

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

Utilização de peptídeos em formulações de uso tópico

Stefanie Ramos Gonçalves

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

Orientadora: Prof.^a Dr.^a M. Valéria Robles Velasco

São Paulo
2021

“A beleza de qualquer espécie, em seu desenvolvimento supremo, invariavelmente provoca na alma sensitiva as lágrimas.”

(Edgar Allan Poe)

SUMÁRIO

	Pg
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1.0 INTRODUÇÃO	3
2.0 OBJETIVOS	10
3.0 MATERIAIS E MÉTODOS	10
4.0 RESULTADOS	11
5.0 DISCUSSÃO	22
6.0 CONCLUSÃO	26
7.0 REFERÊNCIAS	27

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Arg	Arginina
Asp	Ácido Aspártico
CPP	<i>Cell Penetrating Peptide</i> (Peptídeos de Penetração Celular)
Cu	Cobre
EB	Estrato basal
EC	Estrato córneo
EG	Estrato granuloso
EL	Estrato lúcido
EP	Estrato papilar
ER	Estrato reticular
ES	Estrato espinhoso
FD&C Act	Federal Food Drug and Cosmetic Act
FDA	Food and Drugs Administration
Fe	Ferro
Gln	Glutamina
Glu	Glutamato
Gly	Glicina
HAS-1	Ácido Hialurônico 1
His	Histidina
Ile	Isoleucina
Lys	Lisina
ME	Microemulsão
MEC	Matriz Extra-Celular
Met	Metionina
MMP	Metaloproteinase
Mn	Manganês
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
Phe	Fenilalanina
Pro	Prolina
Ser	Serina
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor activating protein repressor
SOP	Soy oligopeptide (Oligopeptídeo de Soja)
TGF-β	Fator de crescimento transformante beta <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (Inibidores Teciduais de Metaloproteinases)</i>
TIMP	
Tyr	Tirosina
UE	União Européia
Val	Valina

GONCALVES, S.R. **Utilização de peptídeos em formulações de uso tópico**. 2021.33 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Cosmetologia é um dos ramos mais lucrativos da farmácia, ganhando cada vez mais potência com o passar dos anos, juntamente com a crescente preocupação estética da sociedade no geral. Com isso em mente, não é surpresa que esta seja uma área que está em constante processo de reinvenção, com poucos produtos consolidados no mercado e, em contrapartida aos medicamentos, as marcas de cosméticos podem ser facilmente trocadas, fato que torna o trabalho das empresas do ramo ainda mais desafiador. Este é um trabalho de revisão da literatura científica, com intuito de explorar uma das promissoras vertentes dentro da área cosmética: uso de peptídeo em formulações para uso tópico. Os peptídeos são moléculas extremamente pequenas, compostas de aminoácidos, muitos dos quais estão naturalmente presentes no corpo humano, o que torna o seu uso ainda mais promissor. **OBJETIVO:** identificar oportunidades a serem exploradas pela indústria cosmética, utilizando produtos com peptídeos em sua composição. **MATERIAIS E MÉTODOS:** artigos científicos, publicações em revistas especializadas em cosmetologia e dados estatísticos referentes ao mercado dos cosméticos. **RESULTADOS:** Os peptídeos analisados através dos artigos publicados no período foram divididos em *quatro categorias: peptídeos de sinalização, peptídeos carreadores, inibidores de neurotransmissores e inibidores de enzimas*. Cada categoria possui mecanismo de ação específico o que garante ampla gama de possibilidades de aplicação para os compostos a base de peptídeos. Foram analisados artigos de caráter descritivo, assim como comparativo, nos quais os autores buscavam explorar os peptídeos como terapia cosmética alternativa aos tratamentos convencionais, à exemplo do uso da toxina botulínica. **CONCLUSÃO:** conclui-se que os peptídeos se tornaram uma opção extremamente viável na prevenção dos sinais clássicos do envelhecimento, como o aparecimento de rugas e linhas finas. As suas características como boa estabilidade e baixa toxicidade, além de um processo de produção com bom custo-benefício fazem com que essas moléculas ganhem destaque na indústria, através do claro interesse das grandes companhias em explorá-la.

