequilíbrio entre a biossíntese e a degradação, com a capacidade diminuída de reparação em curso. Este processo irá eventualmente levar à perda de colagénio e fibras elásticas, levando à atrofia cutânea e a perda da viscoelasticidade da pele.

A Nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos

Muitos activos naturais pesquisados ultimamente são compostos instáveis, podendo sofrer reacções que podem levar à diminuição ou mesmo até à perda da eficácia. Por isso, novas tecnologias têm sido propostas para melhorar o desempenho dos ingredientes dos produtos cosméticos.

As técnicas que têm sido utilizadas neste momento, envolvem a nanotecnologia como técnica mais recente de veiculação de substâncias cosmetologicamente activas. (4)

Uma classe de activos que podem ser veiculados por este método, são os de origem vegetal, pois apesar de possuírem actividade antioxidante no seu estado natural, a sua catividade fica comprometida em razão da sua estabilidade físico-química. Neste contexto, a nanotecnologia pode ser utilizada para a estabilização de inúmeros compostos, aumentando também a estabilidade dos produtos finais.

Adicionalmente a nanoencapsulação de compostos antioxidantes pode aumentar a sua actividade antioxidante e prolongar a libertação dos mesmos, aumentando a sua eficácia. (4)

Nanoestruturas em cosméticos: Características e aplicação

A indústria cosmética tem investido cada vez mais na utilização de sistemas nanoestruturados, com diferentes aplicações.

Os sistemas nanoestruturados mais utilizados em cosmético podem ser classificados em nanocápsulas, nanoesferas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões, microemulsões, lipossomas e niossomas. (4)

As nanocápsulas são sistemas nanovesiculares que apresentam uma estrutura com um núcleo e um invólucro típica com tamanho de partícula da ordem dos 100 a 500 nm. As substâncias activas podem ser transportadas dentro de uma cavidade envolvida por uma membrana polimérica. As nanocápsulas de núcleo lipídico em que o controlo da libertação é conseguido pela concentração do polímero, do lípido líquido e / ou lípido sólido da formulação. Alguns polímeros que podem ser utilizados são ácido poliláctico, poli (ácido glicólico) e poli (ácido glicólico- co-ácido láctico).

As nanocápsulas são normalmente utilizadas em cosméticos para proteger as substâncias activas sensíveis, reduzir os odores indesejáveis e evitar incompatibilidades entre os constituintes das formulações. Acredita-se que as nanocápsulas formem um filme de protecção na superfície da pele e controlem a penetração das substâncias encapsuladas. (4)

As nanosferas diferem das nanocápsulas por serem formadas por uma matriz polimérica, onde a substância pode ficar retida ou adsorvida, e não possuem lípidos na sua composição. As nanosferas podem ser utilizadas para veicularem activos como fragâncias e vitaminas. As suas características permitem que as fragâncias permaneçam sobre a pele após um longo período de aplicação. Outro exemplo são as nanosferas que contêm poli (ácido glicólico-co-ácido láctico) (PLGA) contendo vitamina A, C e E, que apresentaram eficácia clínica no aclaramento da pele bem como propriedades anti-envelhecimento. (4)

As nanopartículas lipídicas sólidas são sistemas organizados a partir de lípidos sólidos. Suas principais características incluem, estabilidade física, capacidade de protecção de substâncias instáveis frente à degradação, capacidade de controlo da libertação, excelente tolerabilidade, capacidade de formação de um filme sobre a pele (demonstrando propriedades oclusivas), possibilidade de modular a entrega da substância encapsulada, além de não apresentarem problemas relacionados à produção em grande escala e à esterilização. Este tipo de formulação adequa-se a substâncias lipofílicas, que assim podem ser formuladas em sistemas de base aquosa.

Estas podem ser atractivas para o uso de protectores solares, uma vez que a matriz lipídica formada sobre a pele pode retardar a penetração do activo, reduzindo o potencial tóxico de um produto convencional. Além disso, a incorporação de activos quimicamente lábeis, como a coenzima Q10 e retinol, permite uma protecção contra a sua decomposição possibilitando desta forma a sua libertação controlada. (4)

Como desvantagens, têm uma menor capacidade de manter a encapsulação do activo, podendo haver a formação de estruturas coloidais alternativas (micelas, lipossomas, misturas de micelas e nanocristais) e instabilidade física durante o armazenamento ou a administração devido à complexidade do estado físico do lípido.

As nanoemulsões são dispersões estáveis com diâmetro médio de fase interna em tamanho nanométrico. Este sistema é composto por óleo, água, e um ou mais agentes surfactantes, podendo ser uma dispersão óleo em água (o/a) ou água em óleo (a/o), apresentado uma elevada cinética, devido ao tamanho reduzido da gota. (4)

A fase aquosa pode conter activos e conservantes hidrofílicos, enquanto que a fase oleosa, é tipicamente composta por óleo mineral, óleo de silicone, óleo vegetal, ésteres ou ácidos gordos ou activos lipofílicos.

Uma das vantagens apresentadas pela utilização das nanoemulsões é o aumento da hidratação da pele e da sua elasticidade, uma vez que o activo tem maior possibilidade de atingir os Estrato de Córneo (EC). (4)

As nanoemulsões podem ser encontradas numa grande variedade de produtos cosméticos como óleos de banho, cremes para o corpo, preparações anti-rugas e anti-

envelhecimento. Devido ao seu pequeno e uniforme tamanho de gota, estas são transparentes, fluidas e agradáveis ao toque. Em termos de comparação com as emulsões convencionais, as nanoemulsões têm melhores propriedades de espalhabilidade. (4)

As microemulsões são sistemas isotrópicos, transparentes, de baixa viscosidade e termodinamicamente estáveis, obtidas por uma mistura de surfactante apropriada. O uso deste tipo de formulação é considerado uma abordagem promissora para aumentar a libertação e a permeação de substâncias tanto hidrofílicas como lipofílicas. (4)

Pela facilidade de aplicação e adesão na pele, o seu uso tem sido explorado para muitos propósitos em cosméticos farmacêuticos, nomeadamente como hidratantes da pele, protectores solares, produtos de bronzamento, produtos anti-envelhecimento, desodorizantes, anti-transpirantes, perfumes, entre outros.

Os lipossomas são vesículas esféricas que consistem numa ou mais membranas com uma bicamada fosfolipídica a envolver o núcleo aquoso. O diâmetro da vesícula está na ordem dos nanómetros.

O principal componente lipídico do lipossoma é tipicamente a fosfatidilcolina derivada do ovo ou lectina de soja. O colesterol é usualmente incluído na composição de modo a estabilizar a estrutura, e assim, gerar lipossomas mais rígidos.

Dependendo das condições de processo e da composição química, podem ser formadas pequenas vesículas unilamelares e multilamelares, com uma ou mais bicamadas concêntricas. Ao contrário das emulsões, os lipossomas são estruturas lamelares termodinamicamente estáveis que se formam espontaneamente quando os lípidos são colocados em contacto com a fase aquosa. (4)

Além disso, estes não são tóxicos, nem invasivos e são capazes de transportar moléculas hidrofílicas e/ou lipofílicas. Estes são encontrados principalmente quando se pretende a libertação da substância activa na epiderme, por exemplo: filtros UV, podem ser encapsulados em protectores solares de base aquosa, que apresentam boa aderência na superfície da pele, resistentes à água. Podem também incorporar uma variedade de substâncias activas e ser incorporados em diversos tipos de produtos de envelhecimento, como: hidratante da pele, produtos anti-envelhecimento, pós-barbeado, protector solar e maquilhagem. (4)

Os niossomas são vesículas preparadas a partir de surfactantes não iónicos. Os surfactantes têm na sua constituição um ou mais componentes hidrofóbicos com um grupo principal hidrofílico. Têm a capacidade de se difundir com os lípidos do Estrato de Córneo, melhoram a estabilidade e disponibilidade das substâncias activas, bem como aumentar a penetração na pele.

Diferentes tipos de nanoestruturas são utilizados para aumentar a estabilidade das substâncias com actividade cosmética. Com isso mostra-se uma tendência crescente para a sua incorporação em cosméticos. (4)

Tabela 1 Substâncias cosmetologicamente activas e sistemas nanoestruturados com os respectivos métodos de preparação (4)

Activo	Sistema nanoestruturado	Método(s) de preparação
Vitamina E	Nanocápsulas	Nanoprecipitação
Triclosan	Nanosesferas	Emulsificação-evaporação solvente
Vitamina A	Nanoparículas lipídicas sólidas (NLS)	Pré-mistura seguida de processamento em homogeneizador
Coenzima Q10	Nanoemulsões	Pré-emulsão seguida de processamento em homogeneizador
Octimetoxicinamato	Microemulsões	Inversão de fase com modificação de temperatura
Ácido L-ascórbico	Lipossomas	Hidratação do filme lipídico
Extracto de chá preto	Niossomas	Hidratação do filme lipídico seguido de sonicação

Glicação do colagénio e envelhecimento cutâneo

A reacção de Maillard é um processo de escurecimento não enzimático, envolvendo a redução dos açúcares e o grupo amina dos aminoácidos ou proteínas. À temperatura corporal, este processo denomina-se glicação proteica, ocorre mais lentamente, mas os produtos provenientes desta reacção são acumulados ao longo da vida, especialmente se proteínas de longa duração, como o colagénio ou lentes cristalinas estruturais são afectadas. (5)

Os produtos deste tipo de reacção são irreversíveis e determinantes para a função das proteínas, podendo levar a ligações cruzadas. Têm sido implicadas em diversas patologias como: Diabetes, Aterosclerose, e Alzheimer.

O colagénio ao ser uma proteína importante para a pele, é essencial para a sua estrutura e função da matriz extracelular na derme, fundamental para a elasticidade

cutânea. Como consequência da falta de colagénio, com o avançar da idade surgem os primeiros sinais típicos de envelhecimento, como por exemplo as primeiras rugas, que posteriormente se tornam em rugas de menor ou maior dimensão.

A glicação das proteínas contribui também para o envelhecimento cutâneo e deterioração do colagénio existente pelas ligações. A aceleração do envelhecimento da pele, é especialmente notável nos pacientes diabéticos, aonde a glicação está aumentada porque há um aumento dos níveis de açúcar em circulação. (5)

Para diabéticos, existe medicação disponível para impedir este tipo de reacção, mas uma vez que a glicação contribui significativamente para o envelhecimento em todo o corpo, têm sido desenvolvidas substâncias anti-glicação para o uso em cosméticos.

Uma vez que a formação de produtos perigosos provenientes do cross-linking da glicação está dependente das reacções de oxidação, a aplicação de antioxidantes nos produtos cosméticos é a estratégia escolhida para prevenir a glicação. Como antioxidantes, usam-se misturas de extractos solúveis em água, como os provenientes da semente da uva, e outros solúveis em lípidos como o tocoferol. Esta mistura foi testada para inibição da glicação das proteínas in vitro em ensaios usando fármacos anti-glicação, aminoguanidinas, como grupo de controlo. (5) Os resultados mostraram que os antioxidantes, têm um efeito protector contra a glicação de proteínas com uma intensidade semelhante à que se obtém com aminoguanidinas. (5)

Factores que induzem o envelhecimento cutâneo

Como referido anteriormente, o processo de envelhecimento cutâneo pode ser dividido em dois grupos: intrínseco e extrínseco.