Palavras-chave: peptídeos, cosméticos, dermocosméticos, sinalizadores

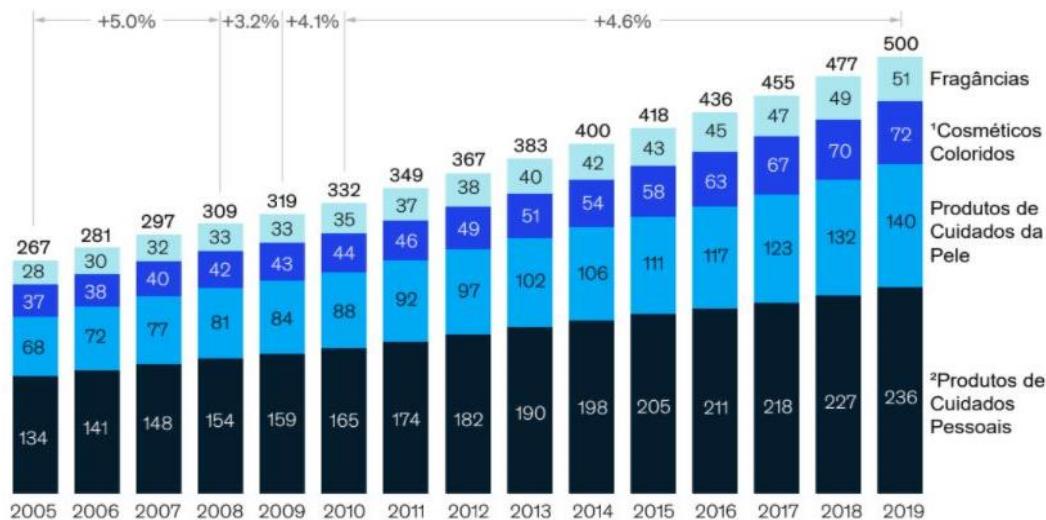
1. INTRODUÇÃO

1.1. Indústria Cosmética: Aspectos Gerais

A indústria cosmética é uma das mais rentáveis do mundo, alcançando a impressionante marca de 500 bilhões de dólares em vendas em 2019, com aumento de 4,6% em relação ao começo da década (**Figura 1**). Mesmo com o advento da pandemia do COVID-19 em 2020 atingindo fortemente o mercado global, os produtos do setor de cuidados da pele seguiram financeiramente relevantes, ele não sendo observado no segmento das maquiagens (MCKINSEY & COMPANY, 2020).

Através da análise feita pela revista Forbes, foram publicados os dados coletados em 2019 pelo provedor de inteligência de mercado Euromonitor Internacional, o qual classificou o Brasil como o 4º país dentro do setor, movimentando aproximadamente 30 bilhões de dólares e 9,4% do mercado global, depois dos Estados Unidos, China e Japão, que faturaram em 2018: 89,5; 62 e 37,5 bilhões de dólares, respectivamente.

Figura 1 - Vendas do Varejo da Indústria da Beleza (em bilhões de dólares).



Observações: Figuras podem não somar perfeitamente, devido a arredondamentos.

¹Inclui: maquiagens e esmaltes

²Inclui: banho, cuidados de cabelo, depilação masculina, cuidados bucais, produtos de banho, produtos solares para adultos, desodorantes e depilação.

Fonte: Euromonitor (Adaptado da publicação “How COVID-19 is changing the world of beauty” de McKinsey e Company, 2020)

Com esse cenário bilionário não surpreende que os conglomerados do setor invistam quantias robustas na área de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), com o intuito

de diversificar constantemente o seu portfólio e se estabelecer na corrida pelo favoritismo do consumidor. Em 2018, a norte-americana Procter & Gamble investiu 1,9 bilhões de dólares em P&D (2,9% da sua receita total de 65,3 bilhões de dólares). A francesa L'Óreal, apesar de ter menor receita que a companhia americana, com 31,2 bilhões de dólares, investiu 3,4% deste valor em P&D, ou seja, 1,1 bilhões de dólares (STRATEGY, 2018)

O setor cosmético é de grande porte e competitivo, está em constante renovação e, ao contrário dos produtos farmacêuticos, os produtos cosméticos precisam se fazer necessários aos consumidores, sendo imprescindível criar a oportunidade de venda, visto que sua compra é voluntária. Ademais, é fundamental desenvolver novos meios de consolidar o produto no mercado, através de campanhas de marketing estratégicas, que ofereçam destaque ao seu diferencial e que o consumidor não apenas compre um produto, mas o conceito da marca.

1.2. Pele: Estrutura e Composição

A pele é o maior órgão do corpo humano e tem como funções principais a proteção mecânica os órgãos internos e controle da homeostase, processo que ocorre com o auxílio dos seus anexos, garantindo trocas efetivas com o ambiente. É constituída por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme, sendo esta responsável por conectar a pele aos órgãos (**Figura 2**). As características da pele não são uniformes em todos os locais do corpo, podendo ser observadas diferenças na sua espessura a depender do local analisado. Este fato é de suma importância para o desenvolvimento de produtos cosméticos, uma vez que essa espessura está diretamente relacionada à dificuldade do produto em agir além da sua camada superficial (GRAAFF, 2001).

Neste trabalho será adotada a divisão definida por Baumann (2009), uma vez que alguns autores divergem quanto à caracterização da hipoderme como parte da pele. A epiderme, camada mais superficial da pele e primeira barreira de proteção contra o meio ambiente, está dividida em 5 sub-camadas:

- *Estrato basal (EB)*: formado por uma camada celular, que está em contato direto com a derme. É composto por queratinócitos e melanócitos, além das células de Langherans e Merkel (células do sistema imune e táteis, respectivamente), que irão se

diferenciar e migrar para camadas acima. No EB há intensa atividade mitótica sendo, portanto, alvo de muito interesse para de produtos com objetivo de estimular renovação celular.