O envelhecimento extrínseco é principalmente resultado das exposições ambientais, como a exposição à radiação UV ou poluição. Há diferentes teorias acerca da origem do envelhecimento intrínseco, comumente chamado de "Relógio Biológico". Uma teoria baseia-se na observação de que células diplóides, como os fibroblastos, têm tempos de vida útil finita em cultura. A consequência desta senescência celular é uma alteração da expressão do gene que provoca sequencialmente uma alteração de tecido. (2)

Outro mecanismo intrínseco que contribui para o envelhecimento, é o dano devido à presença de radicais livres, acumulados durante a vida do individuo. Hoje em dia a teoria da glicação (Teoria Maillard) é largamente reconhecida como o novo mecanismo geral intrínseco. (5)

Bioquímica do envelhecimento cutâneo

A análise histológica da pele envelhecida mostra alterações profundas, mais na derme do que a epiderme. A derme é composta por feixes de fibras colagénicas e fibras de elastina numa matriz complexa de proteoglicanos e componentes da matriz extracelular. Os fibroblastos são células que se encontram dentro da matriz. As proteínas, o colagénio e a elastina são estruturas que conferem força e resistência à pele. (5)

Histologicamente, o envelhecimento cutâneo está associado a uma profunda atrofia no tecido conjuntivo dérmico. Tanto o fenómeno Hayflick como a Teoria dos radicais livres desempenham um papel chave.

A senescência dos fibroblastos, tem diferentes padrões de expressão de genes e divisão dos seus homólogos. A pré-senescência expressa níveis reduzidos de metaloproteinases de matriz que degradam a matriz proteica extracelular, como o colagénio. É também expresso níveis altos relativamente aos inibidores das metaloproteinases de matriz, TIMP-1 e TIMP-3 (inibidores teciduais das metaloproteinases 1 e 3). (5)

Na senescência, a expressão das metaloproteinases de matriz aumentam e a expressão dos seus inibidores TIMP-1 e TIMP-3 diminuem.

Um progressivo aumento do stress oxidativo, leva a espécies reactivas, que são geradas a partir da radiação UV, ou produzidas intrinsecamente, mudanças nas vias de expressão do gene, podendo levar a alterações fenotípicas e, envelhecimento cutâneo.

A indução das metaloproteinases de matriz, é a consequência da activação dos factores de transcrição da regulação redox, factor kappa nuclear (NF- κ B) e proteína 1 activadora (AP-1). (5)

Papel da glicação das proteínas no envelhecimento

O colagénio e a elastina são duas proteínas estruturais no tecido humano, sujeitas a mudanças estruturais tal como a ligação cruzada intermolecular e modificações nas cadeias laterais. O cross-linking da piridinolina é formado enzimaticamente pela lisil oxidase. (5)

Este processo enzimático é importante para o desenvolvimento correcto da matriz extracelular.

As reacções não enzimáticas formam ligações cruzadas, o que provoca reacções químicas espontâneas entre as proteínas e os açúcares.

Através do rearranjo de Amadori, e das reacções de Maillard, formam-se os produtos finais de glicação avançada (**AGE**). As estruturas dos AGE. Pentosidina e dímero de metil-glioxal-lisina (**MOLD**), são proteínas com cruzamento entre a lisina e arginina ou entre os dois resíduos de lisina, como se pode verificar na (Ilustração 1). A pentosidina foi encontrada aumentada com o avançar da idade e em diabéticos, nas proteínas plasmáticas, no cristalino e tecidos ricos em colagénio.

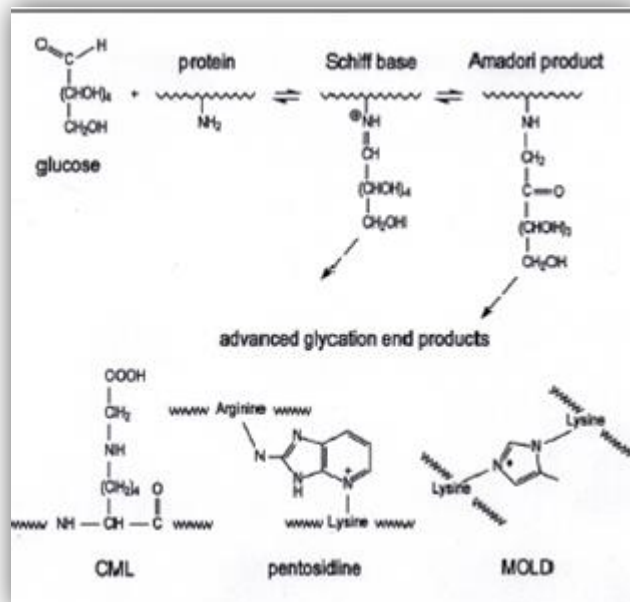


Ilustração 1 Reacção de Maillard

Foram realizados ensaios experimentais em que o objectivo era a análise dos produtos da reacção de Maillard no colagénio da pele de um diabético, usando como controlo pessoas não diabéticas. Os resultados mostraram que há uma relação entre a acumulação do colagénio glicado em ambos os grupos.

O produto inicial desta reacção, encontrou-se aumentado em 33% dos indivíduos normais entre os 20 e os 85 anos de idade. AGE, como a CML e Pentosidina, está aumentada cinco vezes. Nos pacientes diabéticos os valores para os produtos da reacção de Amadori foi três vezes maior e, por isso formou-se duas vezes mais AGE que nos indivíduos normais.

A glicação é um dos efeitos adversos que afectam as características do colagénio, levando a que este se torne mais duro e quebradiço. Este processo afecta a agregação dos monómeros desta proteína em fibras, não influenciando apenas as propriedades do colagénio e da matriz extracelular, mas também afectando as interacções matriz-célula. (5)

A matriz extracelular modula muitas das características das células residentes, incluindo a migração, crescimento, proliferação, diferenciação e expressão do gene. Embora as mudanças fisiológicas dos componentes da matriz, como a glicação não enzimática do colagénio, podem afectar o comportamento de muitas células. No geral, as células crescem numa matriz normal, respeitando o crescimento, diferenciação, mobilidade, expressão do gene e resposta às citosinas.

Muitos dos receptores dos AGE, foram identificados na expressão de células com um amplo comprimento. Isto pode ser uma maneira de mostrar que os componentes da matriz glicada podem influenciar o comportamento da célula.

Via de formação dos AGE

A glicação das proteínas começa com um processo não enzimático entre o aldeído de açúcar e uma cetona, com um grupo amina da lisina, resultado a formação de uma base de Schiff instável, que pode então ser submetido a um rearranjo de Amadori, originando um produto estável.

Tanto a base de Schiff e o produto de Amadori podem ser transformados após uma reacção adicional em AGE como a carboximetil-lisina (CML), Pentosidina ou Mold. (5)

A pentosidina parece ser um marcador útil de proteína de glicação, como tendo sido encontrada no colagénio de todos os tecidos.

Estratégias para inibição da formação de AGE

Há vários alvos para a inibição da formação de AGE. Os inibidores podem funcionar como competidores e actuam pela modificação do grupo amina livre da proteína de forma a prevenir o ataque do açúcar. Um exemplo é a aspirina, que bloqueia a glicação, pela aceitação dos resíduos de lisina. (5)

Outros inibidores reagem com a aldose e a cetose (competidores de proteínas), desviando-as das reacções de Maillard com as proteínas. Esta classe compreende compostos com grupos amino livres, como resíduos de aminoácidos de lisina, arginina, e componentes como a carnosina ou etanolamina. O melhor inibidor conhecido é a aminoguanidina, provavelmente actua em mais do que um passo da cascata de Maillard. Esta reage com os componentes de Amadori, sequestrando os intermediários reactivos de dicarbonilo que surgem a partir da oxidação dos produtos de reacção de Amadori ou açúcares livres. A aminoguanidina é um fármaco hidrazina que tem efeitos negativos, pois diminuí os compostos carbonilos essenciais como o piridoxal-5'-fosfato (Vitamina B6). Outros inibidores, como a piridoxamina ou pirofosfato de tiamina, inibem mais eficazmente os inibidores uma vez que inibem o passo de conversão dos intermediários de Amadori em AGE. (5)

Desde que a formação dos AGE é dependente das reacções de oxidação, o uso de antioxidantes tais como a vitamina C e E ou a planta citocinina cinetina é outra maneira de prevenir o avanço da glicação.

Inibidores de glicação de proteínas adequadas a cosméticos

O uso de aminoguanidina, piridoxamina ou ácido acetil salicílico é a resposta farmacêutica adequada para pessoas diabéticas. Para aplicação tópica em produtos

cosméticos, os componentes activos da prevenção da glicação devem ser muito bem tolerados, não-irritantes sem nenhuma toxicidade ou efeitos secundários.

Além disso, devem ser capazes de penetrar na pele, de forma a conseguir atingir a camada superficial da pele (Estrato de Córneo), a parte viva da epiderme e a derme, aonde os efeitos da glicação ocorrem. (5)

Os monossacarídeos, são a principal fonte de prolemas na glicação, dessa forma há autores que defendem que deveriam ser excluídos dos produtos cosméticos. Os açúcares simples, como metabolitos primários, estão presentes na matéria viva, e como tal estão presentes em muitos dos cosméticos de origem natural, como por exemplo o extracto de vegetais em bruto ou fracções de leite.

Os açúcares redutores são frequentemente adicionados em produtos hidratantes, como humectantes, porque são matérias-primas baratas. Desta maneira, os substratos da glicação são libertados na pele. Outros humectantes alternativos podem ser resíduos de aminoácidos ou lactato que não estão envolvidos em processos de glicação. (5)

Os bronzeadores contêm moléculas reduzidas, a mais frequentemente utilizada é a dihidroxiacetona. Estes passam pela reacção de Maillard com as proteínas de superfície de forma a produzir o tom bronzeado da pele. Numa primeira instância, estas moléculas reagem com as proteínas do Estrato de Córneo, que são removidas após a descamação. Uma proporção dos componentes, contudo, irão penetrar mais fundo, atingindo a camada epiderme e da derme, ocorrendo promoção das proteínas de glicação, que são a principal via do envelhecimento cutâneo.

Uma vez que a produção de AGE é dependente das reacções de oxidação, nos produtos cosméticos é recomendado a utilização de antioxidantes. Em adição, os quelantes devem ser incluídos na proporção dos AGE produzidos pela auto-oxidação da glucose onde a oxidação é catalizada por metais. (5)

Inovação em cosmética para a utilização em pele seca

A pele seca, tende a agravar com a idade. Afecta mais comumente a mãos e pernas. A pele seca é caracterizada por rugosidade, sensação de repuxar, comichão, descamação leve em camada fina, escamas brancas ou em tom de cinza em pessoas com pele mais escura. Embora a prevalência seja em todas as estações, ocorre mais frequentemente e mais severamente quando a humidade é baixa, como em países de climas secos, em zonas com ar-condicionado, ou durante os meses de inverno. (6)

Para combater essa disfunção têm sido utilizados numerosos ingredientes, como os alfa-hidroxiácidos, derivados da vitamina C e E, retinóides, coenzima Q10. E

novos ingredientes têm sido alvo de estudo nomeadamente tais como: resveratrol, factores de crescimento, inibidores da formação de AGE, tiron, ibedenona (derivado da coenzima Q10), péptidos, péptidos biomédicos entre outros, sendo que o método de formulação em sistemas nanoestruturados tem tido um maior ênfase, pois permite que as substâncias cosmetologicamente activas consigam penetrar em locais nunca antes possíveis de alcançar.

Ingredientes com propriedades anti-envelhecimento (7)

Tabela 2 Substâncias cosmetologicamente activas utilizadas no Envelhecimento cutâneo.

Substância Activa	Componente / Origem	Modo de acção
Extracto de semente da uva	Os polifenóis e flavonóides de extractos de frutas	Antioxidante
Colagénio hidrolisado	Fragmentos de proteína e derivados de proteína animal / vegetal	Hidratante, regeneradora, anti-rugas
Proteína Jojoba	Proteína, derivada da planta Jojoba	Hidratante, regenerador, reparação, anti-rugas
Elastina	Proteína, derivados de animal/ planta/ marinhos	Hidratante, regenerador e anti-rugas
Gelatina	Proteína, derivados de animal/ planta/ marinhos.	Hidratante, regenerador e anti-rugas
Sulfato de condroitina	Polissacarídeo, derivados de animal/planta e marinhos	Hidratante e regenerador
Oligopeptídeos	Oligopeptídeos, derivados sintéticos de animal/plantas/marinhos	Estimula a síntese de colagénio da pele e células de crescimento (fibroblastos) antioxidante, agente quelante, imuno-estimulante, hidratante
Ácido fítico	Extracto botânico	
Extrato de Spirulina	Extracto botânico, do plâncton	
PCA de cálcio	Mineral	Estimula a diferenciação celular e síntese de lipídios ao nível da epiderme.
Ceramidas	Ceramidas em lipossomas de leite (lacto-ceramidas)	
Extrato de Zea Mays Kernel	Extracto botânico do milho de Zea Mays	Reabastece a própria pele de ceramidas, e recupera

		barreira. Função antioxidante
DHEA	3-Beta-Hidroxi-5-androsten-17-ona	Protecção e regeneração
Pullulan	Açúcar natural (glucana) de fungo A. Pullulans	Estimula a síntese de colagénio
Ácido ferúlico	Compostos fenólicos, derivados de plantas	Antioxidante e Anti-inflamatória
Ácido hialurónico	Polissacarídeo derivado de peptona de soja e extracto de levedura	Hidratante, promove o crescimento das células da pele, anti -rugas
Genisteína	Composto de Isoflavonas, derivado de plantas (por exemplo, soja, tofu)	Antioxidante, protector
Ácido kójico dipalmitato	Forma derivada do produto natural, cogumelo japonês	Tónico, revigorante, Luminosidade e Branqueamento
Phyllanthus Emblica	Polifenóis e flavonóides do extracto da fruta	Antioxidante, Luminosidade, Branqueamento.
Coenzima Q10	Ubiquinona	Antioxidante, promove a síntese de colagénio e elastina; Promove o relaxamento cutâneo; Função hidratante; Protege do dano celular; Inibe enzimas que degradam o colagénio na pele; Aclaramento cutâneo e Confere elasticidade cutânea
Ectoína	Composto natural derivado de bactérias halofílicas	
TIMP2	Proteína, Produção por biotecnologia	
Ácido ascórbico (Vitamina C)	Derivado natural ou sintético	
Argirelina	O péptido (péptido hexa-acetil-3)	
Palmitato de retinol (Vitamina A)	Vitamina natural, produzida sinteticamente	Aclaramento cutâneo e Confere elasticidade cutânea
Pró-vitamina B5	Vitamina natural, produzida sinteticamente	

Moléculas antioxidantes:

Um das hipóteses mais estudadas acerca do envelhecimento cutâneo é o efeito do stress oxidativo. A oxidação pode danificar as proteínas do DNA e lípidos. Nos seres humanos, a oxidação pode desempenhar um papel relevante no aparecimento da aterosclerose, cancro, doença de Parkinson e Alzheimer. Inúmeros suplementos reivindicam ter propriedades antioxidantes. Os antioxidantes mais comumente utilizados são a vitamina A, beta-carotenos, vitamina C e vitamina E. (8)

Retinóides (Vitamina A):

Dentro da família dos retinóides, encontra-se a vitamina A, também conhecida por retinol. Possui diferentes análogos, tais como o retinol, palmitato de retinil (éster de retinol conjugado com ácido palmítico) e retinaldeído (forma activa da vitamina A). Estas substâncias têm determinadas propriedades como: estimular a síntese de colagénio, serem substâncias antioxidantes, são capazes de reduzir os efeitos provocados pela radiação UV, e prevenir deste modo as rugas, hiperpigmentação e perda de elasticidade cutânea são melhoradas. (6) (9)

O retinol é instável quando sujeito à radiação UV, dessa forma são utilizados os ésteres, nomeadamente o palmitato de retinol, que apresenta uma maior estabilidade em emulsões, não apresenta nem acção irritante nem queratolítica. Ao apresentar a capacidade de renovação celular, e normalizar a pele seca é utilizado na cosmética anti-envelhecimento.

Os cremes, com esta composição devem ser sempre aplicados à noite, devido ao risco de reacção com o sol, e iniciados em concentrações mais baixas.

Vitamina C

As formas mais usadas de vitamina C em cosmética são o ácido ascórbico, fosfato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo e glucósido de ascorbilo.

Esta vitamina apresenta actividade antioxidante e inibe o efeito da enzima tirosinase, permitindo que haja uma descoloração da pele. O ácido ascórbico é um cofactor essencial para as enzimas lisil-hidroxilase e prolil hidroxilase, que são necessárias na biossíntese de colagénio I e III. Em doses tópicas os ascorbato deve variar entre os 3% e 17%. A eficácia da vitamina C é maior quando em combinação com a vitamina E. (9)

Et-Vc,

O Et-Vc é uma nova geração de derivados de vitamina C (3-O- Etil ácido ascórbico, solúvel em água.

A vitamina C pura, é uma molécula muito instável e sensível a processos oxidativos que leva à descoloração e perda da eficácia da formulação final. Desta forma, foi desenvolvido um novo derivado, que se apresenta estável em formulação. (10)

Tem como propriedades fornecer um efeito branqueador, podendo ser também utilizado em cosmética anti-envelhecimento por promover a síntese de colagénio e proteger a pele contra a danificação do DNA.

Esta molécula, traz vantagens em comparação com outros derivados da vitamina C, uma vez que exhibe uma inibição forte da melanogénese, causando redução das manchas escuras, e possuindo elevada estabilidade na presença de água e luz.

A acrescentar a todas estas características, é também de salientar a sua capacidade de inibição das enzimas chave e hormonas envolvidas na melanogénese, nomeadamente a tirosinase, TRP1, TRP2 e hormona estimuladora da melanina (α -MSH), o que faz com que atenua o processo de pigmentação cutânea, que se acentua com o envelhecimento cutâneo. Foi realizado um estudo *in-vitro* para perceber a inibição funcional das enzimas geradoras de melanina, tirosinase e TRP2, resultante da aplicação do ET-VC, tendo sido para este efeito foi utilizado uma linha de células de melanoma. A α -MSH serviu de controlo positivo do ensaio. Juntamente com α -MSH, Et-Vc e outro derivado de vitamina C (AA2G), foram aplicados em células com a mesma concentração (1%), analisados posteriormente por Western-Blot, com o intuito de ver a evolução dos níveis de melanina associada à proteína. (10) Os resultados mostraram uma estimulação de α -MSH, e aumento dos níveis de proteína tirosina e TRP2. Contudo, com apenas 1% de Et-Vc, a enzima tirosinase e TRP2 diminuíram para 47,5% e 72,6% respectivamente, comparando com a mesma aplicação de AA2G. Deste modo Et-Vc, mostrou uma elevada eficácia na inibição das enzimas geradoras da melanina.

Em estudos *in vivo*, foi utilizado um modelo designado por Melanoderme (ex-vivo), que contém como tecido a epiderme humana preparada com uma cultura de queratinócitos e melanócitos. Este tecido foi incubado com 3% de Et-Vc num ensaio médio, para investigar o conteúdo de melanina. Os resultados mostraram que após 9 dias de incubação, o conteúdo em melanina diminuiu significativamente, para 28,6%, comparativamente com o tecido de controlo, o que indica uma excelente habilidade desta molécula para reduzir a pigmentação cutânea.

Relativamente à sua capacidade de conferir luminosidade cutânea, foi feito um estudo com 20 mulheres com idades entre os 25 e 40 anos com fototipo de pele II,

onde foi aplicado Et-Vc duas vezes ao dia, a uma concentração de 2%. Verificou-se que em áreas da face houve um aumento de luminosidade em 4%. (10)

Assim, mais, do que um agente branqueador, Et-Vc tem outras funções, como ser um agente anti-envelhecimento, através da capacidade de reduzir ferro ³⁺ que ajuda a promover a hidroxilação da prolina e assim aumentar a produção da hidroxiprolina, componente principal do colagénio, aumentando a formação deste.

Vitamina E:

Em cosmética, as formas mais usadas são o tocoferol, acetato de tocoferilo e outros ésteres (succinato, nicotinato, linoleato e fosfato). O tocoferol natural tem diversos isómeros que apresentam diferentes potencialidades, sendo o α -tocopherol o que apresenta melhor relação custo-eficiência. (11)

Esta vitamina, ao ser lipossolúvel tem a capacidade de prevenir problemas cutâneos que estejam relacionados com EROs, especialmente os derivados da exposição celular. A aplicação cutânea de vitamina E a 5% reduz as rugas à volta da região ocular e a inflamação após exposição celular pela inactivação das ERO. (11) (6)

O acetato de tocoferilo, apesar de apresentar menor eficácia do que o tocoferol livre, é usado de forma a evitar a instabilidade oxidativa deste.

Coenzima Q10

Conhecida por ubiquinona, este antioxidante lipossolúvel encontra-se na membrana mitocondrial interna de quase todas as células vivas, fazendo parte da cadeia transportadora de electrões responsável pela formação de ATP (adenosina trifosfato) importante para o fornecimento de energia celular. A Coenzima Q10, apresenta actividade antiapoptótica, mas a sua concentração tende a diminuir com a idade, por essa razão a importância da sua incorporação em cosmética. Este composto actua diminuindo a matriz das metaloproteinases, inibindo a peroxidação lipídica no plasma das células membranares. (12)

Idebenona

A idebenona lipossomada é um princípio activo novo, que cria novas perspectivas para o tratamento do envelhecimento cutâneo, com maior segurança e melhor tolerância para o utilizador. A idebenona acumula diversas funções tais como poder antioxidante, regenerador e despigmentante. A acção despigmentante resulta da incorporação em lipossomas, com o intuito de alcançar a camada basal da epiderme, onde a substância deverá actuar.

Quimicamente a idebenona lipossomada tem uma estrutura análoga à coenzima Q10 porém com tamanho 60 vezes menor o que a torna mais eficaz. A sua parte activa é similar à hidroquinona.

Esta comparação da lipossomada com aqueles princípios activos, coenzima Q10 e hidroquinona, foi realizada por se tratarem de produtos já com resultados consagrados: coenzima Q10 como antioxidante e hidroquinona como despigmentante.

Numerosos estudos têm demonstrando a eficácia destes princípios activos pelas suas propriedades anti-inflamatórias, fotoprotectoras e imunoestimuladoras.

A idebenona lipossomada ao actuar sobre a membrana plasmática celular e membrana interna mitocondrial, leva ao processo oxigenativo necessário à produção de energia celular, mantendo desta forma os níveis normais de ATP (adenosina trifosfato). A sua capacidade anti-radicalar minimiza os efeitos nefastos ao nível do DNA mitocondrial que vai ocorrendo com o passar dos anos, perpetuando a produção das mitocôndrias. (13)

A sua acção despigmentante verifica-se da seguinte forma: a tirosina é secretada pelo retículo endoplasmático rugoso, organelo que está presente no melanócito que armazena a tirosina, ao passo que outros compostos precursores da melanina ficam a cargo do complexo de Golgi presente também no melanócito, que liberta essas substâncias em forma de vesículas denominadas de melanossomas. Estes são transferidos dos melanócitos para os queratinócitos, através de projecções citoplasmáticas chamadas de dendritos.

Quimicamente a melanina é sintetizada pelos melanócitos a partir da tirosina que sofre oxidação, catalizada pela tirosinase, que tem acção sobre a 3,4diidroxifenilalanina (DOPA), resultando em dopaquinona que é precursora da melanina.

É necessário uma atenção acrescida perante associações com idebenona e outros antioxidantes nomeadamente vitamina C e E, num intervalo de pH abaixo de 3,5 e acima de 8, pois a activação dos lipossomas poderá ficar comprometida. (13)

Vitamina B3

A vitamina B3, também conhecida por nicotinamida ou niacinamida, é uma vitamina que apresenta solubilidade em água e uma fácil dissolução até uma concentração de 5%. Esta substância exhibe uma boa compatibilidade com outros activos; tolera uma vasta gama de pH (3,5 -7,5), ideal para aumentar o efeito hidratante dos cosméticos e pode ser incorporado em produtos cosméticos com

finalidade de despigmentação cutânea em produtos com o intuito de controlar as manchas ao nível da pele.