- *Estrato espinhoso (ES)*: formado por múltiplas camadas celulares e composto por queratinócitos diferenciados. Diferente do estrato basal, não apresenta atividade mitótica intensa;
- *Estrato granuloso (EG)*: caracterizado por ser multicamadas, formado por querato-hialina, queratinócitos precursores da filagrina -responsável pela resistência da queratina-. Juntamente com ES, é responsável pela síntese dos queratinócitos responsáveis pela permeação seletiva da epiderme, impedindo a perda de água para o ambiente;
- *Estrato lúcido (EL)*: não está presente em toda a extensão da pele e não apresenta, histologicamente, os núcleos, organelas e membranas celulares;
- *Estrato córneo (EC)*: composto por aproximadamente 30 camadas, está em contato direto com o meio ambiente. Apresenta queratinócitos altamente diferenciados e proteicos, a fim de garantir a estrutura e proteção da pele.

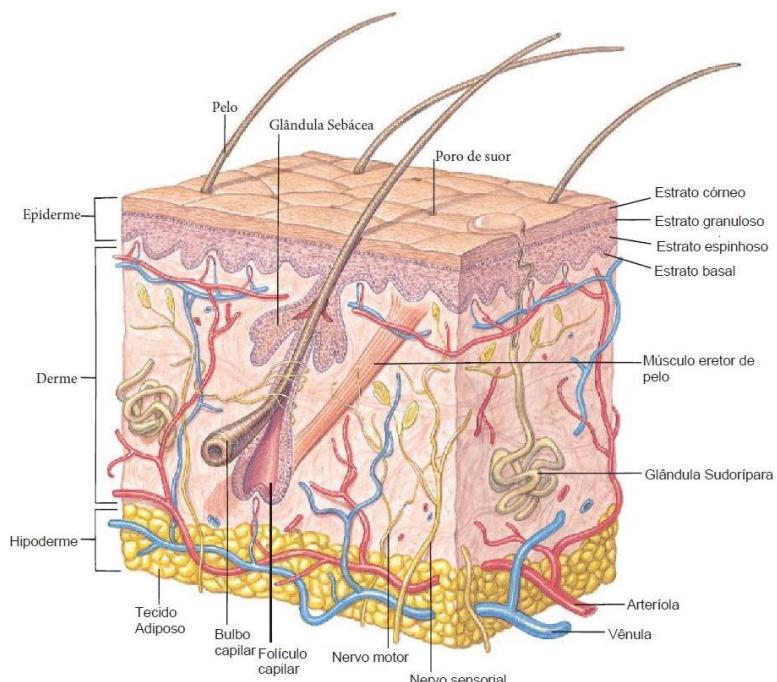


Figura 2 - Camadas da Pele

Fonte: Adaptado de “Human Anatomy” de Kent M Van de Graaff

A derme é a camada intermediária da pele, responsável pela espessura e aspecto. É composta por tecido conjuntivo vascularizado, possibilitando o transporte de nutrientes para o EB e, assim, garantir a atividade mitótica. Apresenta, também, substâncias como colágeno, elastinas, glicoproteínas e substâncias intersticiais. Assim como a epiderme, a derme é dividida em subcamadas:

- *Estrato papilar (EP)*: camada em contato com a epiderme, composta por terminações nervosas, vasos linfáticos e sanguíneos;
- *Estrato Reticular (ER)*: composto por fibras grossas, possibilitando a sustentação mecânica da pele.

A hipoderme é a camada mais interna da pele, formada por tecido conjuntivo vascularizado e caracterizada, principalmente, pela presença dos adipócitos e tecidos fibrosos. É a camada responsável pela “modelagem” do corpo humano, atuando como reserva energética, proteção mecânica e térmica.

Conhecer as diferentes camadas da pele e as suas respectivas composições é um dos primeiros passos para analisar a viabilidade do uso de um componente ativo na formulação, visto que fatores como características físico-químicas das células e tecidos presentes no local de aplicação, irão influenciar diretamente no sucesso ou fracasso de tal produto.

1.3. *Dermocosméticos: Definições e Aspectos Regulatórios*

Dado o caráter efêmero e o fato de ser fortemente orientado pelas necessidades do consumidor, o mercado dos cosméticos encontra-se, de tempos em tempos, explorando novas tendências. Nas últimas décadas, houve o crescimento dos produtos autodenominados *dermocosméticos* (do inglês “*cosmeceuticals*”, composto pelas palavras *cosmetic* e *pharmaceutical* - *cosmético* e *farmacêutico*, respectivamente) (ZHANG e FALLA, 2009)

O termo foi designado pelo Dr. Albert Klingman, na década de 1980, que pavimentou o caminho para a definição atual da categoria como “*preparações tópicas comercializadas como cosméticos, com performances com características que sugerem ação farmacêutica, porém sem necessariamente ação biológica*” (CHOI e BERSON, 2006). Apesar de, à primeira vista, parecer uma união benéfica, essa definição é, na

verdade, bastante ambígua, acarretando problemas na classificação regulatória desses produtos.

A seguir, serão apresentados os posicionamentos regulatórios dos Estados Unidos, Comissão Europeia, Japão e Brasil, para que seja possível a comparação do entendimento local com países de alta vigilância regulatória.

1.3.1. *Estados Unidos e União Europeia*

A FDA (*Food and Drugs Administration*, órgão regulatório dos Estados Unidos), não reconhece a existência do termo *cosmeceutical*. Conforme o Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act) define, os produtos serão classificados de acordo com a sua intenção de uso, sendo os cosméticos classificados como:

artigos para serem esfregados, distribuídos, polvilhados, pulverizados, introduzidos ou aplicados ao corpo humano (ou em partes específicas) com objetivo de limpeza, embelezamento, promoção de atratividade ou alteração da aparência, devendo ser garantida a sua segurança
(FD&C Act, 1938)

Já os medicamentos são definidos como produtos utilizados com a intenção de *diagnosticar, mitigar, tratar ou prevenir doenças* e devem ser apresentados dados que demonstrem a segurança e eficácia do produto. Há, no entanto, a possibilidade de um produto ser classificado, ao mesmo tempo, como cosmético e medicamento. Isso irá ocorrer se ele tiver duas ou mais intenções de uso e estas se enquadarem em duas categorias diferentes, à exemplo dos xampus anticaspa e desodorantes com função antitranspirante. O produto em questão deverá cumprir com os requerimentos de legislação de ambas as categorias (FDA, 2020).

De modo similar, a Comissão Europeia, órgão que representa os países dentro da UE, não reconhece a existência dessa categoria, categorizando os produtos em medicamentos ou cosméticos, de acordo com as suas alegações e composição.

1.3.2. Japão

Em contrapartida dos países ocidentais citados anteriormente, a legislação do Japão prevê a classificação dos cosméticos em duas subcategorias: produtos cosméticos, definidos como *artigos de ação leve no corpo humano, com intenção de serem aplicados através do ato de esfregar, borrifando ou outros métodos, com objetivo de limpar, embelezar, aumentar a atratividade, alterar a aparência ou manter a pele ou cabelo em boas condições* (CHEMLINKED, 2016). A categoria engloba perfumes, maquiagens, hidratantes corporais, produtos para cabelos, entre outros e não é necessária a aprovação prévia para venda.

A segunda categoria é denominada *quasi-drugs* e que, ao contrário dos produtos cosméticos, necessita da comprovação de eficácia, segurança e qualidade para que seja possível sua aprovação, sendo definidos como *artigos com propósito de prevenção de náusea e outros desconfortos, irritação, dor (...)*. São considerados *quasi-drugs* cosméticos medicados, ou seja, aqueles formulados com ativos que tratam condições específicas (e.g. remoção de rugas, produtos para pele oleosa e antiacne). Para evitar a confusão do consumidor, a legislação japonesa estabelece quais alegações podem -e as que não podem- ser utilizadas em cada categoria, de acordo com a sua classificação e o ativo utilizado no produto. No Brasil *quasi-drugs* seriam considerados cosméticos Grau de Risco 2.

1.3.3. Brasil

A legislação brasileira, similar à norte-americana e europeia, não reconhece o termo ou produtos classificados como dermocosmético ou cosmeceutico, define os cosméticos como *produtos de uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como (...) creme de beleza, creme para as mãos, máscaras faciais (...)* (BRASIL, 1976) e os medicamentos como são definidos como *produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico* (BRASIL, 1973).

Há, no entanto, a subdivisão na categoria de cosméticos, de acordo com as suas propriedades: os produtos com propriedades básicas ou elementares e que dispensam a comprovação de eficácia (e.g. maquiagens, cremes e loções para o corpo e rosto com

finalidade exclusiva de hidratação) são classificados como *Cosméticos Grau de Risco 1*. Já os produtos classificados como *Grau de Risco 2* podem ser registrados através do procedimento simplificado, o qual permite que seja comercializado logo após a sua notificação, à exemplo dos dentifrícios anti-cárie e xampus anti-quEDA; ou submetidos à ANVISA com necessidade de aprovação prévia à comercialização, como protetores solar (BRASIL, 2015).

Similar aos outros países apresentados, são definidos, através de legislações e listagem específicas, quais componentes são permitidos e proibidos das formulações cosméticas.

1.4 Peptídeos

1.4.1. Propriedades Biológicas

Os peptídeos são estruturas poliméricas formadas por aminoácidos, unidos através de ligações covalentes e reações de condensação. Alguns são encontrados naturalmente nos humanos, desempenhando funções variadas como homeostase e defesa imunológica. É possível encontrar peptídeos de diversos tamanhos, variando de acordo com a quantidade de aminoácidos, sendo o tamanho e os aminoácidos em sua composição fatores importantes na ação final da estrutura (GOROUHI e MAIBACH, 2009)

1.4.2. Desafios do uso na indústria cosmética

O uso de peptídeos em produtos cosméticos vem ganhando força devido às vantagens que estas estruturas apresentam, a exemplo da sua baixa toxicidade (PANDEY et al 2021). Foram observados resultados promissores em estudos, a exemplo do Tripeptídeo-3, de nome comercial Syn-Ake®, peptídeo sintético desenvolvido para simular os efeitos da Waglerina-1, peptídeo extraído do veneno da “Víbora do Templo” (*Tripidolaemus wagleri*), cobra encontrada na região da Ásia, utilizado no tratamento de rugas faciais (BALAEV et al., 2014)

Com a crescente preocupação do consumidor com a eficácia dos produtos, um dos desafios dos laboratórios é garantir que o componente ativo presente no dermocosmético atinja o seu alvo e garanta sua não absorção para a corrente sanguínea.