Este ingrediente melhora a hidratação da pele, reduz a perda de água transepidérmica, e relativamente à sua suavidade, elasticidade e hidratação da pele estão relacionadas com as propriedades de barreira da camada córnea. Sabe-se que vários lípidos, tais como ácidos gordos e ceramidas são cruciais para a integridade estrutural e funcional do estrato córneo. A função de barreira da pele pode ser avaliada por medições da perda de água transepidérmica.

Com o intuito de avaliar esta propriedade foi realizado um estudo que mostrou que a niacinamida a 2% reduz a perda de água transepidérmica em 24% em 4 semanas. Ao mesmo tempo, os ácidos gordos livres e ceramidas no estrato córneo foram incrementados em 67% e 34%, respectivamente. Além disso, a vitamina B3 tem-se mostrado eficaz no estímulo da produção de emolientes naturais que suavizam a pele e ajudam-na a mantê-la hidratada, bem como atrasando o seu envelhecimento mediante a sua capacidade de estimular a síntese de novos fibroblastos e colagénio.

Uma estratégia usada na prevenção do envelhecimento da pele é reduzir a degradação do colagénio, aumentando a sua produção pelos fibroblastos. Estudos *in vitro* mostraram que niacinamida estimula os novos fibroblastos em 20% e secreção de colagénio em 54%. Um grupo de 50 mulheres com idades entre 40 e 60 participou num estudo duplamente cego, controlado por placebo durante um período de 12 semanas. A aleatorização foi feita entre um creme hidratante que não continha niacinamida e um com uma concentração a 5%. Os resultados mostraram que a solução tópica de 5% produziu efeitos mais visíveis do que o creme sem qualquer niacinamida.

Um outro estudo mostrou que as células que foram expostas a vitamina B3 sofreram menores danos oxidativos e que esta molécula podia ser útil para aumentar a elasticidade cutânea, tendo assim sido incorporados em cosméticos contra o envelhecimento. (14)

A exposição prolongada à luz solar é uma das principais causas para hiperpigmentação. Os melanócitos nas camadas mais profundas da pele produzem melanossomas que contêm o pigmento melanina. Estes são então libertados para os queratinócitos que se movem para a superfície, mais precisamente para o estrato de córneo. Da realização de um ensaio científico em que foi usado o modelo de co-cultura de queratinócitos / melanócitos resultou a conclusão de que a niacinamida não tem capacidade de inibir a produção de melanina, mas mostrou a sua capacidade de inibição da transferência dos melanossomas para os queratinócitos circundantes até 68%.

Outro ensaio clínico confirmou a actividade de aclaramento da pele com a aplicação de um creme com 5% de niacinamida durante 8 semanas e os sinais de envelhecimento ao redor dos olhos e rosto foram significativamente reduzidos. (14)

Resveratrol

O resveratrol, um polifenol antioxidante do vinho tinto, tem sido objecto de um intenso interesse nos últimos anos devido a uma variedade de propriedades únicas no anti-envelhecimento.

Estes incluem benefícios:

- Cardiovasculares- através do aumento da produção de óxido nítrico;
- Regulação negativa de péptidos vasoactivos reduziu os níveis de oxidação de lipoproteínas de baixa densidade;
- Inibição da ciclo-oxigenase - possíveis benefícios para a doença de Alzheimer por quebra de beta-amilóide e efeito directo sobre os tecidos neuronais;
- Acções fitohormonais;
- Propriedades anticancerígenas -via modulação de transdução de sinal, o que se traduz em efeitos anti-iniciação, anti-promoção, e anti-progressão;
- Efeitos antimicrobianos e activação da sirtuina que se acredita estar envolvida no efeito de restrição calórica-longevidade.

Resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) é uma molécula encontrada em concentrações elevadas em muitos vinhos tintos e é membro de uma família de compostos conhecidos como polifenóis, que também incluem os flavonóides. Outras fontes de resveratrol incluem bagas coloridas e as partes não comestíveis da planta de amendoim. (15)

Esta molécula, possui dois isómeros: o isómero trans-resveratrol, sendo o isómero mais estável e biologicamente mais activo face ao cis-resveratrol. Esta molécula tem sido reportada por ser um forte inibidor do NADH e da peroxidação lipídica do 5' (ADP) -Fe e da peroxidação induzida pela radiação, sendo também, um eliminador eficiente dos radicais peróxidos de 2,2 ' -azobis- (2-amidinopropane)-dihydrochloride.

Foi feito um estudo da actividade do resveratrol em plaquetas, e determinou-se que o grupo hidroxilo do anel B mostrou ter um papel importante na inibição da produção das espécies reactivas de oxigénio, redução da peroxidação lipídica, e conferindo protecção contra o peróxido de nitrato e oxidação das proteínas.

Além destas características encontradas, foi detectado também uma excelente propriedade na sua sequestração de radicais livres, num modelo empregador de radiação gama e lipossomas sujeito a uma radiação para-hidroxilo mais eficaz.

O resveratrol tem uma eficiência de 95% na prevenção da peroxidação lipídica comparativamente com a vitamina E e C, que têm uma eficácia de 65% e 35% respectivamente.

Silimarina

A silimarina, obtida da planta do cardo de leite, foi encontrada por compartilhar de algumas propriedades do resveratrol, incluindo uma acção anti-apoptótica depois de sujeita a radiação UV, modulação de transdução e activação da sirtuina. (15)

A administração tópica e sistémica da silimarina mostrou atenuar a lesão tecidual induzida por queimaduras em ratos e também tem sido avaliada para quimiopreservação do cancro da próstata e da pele.

Prevenção do envelhecimento:

O resveratrol demonstrou atuar ao nível do mecanismo de sinalização celular relacionados com o fotoenvelhecimento induzido pela radiação UV, incluindo as enzimas MAP quinases, factor nuclear Kappa B (NF- κ B) e as metaloproteinases de matriz. (15)

A aplicação tópica do resveratrol num modelo com murganhos sem pelos SKH-1 antes da radiação UV-B, mostrou uma significativa inibição da proliferação celular, expressão do mRNA e fosforilação

Esta molécula, mostrou ser capaz de reduzir os níveis de espécies reactivas de oxigénio em queratinócitos HaCaT expostos à radiação UVA numa forma dependente da dose, e a microscopia electrónica confirmou que as alterações ultra-estruturais poderiam ser evitadas.

Acção mimética entre o Resveratrol e a sirtuina

A restrição calórica promove a longevidade através da activação de enzimas como a histona deacetilase conhecida como sirtuina, fenómeno documentado através de várias espécies de animais, desde organismos simples a vertebrados.

Acredita-se, ser baseado na resposta à sobrevivência nutricional ou ao stress ambiental com alteração ao nível do metabolismo mitocondrial, com o metabolismo mitocondrial alterado, aumento da sensibilidade à insulina, níveis reduzidos de fator-1 de crescimento semelhante à insulina, aumento do AMP-proteína quinase activada, e outros efeitos a jusante. (15)

Os polifenóis do vinho, são os únicos miméticos da sirtuina conhecidos até então que têm a capacidade de replicar o efeito da restrição calórica por up-regulation da em ratos suplementados com resveratrol. Os efeitos adversos com uma dieta com

elevado teor em calorias são revertidos nos ratos com o uso de resveratrol. Em humanos, os efeitos ainda não foram reportados, embora à data pelo menos duas empresas de biotecnologia estejam a desenvolver formulações de resveratrol para uso em diabetes e doenças degenerativas. (15)

Tiron:

Esta molécula tem como composição química 4,5- Dihydroxy-1-3-benzenedisulfonicacid disodium salt, e apresenta uma elevada capacidade antioxidante, proporcionando protecção à pele contra a radiação UV, radiação essa que provoca alterações enzimáticas, levando a um processo oxidativo com produção de ERO's.

Após vários estudos foi estabelecido que os antioxidantes mais potentes foram aqueles em que o alvo incidia apenas na mitocôndria. Dessa forma, verificou-se que a molécula resveratrol, ao não conseguir ter a capacidade de actuar especificamente nesse alvo (mitocôndria), mas sim em toda a célula, via reduzida a sua capacidade antioxidante em relação ao Tiron (16)

Noutro estudo, com o objectivo de se poder comparar as diferentes capacidades antioxidantes das moléculas tiron, resveratrol e curcumina, um certo número de células foi tratado com os referidos antioxidantes, os quais formam expostos a doses fisiológicas de radiação UVA. Os DNA das células, foram copiados usando a enzima polimerase, principal interveniente da reacção de polimerização do DNA, com o propósito de aceder ao DNA inteiro que foi danificado. Verificou-se que os resveratrol, conferiu uma protecção de 22%, tanto para a radiação UVA como para o stress oxidativo, ao passo que a curcumina revelou protecção de 16% contra o stress oxidativo e 8% contra o UVA. Ficou, deste modo, comprovado que o Tiron foi a molécula que conferiu uma maior protecção contra a radiação UVA (16).

Péptidos:

Os péptidos têm uma tendência crescente de inclusão nos cuidados para o anti-envelhecimento da pele, pois têm a capacidade de estimular a produção de colagénio e elastina, conferindo elasticidade à pele. (17)

Consoante o tipo de péptidos, várias qualidades terapêuticas podem estar envolvidas, incluindo a gestão de síndromes metabólicos crónicos. Especificamente, estes podem prevenir; controlar ou reduzir o colesterol, controlar os níveis de flutuações, processos inflamatórios, infecciosos e oxidativos.

A via tradicional de encontrar estas moléculas (estudos experimentais) pode ser um método dispendioso e prolongado, uma vez que estes métodos podem

demorar entre 5 a 7 anos. Utilizando a nova tecnologia de biologia computacional é possível reduzir 2,7% dos custos e o diminuir o tempo de estudo para os 2 anos. Consequentemente, mais ingredientes cosméticos serão passíveis de ser introduzidos.

Recentemente, foi realizada uma pesquisa que teve como objectivo determinar a combinação de péptidos altamente eficazes no tratamento de patologias cutâneas, como o eczema. Foi efectuado um estudo com o Verisol, que é efetivo na síntese dérmica e na redução de rugas. Este efeito é demonstrado por um aumento significativo na síntese de colagénio e elastina, resultando numa redução estatisticamente significativa das rugas ao fim de 4 semanas, que se torna ainda mais pronunciado após 8 semanas.

Um ensaio duplamente cego aleatorizado, com um grupo de placebo e de controlo, com 114 mulheres com idades entre os 45 e 65 anos, serviu como teste de comprovação do efeito do Verisol. Neste estudo foi feita uma suplementação com 2,5 g de Verisol uma vez ao dia em cada grupo. Foi retirado a um subgrupo uma biopsia com pro-colagénio I, elastina e fibrilina no início do tratamento e depois ao fim de 8 semanas do tratamento. Após as 4 semanas de tratamento, o grupo de controlo demonstrou uma redução significativa do volume das rugas à volta dos olhos, numa média de 7,2%. O efeito foi pronunciado ao fim de 8 semanas (20,1%). (18)

Péptidos biomédicos:

Com o avanço dos fornecedores de substâncias activas, as empresas estão ultimamente mais capazes de poder actuar ao nível dos receptores, usando os péptidos biomédicos que actuam ao nível da epiderme, processo que é vital na produção de colagénio.

O local do receptor da célula é como uma fechadura complexa. Os investigadores estão a focar-se em conseguir desenhar a chave-mestra, de forma a ser eficaz a ligação ao sítio do receptor; a chave sintética tem de ter a combinação perfeita para o receptor em questão. Os péptidos têm capacidade de se ligar a receptores específicos à superfície das células, com o intuito de transmitir sinais intracelulares. Um número de activos estão a ser introduzidos em cosmética de forma a serem mais efectivos. (17)

O primeiro, é o Unipex, que foi desenvolvido pela combinação de aminoácidos derivados da transformação de factores de crescimento, resultando num péptido que é encapsulado num lipossoma. B-White, foi o nome comercial que foi concebido à formulação com este ingrediente, que visa o aclaramento e brilho da pele. Este tem

capacidade de se ligar aos receptores TGF- β das células dos melanócitos de forma a inibir as principais enzimas envolvidas na pigmentação da pele. (17)

Ougon Liquid B, é um ingrediente que foi desenvolvido para ser utilizado na cosmética anti-envelhecimento. O seu modo de acção deve-se ao facto de este ter capacidade de inibir a activação do receptor Aryl hidrocarboneto (AhR), que induz a expressão das enzimas envolvidas no metabolismo dos xenobióticos. Este ao ser capaz de inibir o sinal do citocromo CYP-Ahr previne o stress oxidativo, e como tal o envelhecimento devido à presença de espécies radicalares.