Para que isso seja possível, é necessário que a substância estudada seja absorvida pela epiderme, alcançando o estrato basal (**Figura 2**) e, eventualmente, a derme.

2. OBJETIVO(S)

Este é um trabalho de revisão e, para tanto, tem como objetivo reunir informações relevantes, através da análise de artigos e dados científicos referentes ao uso de moléculas de peptídeos nas formulações cosméticas, visando ter uma análise ampla do panorama desse setor do mercado.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para que fosse possível desenvolver este Trabalho de Conclusão de Curso foram consultados artigos científicos disponíveis na base de dados PubMed. Os descritores utilizados, em inglês, foram “*cosmetic peptide*”, “*cosmeceutical peptide*” e “*dermocosmetic peptide*”.

Para que os artigos fossem considerados na revisão, adotaram-se os seguintes critérios de seleção:

- I. Data de publicação: período máximo de 20 anos retroativos, levando em conta a celeridade do assunto, a fim de garantir que as informações estivessem atualizadas;
- II. Idioma: selecionados apenas artigos publicados em português ou inglês;
- III. Conteúdo específico: referente à tratamentos direcionados à pele do rosto, a fim de garantir maior especificidade no trabalho.

Ademais, foram consultadas as referências relevantes mencionadas nos artigos escolhidos, para que fosse possível complementar as informações e, assim, obter maior profundidade nos assuntos abordados.

Foram analisados também dados estatísticos publicados por institutos de pesquisas renomados, informações presentes em livros didáticos referentes ao assunto (e.g. dermatologia, cosmetologia), websites das agências regulatórias e as respectivas legislações aplicáveis vigentes.

Foram excluídos artigos que não atendessem as especificações determinadas, ou seja, publicados fora do período determinado, em outro idioma que não inglês/ português e/ ou que não estivessem de acordo com o nicho escolhido (produtos faciais).

4. RESULTADOS

Durante o desenvolvimento deste Trabalho de Conclusão de Curso foi possível perceber que houve grande interesse da indústria cosmética em produtos formulados com peptídeos de uso tópico, com grande foco em retardar o processo de envelhecimento. Foi possível notar, também, a tendência de os produtos dessa categoria serem voltados a mulheres. Esse interesse é dado, em grande parte, por conta da segurança das moléculas de peptídeos, sua baixa toxicidade, tamanho favorável à aplicação tópica e baixo custo de produção.

Contudo, não são todos os peptídeos que estão aptos a serem utilizados nas formulações tópicas. Algumas características são desejadas, de modo a garantir que o cosmético estimule os resultados necessários (GOROUHI e MAIBACH, 2009):

- Peso molecular abaixo de 500 Da;
- Log do coeficiente de partição octanol/água entre 1 e 3;
- Ponto de fusão menor que 200°C;
- Solubilidade em água maior que 1 mg/ml;
- Poucos ou nenhuns centros polares.

Tais características limitam o uso dos peptídeos, aumentando a complexidade da sua aplicação, contudo, como poderemos observar nos próximos tópicos, os benefícios apresentados por essas moléculas fazem com que o investimento tenha retorno.

Os peptídeos tópicos são classificados de acordo com seu mecanismo de ação, como peptídeos de sinalização, peptídeos carreadores, peptídeos inibidores de neurotransmissores, peptídeos inibidores de enzima e peptídeos derivados de digestão proteica. A seguir, cada classe será detalhada, apresentando estudos relevantes publicados:

4.1. Peptídeos de sinalização

Os peptídeos de sinalização possuem como principal função estimular a produção das proteínas componentes da matriz extracelular, que possuem composição majoritariamente proteico, e a síntese de colágeno. Possuem estrutura dividida em 3 porções: o domínio amino-terminal, que é carregado positivamente; o domínio central, hidrofóbico; e o domínio carboxi-terminal polar, que permite a abertura dos canais proteicos (LIMA e NASSA, 2018).

Um exemplo de peptídeo desta classe que deve ser ressaltado são as matricinas, moléculas estimuladoras de colágeno. Estas são moléculas caracterizadas como ligantes e fazem parte da composição das proteínas que estão inseridas na matriz extracelular, atuando como sinalizadoras, através de receptores (ZHANG e FALLA, 2009). Podem ocorrer naturalmente ou serem resultado de atividade proteolítica dentro da MEC, o que gera a modulação da proliferação do colágeno, elastinas e outras proteínas, resultando na melhora da elasticidade e aparência da pele (SCHAGEN, 2017).