BIO's é um tetrapeptido utilizado com a finalidade de inibir a libertação de CGRP, uma citosina pró-inflamatória. Como resultado a pele tratada com esta molécula fica com um maior grau de tolerância a factores externos, providenciando uma acção calmante, atrasando o processo de envelhecimento. (19)

Alfa Hidroxiácidos (AHA)

Já há alguns anos que têm vindo a ser utilizados na cosmética AHA como o ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido pirúvico, ácido málico e ácido mandélico. Estas substâncias são capazes de promover a renovação celular da epiderme, podendo, no entanto, causar irritações na pele, nomeadamente em tipos de peles sensíveis. Ao terem uma acção promotora do turn-over celular haverá uma menor visibilidade das manchas à superfície da pele, conseguindo-se uma correcção de hiperpigmentações cutâneas. Observa-se também que a síntese de glucosaminoglicanos e a produção de colagénio estão aumentadas, sendo que o colagénio, é devido ao aumento da proliferação dos fibroblastos. (11)

Há inúmeros antioxidantes que são utilizados topicamente, nomeadamente: ácido lipólico, vitamina C, Vitamina E, incluindo o tocoferol a, b, g e d, acetato de α tocoferil, vitamina B3, N-acetilglucosamina, ubiquinona, Coenzima Q10. Estas substâncias reduzem os efeitos dos radicais livres, inibem a degradação do colagénio, estimulam a síntese de colagénio tipo I e II e podem causar fotossensibilidade portanto também devem ser utilizados preferencialmente durante a noite.

Factores de crescimento:

Os factores de crescimento são moléculas biologicamente activas que regulam directa e externamente o ciclo celular. Estas proteínas actuam ao nível da membrana celular, provocando uma cascata bioquímica que tem como alvo o núcleo da célula, promovendo a transcrição genética. Diversas células epidérmicas e epiteliais produzem essas moléculas, tais como os macrófagos, fibroblastos e queratinócitos,

que para além de produzirem os factores também são activadas por eles, actuando assim de forma autócrina ou parácrina. (1)

Geralmente, os factores de crescimento controlam a divisão celular, através da intervenção na fase G1 do ciclo celular e activando a transcrição dos genes que codificam as ciclinas e CDK'S (dependente das ciclinas quinases), principais moléculas intracelulares que controlam este processo.

Regulam, não só a expressão das ciclinas e CDK'S, como controlam a síntese e degradação dos factores de transcrição, sendo o principal factor E2F que regula a transcrição do DNA, capacitando a célula para iniciar a fase S de reprodução celular.

Factores de crescimento no envelhecimento cutâneo: Bases Biomoleculares

Alguns dos mecanismos bioquímicos do fotoenvelhecimento são semelhantes aos mecanismos de cicatrização. A instalação de uma ferida e a exposição à radiação UV, levam à formação de ERO's que promovem o aumento da fosforilação oxidativa, activando a via de sinalização MAP quinase.

Este mecanismo activa factores de transcrição tais como o NF-kB e AP-1, nos quais geram a cascata bioquímica que leva ao depósito de elastina irregular na MEC (matriz extracelular), além de promover a redução da síntese e degradação do colagénio. (1)

A similaridade entre os dois eventos ocorre até à fase da proliferação celular, pois a lesão cutânea causada pela radiação não consegue avançar para o estágio de remodelação ou completá-lo. Na fase de proliferação, a migração e activação dos fibroblastos são intensificadas e a MEC começa a ser substituída por novo colagénio, elastina e glucosaminoglicanos.

Entretanto a nova estrutura dérmica encontra-se desorganizada relativamente às novas fibras proteicas e baixa resistência comprometendo desta forma a visibilidade estética da pele. Uma vez alcançado o estágio de reparação, esta estrutura é substituída por fibras estruturadas e organizadas, promovendo força e resistência à derme. Esta etapa seria, portanto, a chave para reverter os efeitos visíveis do envelhecimento.

Assim como a cicatrização, para uma recuperação aperfeiçoada da pele na sua forma íntegra, é necessário um equilíbrio entre o processo inflamatório e a participação dos factores de crescimento, citocinas, como o TGF- β . TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-10. (1)

Supõem-se que a aplicação tópica dos factores de crescimento facilita a promoção deste equilíbrio e consequentemente, promoveria a interacção destes com as células responsáveis pela produção de MEC.

É de notar, que os factores de crescimento são moléculas proteicas de alto peso molecular, motivo pelo qual se torna questionável a sua penetração em quantidades suficientes na derme capazes de promover efeitos farmacológicos. (1)

Pensa-se que estas moléculas exercem efeito sobre a matriz dérmica através da penetração no folículo piloso e glândulas sudoríparas ou do comprometimento da pele (presença de feridas), e após a penetração na pele existe uma interacção com as células da epiderme de forma a produzir a sinalização de citocinas nas quais promovem efeitos sob as células mais profundas da pele: os fibroblastos.

Tabela 3 Factores de crescimento e seus efeitos na cosmética Anti-Envelhecimento

Factores de crescimento	Primeiras células alvo	Efeitos Anti-Envelhecimento
EGF	Queratinócitos e fibroblastos	- Reduz e previne as rugas pela activação de novas células da pele; - Desenvolve a uniformidade do tom de pele e elimina cicatrizes e manchas da pele, recuperando a aparência jovial.
FGFa	Fibroblastos	- Melhora a elasticidade da pele e induz a síntese de colagénio e elastina.
FGFb	Fibroblastos	-Reduz previne as rugas pela activação de novas células da pele; -Repara cicatrizes e escoriações rejuvenescendo a pele.
IGF-1	Fibroblastos	-Melhora a aparência de rugas e linhas de expressão;

		-Aumenta a produção de colagénio e elastina e reduz manchas avermelhadas.
TF(β 3)	Fibroblastos	-Induz a proliferação, crescimento e diferenciação celular. -Acção sobre o colagénio e elastina.

Protectores solares

O fotoenvelhecimento da pele ocorre pela exposição à radiação ultravioleta, podendo vir acompanhadas por flacidez muscular e cutânea. Estes riscos podem ser atenuados com a utilização de protectores solares que têm incorporado filtros solares com capacidade de protecção contra as radiações ultravioleta UVA e UVB, juntamente com a utilização de chapéus, óculos com indicação de protecção, e exposição solar em horários adequados. Está já comprovado que o uso de filtros solares reverte e atenua os efeitos do fotoenvelhecimento. (21)

A radiação solar alcança a Terra sob a forma de ondas, o espectro da radiação ultravioleta subdivide-se em três bandas de comprimento de onda, denominadas de UVA, UVB e UVC. A primeira banda, corresponde aos comprimentos de onda (315nm a 400nm), apesar de ser menos eficiente na produção de eritema, e subsequentemente melanogénese, é responsável por ser indutora de processos oxidativos. Ao ser absorvida, reage com o oxigénio molecular, produzindo espécies reactivas, que são capazes de induzir reacções inflamatórias na pele e danos ao nível do DNA. Como efeitos cutâneos similares aos causados pela radiação UVB, não ocorrem, uniformemente ao longo da radiação UVA. Esta radiação é subdividida em UVA-1 (340nm a 400nm) e UVA2 (315 nm a 349 nm), sendo esta última mais eritematogénica.

Esta radiação é mais eficiente na produção de danos directos no DNA, fotoimunossupressão, eritema, espessamento do estrato de córneo e melanogénese.

A intensidade da radiação e o comprimento de onda da luz solar dependem de factores tais como a altitude, latitude, estação do ano, condições atmosféricas e horário de exposição. As radiações mais lesivas ocorrem sobretudo entre as 10 a 11 horas da manhã e as 16/ 17 horas da tarde; a sombra é uma das condições preferidas, pois as variáveis acima referidas não são fixas.

Dentro do espectro solar, a radiação ultravioleta B (UVB) é responsável pela maioria dos efeitos carcinogénicos cutâneos, sendo a sua intensidade verificada no período das 10 às 16 horas, período esse em que as preocupações devem ser máximas. Esta radiação é a responsável pelo fotoenvelhecimento cutâneo e parece estar envolvida no melanoma maligno da pele. Uma das diferenças importantes entre a radiação UVA e UVB, é que a intensidade da UVA é a mesma durante todo o ano, e também não muda com as estações do ano. (21)

As radiações UVA promovem o bronzamento directo, e são responsáveis pelo fotoenvelhecimento cutâneo, produção de radicais livres e melanogénese. Já o bronzamento indirecto é induzido pelas radiações UVB, que são responsáveis pela eritematogénese, queimaduras solares e carcinoma. Filtradas pela camada de ozono, as radiações UVC, só atingem a Terra nas zonas aonde existe interrupção desta camada protectora, os mais conhecidos “buracos de ozono”. Estas radiações são tóxicas, cancerígenas, provocam alterações ao nível da queratinização e telangiectasias e epiteloma.

A penetração das radiações na pele ocorre de maneira irregular. Além disso, os factores individuais, raciais, regionais e anatómicos influenciam na sua penetração. A espessura da camada córnea, também é um factor determinante na protecção, e explica porque é que as palmas das mãos e plantas dos pés são menos sensíveis à radiação solar. A pele ao ter na sua constituição um pigmento natural denominado de melanina, decisiva no mecanismo de absorção solar. A melanina, conforme a sua quantidade e distribuição actua como filtro óptico, pois tem a capacidade de captar a energia e estabilizar os radicais livres originados pela radiação.

O primeiro filtro solar, foi comercializado nos Estados Unidos em 1928. Mas foi a partir de 1978 que a FDA (Food and Drug Administration) classificou os filtros solares e permitiu a propaganda publicitária tal como actualmente é feita. Filtros solares são preparações de uso externo ou tópico que atenuam a radiação ultravioleta (UV), antes que esta penetre na pele. Este mecanismo pode ser por absorção ou por reflexão ou por ambos os mecanismos. (21)

Os produtos que reflectem a radiação UVB e, em menor grau a radiação UVA, por meio de filme de partículas metálicas inertes, são usualmente constituídos à base de óxido de zinco ou dióxido de titânio, em veículo apropriado (preparações reflectantes).

Os filtros absorventes actuam principalmente sobre UVB em produtos químicos específicos e reemitem a radiação sob a forma de quantidade insignificante de calor.

Os dois mecanismos pelos quais a radiação ultravioleta pode danificar o DNA são a excitação directa das moléculas, predominante na região do UVB, e a geração de

espécies altamente reactivas de oxigénio, predominante na região do UVA. Os danos oxidativos possivelmente são mediados pela melanina. Células previamente irradiadas com dose baixa de UVA e posteriormente com alta dose apresentam duas vezes mais danos oxidativos do que aquelas sem a pré-irradiação.

Os fotoprotectores são agentes com acção física ou química que atenuam o efeito da radiação ultravioleta (UV) por mecanismos de absorção, dispersão ou reflexão da radiação. A qualidade de um fotoprotector depende de seu factor de protecção solar (FPS) e de suas propriedades físico-químicas (formação de uma película ideal sobre a pele, estabilidade, baixa hidrossolubilidade e hipoalergenicidade).

Os filtros solares são preparações para uso tópico com finalidade de redução dos efeitos adversos provocados pela radiação ultravioleta, e podem ser divididos em químicos e físicos. A associação de ambos potencializa o efeito protector da pele.