O colágeno não é uma molécula única, mas sim uma complexa família proteica que compõe aproximadamente 80% do peso seco da derme. Esta família é composta por 18 proteínas diferentes, sendo 11 delas presentes na derme. As estruturas das moléculas são definidas por 3 cadeias peptídicas, organizadas em conformação de tripla hélice. O colágeno é sintetizado pelos fibroblastos e, para que este processo seja eficaz, é necessária a presença de Fe^{2+} e dos ácidos ascórbico (vitamina C) e alfa-cetoglutárico (BAUMANN, 2009). Além da influência na síntese do colágeno, os peptídeos de sinalização atuam na produção de outros componentes da MEC, como as elastinas, proteoglicanos, glicosaminoglicanos e proliferação de fibronectina.

O Tripeptide-10 Citrulline (Lis- α -Asp-Ile-Citrulina), comercializado sob o nome Decorinyl®, pertencente à empresa espanhola Lipotec, é um peptídeo sintético que imita a proteína decorina. A decorina é responsável pela ligação com o colágeno, de influência direta no processo de fibrogênese, que origina as fibrilas. Com o passar dos anos, a decorina tende a perder a sua funcionalidade, o que afeta a firmeza da pele. Puig et al. (2008) utilizaram o peptídeo em formulações, com aplicações faciais 2 vezes ao dia, durante o período de 2 meses e observou, tanto *in vitro* como *in vivo*, a redução no diâmetro das fibrilas, o que acarretou a observação de peles mais uniformes.

KTTKS (Lis- Thr- Thr- Lys- Ser) é subfragmento do colágeno tipo I, o que lhe permite atuar como seu estimulador, além de agir no colágeno tipo III e na expressão das fibroconectinas, proteínas responsáveis pela quebra do colágeno e, consequentemente, perda da firmeza da pele. A revisão feita Samah e Heard (2011) sobre as aplicações do peptídeo trouxe informações sobre estudos *in vivo* realizados com o composto (e suas variações e/ou associações). O KTTKS possui alta massa molar (PM=563,64) e sua composição de aminoácidos o torna muito hidrofílico, dificultando sua passagem pelo EC, uma vez que este, como previamente descrito, é composto de queratinócitos e, portanto, de característica lipofílica.

Para contornar esse fato, a fim de estudar a aplicação do KTTKS em formulações cosméticas, algumas alterações foram executadas, à exemplo da adição de um grupo lipofílico, o ácido palmítico na terminação N do composto, resultando no composto N-palmitoil-KTTKS, comercializado com o nome de Matrixyl®. A adição do grupo lipofílico permite que o peptídeo atravesse o EC e as camadas subsequentes, alcançando a derme. (SAMAH e HEARD, 2011)

Apesar de promissor, ainda há uma escassez de dados comprovando a eficácia do KTTKS (ou derivados). A revisão da literatura trouxe o estudo realizado por Robinson et. al, no qual 93 voluntárias do sexo feminino utilizaram creme cosmético contendo 3ppm de N-palmitoil-KTTKS, 2 vezes ao dia por 12 semanas, com melhora na aparência das linhas finas de expressão ao fim do estudo.

Por fim, o estudo realizado por Hillebrand et. al. (2010) comparou a eficácia de um tratamento cosmético contendo pal-KTTK e pal-KT (derivado contendo Lisina e Treonina), além de niacinamida, antioxidantes e propionato de retinila -derivado brando de vitamina A, com o medicamento de prescrição tretinoína, comumente conhecido como ácido retinóico, também derivado da vitamina A. Um dos usos da tretinoína é no tratamento de rugas e linhas finas, contudo é um composto que comumente causa reações alérgicas aos pacientes, além de ser enquadrada como medicamento, o que torna o seu acesso ainda mais complicado.

A análise envolveu 196 voluntárias entre 40 e 65 anos, com variados quadros de rugas faciais, descritos através de uma escala fotonumérica. Durante as primeiras 8 semanas, foi observado que o tratamento cosmético apresentou melhores resultados e

menor irritabilidade nas voluntárias, quando comparado com o tratamento medicamentoso, análise feita através da qualidade do EC das voluntárias, que se encontrava pior no grupo utilizando tretinoína. Com o fim do período, o estudo seguiu com uma parte igual das voluntárias em cada grupo por mais 16 semanas, sendo observado que os resultados apresentados por ambos os tratamentos se igualaram, contudo, a sensibilização da pele e a qualidade do EC das usuárias de tretinoína melhorou. (HILLEBRAND et al., 2010)

Cauchard et al. (2004) realizaram a síntese de derivado de ácido graxo acil-peptídeo com o intuito de obter o peptídeo denominado KFK (Elaidyl- Lys- Phe- Lys-OH), com o objetivo de ativar o fator de crescimento transformante beta (TGF- β). TGF- β é uma das citocinas envolvidas no processo da estimulação de síntese de colágeno nos fibroblastos (ABBAS, 2008), além de impedir a ação de metaloproteinases, enzimas responsáveis pela degradação de colágeno e elastina. Por meio de análises *in vitro* e *ex vivo*, os autores observaram a regulação positiva do colágeno e inibidores de produção de metaloproteinases de tecido, além da regulação negativa da presença de metaloproteinases tipo I (MMP-1) nos fibroblastos.

O Tetrapeptídeo-21 (Gly- Glu- Lys- Gly, GEKG), comercializado com nome de Tego[®] Pep 4-17, possui sequência que pode ser encontrada no colágeno tipo IV (SOMMER et al., 2018). Resultados *in vitro* e *in vivo* demonstraram sua eficácia considerável na ação contra rugas, sendo observada a estimulação de secreção de moléculas como o pro-colágeno, enzimas sintetizadoras de ácido hialurônico (HAS-1) e fibronectinas. Pelo fato de possuir características físico-químicas caracterizadas como indesejáveis para penetração dérmica e/ou transdérmica eficaz, como baixa solubilidade em água e diversos pontos de possível interação molecular, algumas adaptações de formulação foram realizadas para garantir a eficácia do peptídeo.

Dentre essas adaptações, é importante ressaltar o trabalho realizado por Sommer et. al (2018), no qual foi utilizado um carreador coloidal do tipo Água/ Óleo sob a forma de microemulsão (ME) para avaliar a penetração do peptídeo, *in vitro* e *in vivo*. O uso do carreador garante a entrega do componente ativo, devido o fato de ser termodinamicamente estável, além de promover o aumento da capacidade de solubilização. No estudo, foram comparadas as capacidades de penetração na derme

além do acúmulo da molécula na epiderme, de formulações compostas pelo peptídeo em associação à ME e somente com o peptídeo. Os autores observaram que, no mesmo intervalo de tempo, a formulação com ME apresentou concentrações maiores em camadas abaixo da epiderme. Após o tempo máximo de incubação, as concentrações das duas formulações se igualaram.

Adicionalmente, foi descrito pelos autores que, devido à eficácia do ME em carregar o peptídeo pelas camadas da pele, seria possível alcançar a corrente sanguínea. Essa observação é muito importante uma vez que, caso o produto entre em contato com a corrente sanguínea, deverão ser consideradas novas questões, principalmente de segurança de uso que pode fazer com que o produto encontre problemas éticos podendo acarretar, até mesmo, na mudança de classificação do produto, de cosmético para medicamento. Apesar do fato de que, caso alcance a corrente sanguínea, o peptídeo tenha tendência de ser degradado por enzimas proteolíticas, será necessário garantir que não haverá impacto na saúde do usuário.

4.2. Peptídeos carreadores

São responsáveis pelo transporte de substâncias essenciais para os processos fisiológicos, como Cobre (Cu) e Manganês (Mn), classificadas como oligoelementos (ou no inglês *trace elements*) e estão presentes no organismo em baixas quantidades, podendo ser nutricionalmente essenciais, essenciais ou não essenciais. Esta classificação irá determinar a necessidade de ingestão ou se for o caso, suplementação, do composto. A função primária destes minerais é de catalisar os sistemas enzimáticos.

O Cu é um nutriente essencial, ou seja, sua produção não ocorre de forma natural no corpo humano, devendo ser obtido por fontes externas. Age, principalmente, como cofator de enzimas, a exemplo da superóxido dismutase, enzima responsável pelo processo de transformação de oxigênio em peróxido de hidrogênio, ou seja, de ação antioxidante, e a lisil oxidase, envolvida na produção de colágeno e elastina.

O peptídeo GHK (Gly- Hys- Lys) é um dos mais estudados da classe dos carreadores, particularmente a sua associação com o Cobre (GHK-Cu), e as suas aplicações em produtos de uso tópico. GHK está presente na composição do colágeno tipo I e, assim, como outras moléculas presentes no corpo de forma natural, é observado

seu declíneo com o passar dos anos, alcançando reduções de aproximadamente 50% em sua concentração (PICKART e MARGOLINA, 2018).

Através de um estudo utilizando culturas celulares de fibroblastos na presença de GHK-Cu, Simeón et al. (2000) observaram que GHK-Cu foi capaz de estimular a expressão de proMMP-2, substâncias precursoras das metalo-proteínases, nos fibroblastos, além de colágeno e outros glicosaminoglicanos. É importante notar que o mesmo estudo relatou que, quando realizado o experimento somente com Cu, os resultados foram similares, no entanto, o mesmo não ocorreu quando analisado somente o peptídeo.

Interessante notar que o referido estudo, também, observou que GHK-Cu aumentou a concentração dos inibidores de proMMP-2, inibidores de metaloproteinases teciduais (TIMP, do inglês *tissue inhibitors of metalloproteinases*), o que levantou a hipótese de que uma ligação covalente entre os TIMPs e as proMPPs é capaz de promover a remodelação tecidual, por meio da regulação da sua atividade proteolítica, além de atuarem como estimuladores para proliferação de fibroblastos. Inicialmente contraditórias, as descobertas pelos autores demonstraram a gama de processo fisiológicos que GHK-Cu pode influenciar (SIMEÓN et al., 2000).

O estudo realizado por Hur et al. (2020) analisou o efeito da adição do aminoácido arginina (Arg) no lugar da molécula de Cu. O complexo foi sintetizado e denominado GHK-Arg₄, composto por uma molécula de GHK acoplada a quatro moléculas de arginina, a fim de estudar a ação no tratamento de抗irrugas e analisar a influência do aminoácido na entrega do peptídeo. O resíduo de arginina em questão, Arg₄, é classificado como um peptídeo de penetração celular (CPP, do inglês *cell penetrating peptide*) que irá atuar auxiliando as moléculas ativas a atravessar membranas celulares.