Os bloqueadores químicos absorvem a radiação solar, tornando-a menos energética. Têm estrutura química não saturada, são capazes de absorver as radiações ultravioletas (UV) e para serem efectivos devem absorver radiações entre 290 a 400 nm (UVA ou UVB). Este fenómeno ocorre devido ao deslocamento da ressonância. A pele emite a radiação na forma de calor. Exemplos são: PABA (ácido para-aminobenzoico), cinamatos, benzofenos, salicilatos e antitralinatos. (21)

Os bloqueadores físicos reflectem a radiação solar. São substâncias opacas que reflectem e dispersam a energia da luz, formam barreira física às radiações UVA/UVB, infravermelho (IV) e às radiações visíveis. Os exemplos são: dióxido de titânio, óxido de zinco, óxido de magnésio, caulim e óxido de ferro.

Despigmentantes

A hiperpigmentação é a mudança de intensidade de cor da pele tonalidade mais escura, que é devido a um aumento da quantidade de melanina na epiderme, na derme, ou ambos. Esta mudança pode ser devida a dois processos fisiopatológicos: melanocitose (aumento do número de melanócitos) e melanose (aumento da quantidade de melanina).

Os agentes de aclareamento da pele funcionam melhor quando a melanose ou melanocitose está confinada à epiderme. O agente despigmentante mais eficaz para este tipo de situações é a hidroquinona, mas a sua segurança é questionável, e a sua inclusão em produtos cosméticos não é permitida, conduzindo à utilização de agentes alternativos, como retinóides, mequinol, ácido azelaico, arbutin, ácido kójico, aleosina, extracto de alcaçuz, ácido ascórbico, proteínas de soja, e N-acetil-glucosamina. (22)

Tratamentos invasivos

Peeling

O peeling químico consiste na aplicação de substâncias químicas na pele capazes de provocar reacções que vão desde uma leve descamação até necrose da derme, com remoção da pele em diferentes graus. Isso significa que haverá descamação e renovação cutânea. São usados com o intuito de atenuar rugas, corrigir alterações de pigmentação e atenuar imperfeições. Os peelings químicos classificam-se com base na profundidade que atingem a pele. (20)

Os AHA têm sido utilizados para aclarar o melasma, lentigos solares e hiperpigmentação pós-inflamatória. O ácido glicólico é obtido a partir de cana-de-açúcar e é utilizado como um ingrediente em produtos que conferem brilho à pele, em baixas concentrações, este pode também ser utilizado como agente de descamação em concentrações de 30-70% de forma a aumentar a eficácia de outros agentes de aclaramento, tais como a hidroquinona, por remoção das camadas mais superficiais do estrato córneo, aumentando, assim, a sua penetração.

Torna-se necessária a repetição dos peelings a cada 2- 3 semanas, de forma a alcançar os objectivos esperados

Outros agentes químicos que podem ser utilizados para este efeito são: ácido tricloroacético a 50% (TCA) e o ácido salicílico, que em 20 a 30% é utilizado para afecções pigmentares, incluindo melasma em tipos de pele com fototipo mais elevado. (23)

Microdermabrasão

A microdermabrasão consiste na abrasão da superfície cutânea com cristais de hidróxido de alumínio ou cloreto de sódio. O trauma induzido com posterior reparação estimula os fibroblastos na produção de colagénio, funcionando como anti-envelhecimento. Tem como risco as infecções, hemorragias e hiperpigmentação. (20)

Laser/IPL

O laser funciona como uma radiação electromagnética, os lasers ablativos, vaporizam e destroem por fototermólise, a epiderme e a derme superficial. Apesar de actuarem a este nível a lesão térmica que causam induz a remodelação do colagénio e neoformação de fibras elásticas e de colagénio.

Existem dois tipos de sistemas ablativos de lasers, o laser de CO₂ em modo pulsado com sistema de scanner e o laser.

A remoção da epiderme é uma das consequências da pele quando sujeita a este tipo de laser sendo o período de cicatrização entre os 8 e 15 dias, correndo o risco de ficar com cicatrizes inestéticas, hipopigmentação e hiperpigmentação (20)

Toxina botulínica

Esta toxina, é uma substância produzida por uma bactéria conhecida por *Clostridium Botulinum*. Quando injectada no músculo pretendido liga-se às terminações nervosas pré-sinápticas e bloqueia a libertação do neurotransmissor acetilcolina.

Isto resulta na inibição irreversível da neurotransmissão na junção neuromuscular dos músculos injectados, causando paralisia destes músculos. Este efeito causa a redução das rugas com início no 2 a 3 dias após o tratamento. O efeito da toxina botulínica é reversível o que significa que ao fim de aproximadamente 6 meses as rugas reaparecem. (24)

Novas tendências usadas em cosmética anti-envelhecimento em Portugal

Lipossomas usados na Cosmética anti-envelhecimento

Os laboratórios Sesderma, foram os pioneiros no lançamento de produtos com alfa e betahidroxiácidos (como o Aeglicolic e Salises), produtos que hoje em dia, após nova reformulação e enriquecimento de princípios activos, continuam na vanguarda da dermatologia. (25)

Este laboratório, apostou na nanotecnologia, sendo os lipossomas o meio de transporte das substâncias activas. Os lipossomas por serem nanoestruturas formadas por fosfolípidos que se encaixam entre si em bicamadas para dar lugar a vesículas esféricas.

Apresentam como benefício:

- São epitelizantes- reparam o estrato de córneo danificado, melhorando a função barreira da pele;
- Ter um efeito anti-inflamatório- diminui o edema;
- Ter um efeito bactericida, seborregulador e branqueador;
- Ter capacidade de melhorar e retardar a secura e a descamação cutânea.

Assim, trata-se de uma boa opção para a cosmética anti-envelhecimento. (26)

Relativamente aos produtos cosméticos comercializados em Portugal em cosmética anti-envelhecimento há várias classes de substâncias activas

nomeadamente os antioxidantes, como o C-VIT, este é um cosmético, que tem como activos: Ascorbil, glucósido, extracto de amoreira, ácido hialurónico, pantenol, pigmentos luminosos.

A vitamina C, que ao ser uma molécula hidrossolúvel, não se consegue armazenar no corpo sendo eliminada através da urina. Desempenha uma função importante na protecção dos órgãos vitais pois é uma substância antioxidante, de modo que qualquer carência vitamínica é notada primeiramente na pele (órgão menos vital), o que explica a sua utilização tópica.

O mecanismo de acção da vitamina C, tem em conta três factores a saber:

- Função de despigmentação – unifica o tom da pele e aporta luminosidade;
- Síntese de colagénio;
- Tem acção antioxidante - protege a pele contra radicais livres impedindo o dano celular.

A vitamina C interfere na pigmentação da pele, inibindo a enzima fundamental na protecção da melanina, Tirosinase. Esta enzima, tem um papel muito importante na melanogénese, uma vez que catalisa a conversão da tirosina em Dopa e a conversão desta em Dopaquinina.

A deficiência do ácido ascórbico (AA), produz importantes alterações no tecido conjuntivo, uma vez que a vitamina C é essencial para a síntese de colagénio. Esta é importante para o processo de transformação da prolina em hidroxiprolina e da lisina em hidroxilisina (constituintes essenciais do colagénio). Consequentemente a vitamina C confere estabilidade à matriz extracelular.

A sua acção antioxidante, protege do dano que os radicais livres causam nas células. As radiações UV produzem quebra dos níveis de ácido ascórbico na pele, tudo isto vem demonstrar que a luz UV, depois de esgotar toda a vitamina C presente na pele provoca um aumento nos radicais livres. (9)

Os laboratórios Sesderma, usam três tipos de vitamina C, dependendo do benefício que se pretende obter. A vitamina C pura, Ascorbil glucósido, um derivado da vitamina C e Ascorbil glucósido lipossomado. Estes produtos pertencem a um público alvo jovem.

A linha Acglicolic, é utilizada na linha de anti-envelhecimento, tendo como acção renovadora, antioxidante, hidratante e regenerante, a tudo isto soma-se o efeito dos lipossomas que deixam que a molécula chegue às camadas mais profundas da pele. (26)

O ácido glicólico ou hidroxiacético é o alfa-hidroxiácido de cadeia molecular mais pequena, o que permite uma penetração mais rápida na pele e em camadas

mais profundas. Apresenta-se de uma forma incolor, sem perfume, e sólida cristalina higroscópica que é altamente solúvel na água e noutros solventes relacionados.

Pode-se a extrair da cana do açúcar, uva, beterraba, alcachofra e ananás. Mas também pode se produzir sinteticamente mediante a criação do ácido cloracético com hidróxido de sódio. O ácido glicólico consoante a concentração tem diferentes efeitos na pele.

Tabela 4 Concentrações do ácido glicólico e os respectivos efeitos na pele

Concentração (%)	Efeitos na pele
0-2	Hidratação
4-8	Aumento moderado na mudança celular; Aumento significativo de glucosaminoglicanos.
8-10	Aumento da mudança celular; Aumento nos depósitos de colagénio.
10-15	Aumento nos depósitos de colagénio; Fibras elásticas mais espessas e menos fragmentadas.
20	Aumento nos depósitos de colagénio; Fibras elásticas mais espessas e menos fragmentadas; Padrão de melanina mais uniforme.

O ácido glicólico neutraliza-se com bases débeis tais como hidróxido de amónio. O hidróxido de sódio ou de potássio são bases excessivamente fortes e podem neutralizar totalmente o ácido. (25)

Ao preparar uma formulação com ácido glicólico convém que o pH seja igual ao pKa do ácido. Isto quer dizer que há igual quantidade de ácido e de sal. Deste modo, consegue-se uma actividade adequada e uma boa tolerância.

Em doses baixas possui um efeito filmogénico, as células separam-se entre si, permitindo a passagem de alvos entre elas, enquanto que em doses altas consegue-se um efeito exfoliante. Os efeitos tardios são a estimulação dos fibroblastos e a síntese de glucosaminoglicanos, colagénio e fibras elásticas. (25)

Outros benefícios da sua aplicação é o facto de poder ser utilizado por pessoas com pele oleosa e /ou com tendência acneica, pois evita a obstrução do folículo pilo sebáceo permitindo a livre secreção de sebo; tem também capacidade de normalizar a

espessura do estrato de córneo e o processo de renovação celular (efeito peeling); melhora a penetração de activos através do canal folicular, e prepara a pele para a recepção dos activos.

Para peles com problemas de pigmentação, tem capacidade de unificar o tom de pele, diminuir a coesão dos corneócitos e a fixar a melanina ajudando a que esta se elimine rapidamente. Normaliza a espessura do estrato de córneo, produz um efeito adelgaçante, elimina as células mortas e as impurezas e melhora a penetração dos activos despigmentantes na pele

Esta molécula tem um potente efeito antioxidante. Devido ao processo de exfoliação pelo ácido glicólico, o estrato de córneo perde muitos lípidos e vitaminas. Por esta razão incorporam-se nas formulações da linha de acglicolic, ceramidas que ajudam a restaurar o manto lipídico, vitamina C e E, e ainda um novo potente antioxidante: ergotioneína.

Ascorbil glicósido, é a união entre a glicose e a vitamina C, esta junção aporta inúmeros benefícios entre eles: maior estabilidade frente à oxidação, maior estabilidade frente à temperatura, maior estabilidade frente à luz e à ampla gama de pHs e maior solubilidade.

A linha de acglicolic da sesderma apresenta máxima protecção antioxidante, devido à presença de vitamina C e E mais Ergotioneína lipossomadas. A estimulação e regeneração da pele é conseguida devido à presença de células mãe (*Ernygium Maritimum*) e a hidratação cutânea pela acção do ácido hialurónico, óleo de jojoba e ceramidas. (25)

Apresenta ainda uma excelente tolerabilidade, (graças à formulação de activos com propriedades calmantes) às propriedades dos lipossomas conseguindo diminuir possíveis irritações. (25)

Para a flacidez foi desenvolvido o produto Daeses, para homens e mulheres a partir dos 45-50 anos (inclusive idades inferiores) aplicável consoante as causas do envelhecimento: envelhecimento cronológico, envelhecimento prematuro causado pela exposição excessiva ao sol-fotoenvelhecimento, intervenções cirúrgicas. Dietas de emagrecimento e gravidez.

As causas que podem estar associadas à flacidez são a degradação da matriz dérmica (fibras de colagénio e elastina: diminuem, (enredam-se e desorganizam-se); perda da tonicidade muscular (diminuição dos níveis de acetilcolina, neurotransmissor responsável por enviar sinais de nervo a nervo, levando à contracção muscular como resposta); diminuição da coesão derme-epiderme (na hipoderme atrofiam-se os tecidos conjuntivos (diminuem as células gordas). (25)

As DAESES, o principal activo, é dimetilaminoetanol (DMAE). Trata-se de um nutriente natural que faz parte do nosso próprio organismo (o cérebro humano segrega-o em pequenas quantidades) e ainda está presente em grandes quantidades na natureza (especialmente em peixes como o salmão, anchova ou sardinhas). Este é responsável por aumentar a síntese e a libertação da acetilcolina, actuando nos três níveis do aparecimento da flacidez e manifesta-se a nível da epiderme, derme e a nível muscular. Relativamente à epiderme, tem um efeito lifting imediato (alongamento), na derme; é capaz de estimular o colagénio mais a elastina e a nível muscular, estimula a contracção muscular, para evitar a perda da tonicidade. Esta substância é capaz de estimular a síntese de colagénio de tal forma que consegue regenerar a matriz dérmica ao estimular a neocolagenese, aumentando a produção de novas fibras de colagénio e inibe e reverte o cross-linking proteico (reticulação, dobras e perda de elasticidade das fibras de colagénio). (25)

O DMAE estimula a síntese de fosfatidilcolina, sendo desta forma capaz de estabilizar as membranas celulares ao estimular a síntese de fosfatidilcolina (componente principal das membranas celulares) repara os danos causados pelos radicais livres em membranas celulares.

Uma das causas do envelhecimento precoce é devido à excessiva exposição à radiação UV.

Ao nível da epiderme, tem como características o aparecimento de manchas escuras e queimaduras solares (principalmente devido à radiação UVB), o aumento da espessura do estrato de córneo, diminuição da imunidade celular, o aumento dos melasmas, a diminuição da fixação das células na união dermo-epidérmica e as alterações do DNA celular no estrato de córneo.

A nível da derme, os fibroblastos alteram-se e vão sendo cada vez mais escassos, o colagénio e a elastina modificam-se, e o ácido hialurónico rarifica-se e produz desidratação.

A nível celular, o aparecimento de espécies reactivas de oxigénio (EROs) à uma maior agressão a nível celular.

Uma das principais lesões com base mutagénica do DNA, são causadas pelos EROs, oxidando a guanina a 8-oxoguanina; esta mudança na base nitrogenada, altera a cadeia de DNA e produz mudanças na replicação do DNA e transcrição do mesmo. Por isso uma simples queimadura solar é capaz de produzir, cem mil modificações mutagénicas nas bases do DNA (Dímeros de pirimidina). Estes representam-se por duas bases de timina, numa mesma banda de DNA unidas covalentemente, tendo a capacidade de interferir na replicação e posteriormente na replicação do DNA.

A fotoprotecção é um dos mecanismos fulcrais na reparação do DNA; para esse feito existem no mercado formulações tópicas lipossomadas à base de enzimas reparadoras do DNA (T4N5) que reduzem com eficácia o número de queratoses actínicas em indivíduos com foto-dano moderado-grave após tratamento de 48 semanas.

Dentro das substâncias activas com essas propriedades encontra-se as fotoliasas, endonucleases, exonucleases, cloreto de zinco e teprenona. (25)

As fotoliasas, são enzimas extraídas do plâncton (*Anacistys Nidulans*). É uma enzima foto-reactiva, que tem a capacidade de usar a energia para eliminar os dímeros de pirimidina e deixar o DNA no seu estado normal. O mecanismo de acção baseia-se na capacidade desta enzima se unir ao anel do ciclobutano formado após 2 bases pirimídicas. O co-factor MTFH absorve a luz visível (360-500nm) que transfere a energia FADH, e encarrega-se de eliminar o dímero e deixar o DNA intacto.

As endonucleases, provenientes do extracto de *Micrococcus lise* estimulam o reconhecimento e a eliminação do dano causado na pele pelos efeitos da exposição solar, actuando por clivagem, não requerendo luz para a sua activação. O mecanismo de acção, dá-se pela sua capacidade de causar uma ruptura na cadeia próxima ao dímero, e de seguida proceder com a síntese da cadeia com as bases correctas que se inserem pelo emparelhamento conseguindo assim a reparação completa do DNA.

Relativamente às exonucleases, mais precisamente às extraídas do extracto da *Arabidopsis thaliana*, elas têm a capacidade de estimular o reconhecimento e a eliminação do dano causado no DNA pela presença dos radicais livres, uma vez que consegue introduzir uma ruptura na dupla cadeia, especificamente no resíduo 8-oxo-guanina, começando assim a clivagem da cadeia de DNA. A exonuclease corta as ligações e posteriormente dá-se a substituição das bases danificadas pela enzima polimerase.

O cloreto de zinco, ao ter a capacidade de se unir às cadeias de DNA, consegue proceder à sua estabilização, constitui a chave para activar o gene p53 na reparação do dano, induzindo a morte celular, e prevenindo o aumento de tumores malignos.

A teprenona, tem como função a estabilização dos telómeros, de forma a aumentar a vida celular. Deste modo consegue reequilibrar as funções celulares, tendo um papel importante contra o envelhecimento e o stress celular pela sua capacidade de estabilização dos telómeros, uma vez que participa também na manutenção da divisão celular do DNA. (25)

A cosmética noutros países

No deserto, do sul de África, existe uma planta de seu nome, *Myrothamnus flabelifólia*, que tem uma única estratégia de adaptação, apesar do seu ambiente extremo: tem a capacidade de sobreviver longos períodos de tempo a uma temperatura bastante elevada, e em apenas poucas horas de chuva passa de um estado de completa desidratação a um estado esverdeado. É conhecida por ser a planta da ressurreição, devido à sua estabilização física (como a morfologia da folha e a composição da parede celular entre outras) e a sua adaptação metabólica. Como exemplo, a perda de água aumenta a produção de constituintes protectores como o ácido galhoil quínico.

Esta planta ao ser utilizada na pele tem a capacidade de protecção desta contra a desidratação, preservando o ácido linoleico lipídico mais importante da pele contra a oxidação.(27)

Com o uso regular tem a capacidade de regenerar e fortalecer do stress a que a pele é sujeita diariamente, aumentando a capacidade de regeneração celular e o fortalecimento cutâneo.

Os derivados do ácido quitínico, são as substâncias cosmetologicamente activas. Tem a capacidade de protecção da matriz lipídica extracelular da oxidação, protege a membrana da célula da desidratação.

O extracto de oliveira com Oleuropein, activa o proteossoma, (sistema natural de reciclagem das células da pele) que vai perdendo as suas capacidades com o passar do tempo. (28) Foi demonstrado em estudos *in-vitro* a activação do proteossoma, que melhora a resistência ao stress oxidativo, diminui o envelhecimento cutâneo, e melhora o estado de desidratação da pele, rugosidade, e a renovação celular.

Nutricosméticos:

Durante décadas, as empresas de cosméticos fabricaram cremes faciais e outros cosméticos que ofereciam esperança à população de forma a retardar o processo de envelhecimento. Actualmente, um número cada vez maior de marcas de produtos de beleza está a inovar formulações orais que não tenham quaisquer efeitos farmacológicos, de forma a não serem considerados medicamentos, mas sim suplementos alimentares. (29)

Os especialistas no mercado referem-se a essa nova categoria de produtos para a pele como *nutricosméticos*. Esses produtos incluem formulações sólidas e líquidas elaboradas com substâncias activas como por exemplo a biotina, niacina,

ácidos gordos (nomeadamente os ômega-3 e 6), a romã, o chá verde, entre outros, que prometem melhorar a aparência da pele, do cabelo e das unhas, ou simplesmente ter a função de emagrecimento, umas das preocupações básicas tanto para mulheres como para homens.

Os suplementos alimentares com funções de cosméticos, também denominados de “*nutricosméticos*” têm, assim, como objectivo melhorar o estado das condições da pele, preparar a pele para exposição solar ou promover o emagrecimento. O seu propósito não é substituir os produtos cosméticos tópicos, cuja aplicação *in situ* propicia um efeito imediato e insubstituível, mas sim, favorecer um contexto global condizente com a melhoria da saúde cutânea.

Para hidratar, nutrir a pele e reduzir o envelhecimento cutâneo, os lípidos e os antioxidantes formam uma excelente combinação. Os ácidos gordos insaturados são constituintes da barreira cutânea e estão envolvidos na formação e manutenção das membranas celulares. Entre eles, o ômega 3 e 6 são ácidos gordos essenciais, não sintetizados pelo organismo, como tal devem ser providos através da dieta.

A presença de radicais livres, que são provenientes de processos oxidativos a nível celular, são um dos principais responsáveis pelo avançar do envelhecimento. De forma a reverter esta situação vários laboratórios investigaram as melhores combinações de moléculas com propriedades no anti-envelhecimento de forma a criar uma formulação ideal.

O Innéov Renutrition Lissage, fabricado pelos Laboratórios Innéov, combate a secura cutânea. Além de ômega 3 e 6, extraídos de óleos de peixes e de caroços de cassis (*Ribesnigrum*), e da vitamina E, o Inneov Renutrition Lissage conta com a presença de Lacto-Lycopene™, um ingrediente activo patentado pela L’Oréal, que estimula a renovação celular e promove a assimilação e a difusão dos lípidios através da epiderme. Estes ingredientes activos são combinados com vitamina C que, para além da sua actividade antioxidante, contribui na síntese dos lípidos da camada córnea melhorando o perfil lipídico da barreira cutânea. Um estudo clínico revelou a efectividade do produto após três meses: a taxa de lípidios epidérmica aumentou em 32% (teste duplo cego contra placebo em 80 mulheres de 55 a 80 anos); a pele fica mais lisa e menos escamosa, suavizada.

Os Laboratórios Lierac, da francesa Ales Groupe, desenvolveram as *Capsules Hydratation SP* (cápsulas hidratantes SP) que contêm o Complexe Oléo-Réparateur, uma combinação de ácidos gordos oriundos de óleos vegetais (caroços de cassis, de uva, de avelã e de oliva). A adição de vitamina E (antioxidante) assegura uma dupla protecção: da pele frente às agressões e dos AGE (ácidos gordos essenciais) frente

aos riscos de oxidação. A sua eficácia foi comprovada por testes clínicos: pele hidratada (24 horas), redensificada, luminosa, macia e suave.

O programa Dior anti-ageing global combina um creme tópico *Multiperfection Capture Totale* com um produto oral para agir sobre todos os componentes do envelhecimento cutâneo, internamente e externamente. A fórmula exclusiva do suplemento dietético usa três tipos de ingredientes para reequilibrar os mecanismos cutâneos, nomeadamente:

- *Bio-nacre* de cálcio, um estruturante celular, derivado da ostra perlífera, rico em cálcio. O cálcio visa os tecidos e faneras ;

- Antioxidantes (vitaminas C e E), selénio e polifenóis de chá verde. Os outros constituintes são um complexo de oligoelementos (Cu, Mn, Zn) destinados a melhorar a síntese de colagénio. (29)

A francesa Oenobiol oferece o Oenobiol Dermo-Apaisant, um complemento alimentar para peles sensíveis e reactivas. Baseado numa pesquisa, observou-se que mais de 60% das mulheres tem uma pele chamada de reactiva, uma pele para a qual o mínimo contacto com a água, os cosméticos, ou simplesmente o ar externo, é uma verdadeira agressão. De acordo com as pesquisas feitas por este centro, a pele seca e reactiva é uma pele deficiente em ácidos gordos essenciais (Ómega-3, em particular) e em ALA (ácido alfa-linoléico), e sofre de um excesso de Omega-6. O Oenobiol Dermo- Apaisant é baseado num estudo clínico demonstrando a eficácia dos Omega-3 de cadeias curtas em peles sensíveis e reactivas. (29)

A mesma Oenobiol ainda tem, na sua gama de produtos nutricosméticos o Oenobiol Anti-Age Q19 e Oenobiol Lifting. O Oenobiol Lifting contém bioretinol, actilicopeno, luteína, selénio e ómega-3. Tem a capacidade de estimulação do colagénio, diminuindo as rugas existentes, alisa os traços e contribui para a hidratar a pele. O seu uso é recomendado em mulheres a partir dos 40 anos. O Oenobiol Anti-Rides Q10 tem na sua formulação bioretinol, luteína, Co-Q10, selénio e Omega-3. Reestrutura a derme, redensifica a pele, diminui as rugas e contribui para hidratar a pele. É recomendado para mulheres a partir de 30 anos. (29)

Conclusão:

Esta dissertação visa o estudo de novas tendências em cosmética anti-envelhecimento.

Como todos os órgãos, a pele sofre alterações características com o avançar dos anos, estando sujeita a inúmeras agressões externas que podem ser minimizadas com a utilização de protectores solares, que visam a minimização dos efeitos nefastos que a radiação ultravioleta, UVA e UVB podem causar tanto ao nível da pele bem como ao nível do DNA. Os protectores solares são os cosméticos de primeira linha no combate ao envelhecimento cutâneo.

Inserido no contexto de um aumento da esperança média de vida populacional, observa-se uma maior preocupação com a estética, e uma maior exigência dos consumidores na compra dos seus cosméticos de eleição.

Face a esta procura insistente, as empresas de dermocosmética tiveram de procurar novos princípios cosmetologicamente activos, ou mecanismos de transportes desses mesmos ingredientes, para que estes consigam actuar em zonas da pele mais profundas, que até então não tinham sido tão bem abordadas.

As técnicas que são utilizadas envolvem a nanotecnologia como técnica mais recente de veiculação de substâncias cosmetologicamente activas, sendo que os sistemas nanoestruturados mais utilizados nesta área podem ser classificados em nanocápsulas, nanoesferas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões, microemulsões, lipossomas e niossomas. (4)

Novos activos têm sido abordados para incorporação em cosméticos para o envelhecimento cutâneo, nomeadamente os: inibidores da glicação de proteína.

Os inibidores da glicação das proteínas, como a piridoxamina, aminoguanidona e o ácido acetilsalicílico, mostraram ser moléculas fundamentais na inibição deste processo metabólico, processo esse que é responsável pela deterioração das proteínas, nomeadamente o colagénio, ficando desta forma comprometida a elasticidade cutânea. Com o intuito de contornar esta situação, foi descoberto que estas moléculas tinham a capacidade de retardar todo este processo metabólico, podendo ser incorporadas em cosméticos de forma a combater o envelhecimento cutâneo. Juntamente com estas moléculas, uma associação de substâncias antioxidantes, mostrou melhorias nos resultados observados, pois os produtos finais deste processo, são espécies oxidativas altamente nefastas, e a melhor alternativa são os antioxidantes pois, conseguem actuar desta via de acção.

O resveratrol, outro ingrediente activo, que é um polifenól derivado das uvas, mostrou ter uma eficiência de 95% na prevenção da peroxidação lipídica

comparativamente com outros antioxidantes, tais como a vitamina C e E. (15), mas menor poder antioxidante comparativamente com a molécula tiron, que apresentou um grau de protecção de 100% contra a radiação UV, em relação aos 22% observados para o resveratrol. O grande contratempo, é que ainda levará alguns anos, até os investigadores conseguirem obter um cosmético ou suplemento alimentar com o Tiron, pois os testes em humanos ainda não estão a ser realizados.

A ibedenona, trata-se de um derivado da coenzima Q10 que apresenta uma acção antioxidante por conseguir manter os níveis normais de ATP, evitando a formação dos radicais livres, e uma acção despigmentante por conseguir actuar ao nível da enzima tirosinase, enzima fundamental para o processo de coloração da pele. É de salientar que esta molécula lipossomada juntamente com outros antioxidantes não deve ser utilizada em pH inferiores a 3,5 e superiores a 8, pois ocorre a inactivação dos lipossomas.

Relativamente aos péptidos biomédicos estes têm a vantagem de conseguir actuar ao nível da derme, num processo que é vital para a redução de colagénio. Estas substâncias são em regra importantes na ciência biomédica, pois estes têm a capacidade de se ligar a receptores específicos à superfície das células, minimizando os efeitos laterais. Dentro deste grupo, encontram-se inseridos a formulação Unipex, para conferir brilho e aclaramento cutâneo e o Ougon Liquid B, que consegue prevenir o stress oxidativo por inibição do citocromo AhR (1)

Neste momento, aliados aos cosméticos têm sido associados produtos diatéuticos (nutricosméticos), que têm como proposta melhorar o estado das condições da pele, preparar a pele para exposição solar e no anti-envelhecimento. O seu objectivo não é substituir os produtos cosméticos tópicos, cuja aplicação *in situ* propicia um efeito imediato e insubstituível, mas sim, favorecer um contexto global condizente com a melhoria da saúde cutânea. Vários laboratórios cosméticos têm apostado nesta área tal como em cosmética anti-envelhecimento..

Assim, os conhecimentos já adquiridos e a tecnologia a evoluir rapidamente serão certamente as ferramentas essenciais para a descoberta de novas alternativas cosméticas, que terão, cada vez mais, a capacidade de responder às expectativas dos consumidores.

Bibliografia

1. **Vieira, Amanda, Medeiro, Leandro e Palácio, Sarah.** Factores de Crescimento: Uma nova abordagem cosmeceutica para o cuidado antienvelhecimento. 11 de 04 de 2011, p. 10.
2. *Molecular Mechanism of Cutaneous Aging: Connective Tissue Alterations in the Dermis.* **Uitto, Jouni e Bernstein, Eric F.** 1998, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceeding, p. 44.
3. *The Role of Cellular Senescence in Skin Aging.* **Campisi, Judith.** Califórnia : The Society for Investigate Dermatology, 1998, p. 5.
4. *Nanotecnologias.* **Daudt, Renata M., Emanuelli, Juliana e Guerreiro, Irene C. Kulkamp.** 2013, A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos, p. 30.
5. *Collagen glycation and skin aging.* **Daniel Schemid, Reto Muggli and Fred Zulli.** s.l. : Mibelle AG Cosmetics, p. 6.
6. **Lobo, Inês.** Curso de Dermofarmácia . *Envelhecimento Cutâneo.* Lisboa : Escola de Pós graduação em Saúde e Gestão, 2013.
7. **RM, Trueb e DA, Glaser.** Anti-aging products and cosmeceuticals. [Online] 2005. [Citação: 15 de 06 de 2014.] <http://www.specialchem4cosmetics.com>.
8. **Kaur IP, Kapila e Agrawal.** *Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing.* 2007. pp. 271-278. Vol. 6.
9. *Common Cosmeceutical.* **L, Bisset D.** s.l. : Clin Dermatol, Vol. 27, pp. 435-445.
10. **Europe, Cosmetics Design.** New Generation Vitamin C derivative. *Cosmetic design europe.* [Online] 2014 de 02 de 14. [Citação: 2014 de 03 de 10.] <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/smartlead/view/882709/4/Et-VC-The-New-Generation-Multi-functional-Vitamin-C-Derivative>.
11. *COSMECEUTICALS FOR THE SKIN: AN OVERVIEW.* **SINGHAL MUKUL, KHANNA SURABHI,NASA ATUL3.** 2011, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Vol. 4, p. 6.
12. Coenzyme Q10 in Cosmetics . [Online] [Citação: 12 de 05 de 2014.] <http://www.makingcosmetics.com/articles/34-coenzyme-q10-in-cosmetics.pdf>. Making Cosmetics.
13. **Rossetto, Rogério.** Matérias em destaque. [Online] 3 de 9 de 2006. [Citação: 12 de 7 de 2014.] http://www.revistapersonalite.com.br/48_ibedenona_lipo.php.
14. **Borseth, Kolbjorn.** Vitamina B3 - A versatile and exciting new active ingredient. Setembro de 2012, p. 6.

15. *Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new.* **Richard A Baxter, MD.** 2008, Journal of Cosmetic Dermatology, p. 6.
16. *Cosmetic Design Europe.* [Online] [Citação: 18 de 02 de 2014.] <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/Hot-Topics/Anti-Ageing/Researchers-identify-anti-ageing-anti-oxidant-Tiron>.
17. **Yeomans, Michelle.** Cosmetic Design Europe. *Bioactive to treat ageing from within.* [Online] William Reed Business Media, 23 de 01 de 2014. [Citação: 12 de 02 de 2014.] <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/Formulation-Science/Bioactive-peptide-to-treat-ageing-from-within>.
18. Cosmetic-design-europe. *design-europe.* [Online] [Citação: 19 de 02 de 2014.] <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/Formulation-Science/Bioactive-peptide-to-treat-ageing-from-within>.
19. Cosmetic-design-europe. *design-europe.* [Online] [Citação: 18 de 02 de 2014.] http://www.cosmeticsdesign.com/Formulation-Science/Nuritas-founder-develops-method-to-create-skin-care-peptides/?utm_source=newsletter_daily&utm_medium=email&utm_campaign=Newsletter%2BDaily&c=kIOKHkWUVfc3ZXp7oo8EWd%2B9dSHAdA%2Bz.
20. *Envelhecimento cutâneo.* **Lobo, Inês.** 2013, Curso de Dermofarmácia, p. 83.
21. *A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e da cancro da pele.* **Maria Helena Castro Tofetti, Vanessa Oliveira.** 2006, Vol. 6.
22. **ZD, Draelos.** Skin lightening preparation and hidroquinone controversy. 2007, Vol. 5.
23. *Cosmeceutical for the skin.* **Singhal Mukul, Khanna Surabhi, Nasa Atul.** 2011, Asin Journal of pharmaceutical and clinical, Vol. 4, p. 6.
24. Botulinum toxin in clinical dermatology;. [autor do livro] Taylor e Francis. 1º. Philadelphia : s.n., 2006.
25. *Formação em Cosmética Anti-Envelhecimento.* **Sesderma.** Cosméticos que incorporam princípios activos através de lipossomas, Lisboa : s.n., 2014.
26. *Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas.* **Silva, J.A. e Apolinário, Souza, M.S.R., Damasceno, B.P.G.L., Medeiros, A.C.D.** 2010, Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, p. 8.
27. Cosmetics Design Europe. *Membrane Stabilisation For Fast Skin Regeneration: Lessons From Ressurrection Plants.* [Online] William Reed Business Media, 9 de 04 de 2014. [Citação: 06 de 05 de 2014.] <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/smartlead/view/907541/4/Membrane-Stabilisation-For-Fast-Skin-Regeneration-Lessons-From-Ressurrection-Plants>.
28. Cosmetics Design Europe. *PROTEOLEA® rejuvenates by 6 years in 4 weeks.* [Online] William Reed Business Media, 16 de 01 de 2012. [Citação: 10 de 03 de 2014.]

<http://www.cosmeticsdesign-europe.com/smartlead/view/603549/4/PROTEOLEA-R-rejuvenates-by-6-years-in-4-weeks>.

29. **Cosmoprof North America**. Nutrir a pele de dentro para fora. *Nutricosméticos*. [Online] 2007. [Citação: 15 de 06 de 2014.] www.cosmoprofnorthamerica.com.

30. Cosmetics Design Europe. *Under the Skin Technology-Based Visual Analysis*. [Online] 05 de 03 de 2014. [Citação: 15 de 03 de 2014.] <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/smartlead/view/886415/4>.