Os CPPs são constituídos de resíduos de aminoácidos, podendo variar de tamanho e, consequentemente, de efeito. A molécula da arginina possui, em sua estrutura, um grupo guanidina, carregado positivamente, permitindo a formação de ligações de hidrogênio com os grupos carboxílicos, sulfatos e fosfatos, carregados negativamente, presentes na membrana celular. Esta interação irá possibilitar a internalização da molécula como um todo (GUIDOTTI et al., 2017). Os autores compararam a ação de GHK-Arg₄ com GHK e Arg₄ isolados, e observaram que foram

necessárias concentrações menores de GHK-Arg4 para alcançar o efeito desejado de atividade antirrugas, através da síntese de colágeno e inibição de elastases e metaloproteinases. Para que fossem observados resultados semelhantes, foram necessárias concentrações altas (acima de 400 μ M) do peptídeo isolado. Os autores descreveram, também, a atividade inibitória da Arg₄ isolada, associando-a aos resultados satisfatórios encontrados com o complexo estudado e atribuindo-os a sinergia ocasionada entre o resíduo de aminoácido e o peptídeo.

Feitas essas análises, é perfeitamente lógico afirmar que, ao mesmo tempo que o peptídeo em questão e seus efeitos dermatológicos seguem sendo extensamente estudados, ainda existem possibilidades a serem consideradas a fim melhorar ainda mais seus resultados, a exemplo do uso de moléculas CPPs nas formulações.

4.3. Peptídeos Inibidores de Neurotransmissores

Uma das proeminentes características observadas no processo de envelhecimento é o aparecimento das rugas, sulcos que formam na pele que se intensificam com o passar dos anos. As rugas podem ser influenciadas por diversos fatores, como hábitos de exposição solar constante sem proteção adequada e/ou pré-disposição genética, podendo ser observada, também, a formação das denominadas rugas dinâmicas (BAUMANN, 2009), decorrência da ação do neurotransmissor acetilcolina (ACh).

A ACh é sintetizada no citosol, a partir da reação entre acetil coenzima A (acetilCoA) e colina, com ação enzimática da acetilcolinatransferase. Após a síntese, ACh é armazenada em vesículas membranosas presentes nos terminais axônicos, de onde será liberada pelas membranas pré-sinápticas. Este processo é desencadeado pela presença de íons Ca^{+2} no citosol. O processo ocorrerá somente após a formação de complexos proteicos SNAREs (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive Factor Activating Protein Receptor*), entre a vesícula membranosa e a membrana pré-sináptica, necessitando, também, do receptor proteico SNAP-25, responsável pela modulação do processo. Uma vez liberadas na junção neuromuscular, as moléculas de ACh ocasionarão a abertura dos canais catiônicos nos receptores nicotínicos de acetilcolina,

expressos nas células musculares, acarretando a despolarização e a consequente contração do músculo.

Os peptídeos inibidores de transmissores irão agir no receptor SNAP-25 e no complexo SNARE, impedindo a liberação da ACh na membrana pré-sináptica e a contração muscular. Esse mecanismo é similar à ação das moléculas de toxina botulínica, procedimento estético que se popularizou no início dos anos 2000, que agem degradando a SNAP-25 e ocasionando parálise facial, efeito que pode durar até 5 meses (BAUMANN, 2009), intervalo necessário para formação de novas junções neuromusculares. Ao contrário das toxinas botulínicas, os peptídeos podem ser utilizados em preparações de uso tópico, sem que haja necessidade do procedimento invasivo com a seringa.

O peptídeo mais proeminente da categoria é o Acetil Hexapeptide-3, de nome comercial Argirelina (Acetil- Glu- Glu- Met- Gln- Arg- Arg- NH₂). Atua com potência similar a neurotoxina botulínica A e não apresenta toxicidade oral e/ou potencial irritante. O estudo feito por Blanes-Mira et al. (2002) utilizou emulsão óleo/água com 10% de peptídeo e analisou o seu efeito em reduzir a aparência das rugas faciais. Foram estudados os resultados em 10 voluntários que utilizaram o produto 2x ao dia durante 30 dias. Os autores observaram *in vitro* que o peptídeo impede a formação do complexo SNARE, prevenindo a exocitose de ACh, além da atenuação da aparência de rugas nas voluntárias, afirmando-se como uma alternativa segura e eficaz para o uso de toxinas botulínicas injetáveis.

Wang et al. (2013) realizaram estudo randomizado com 60 voluntários de etnia chinesa, com grupo placebo, para investigar a ação da Argirelina em rugas faciais, através do uso diário de preparação de solução de peptídeo 10%, novamente em emulsão óleo/água. Além de não serem observadas reações alérgicas durante o estudo, após 4 semanas de uso os autores descreveram eficácia de aproximadamente 49% entre as voluntárias que utilizaram a formulação contendo o peptídeo, ao passo que o grupo utilizando placebo apresentou 0% de melhora.

Além da Argirelina, um peptídeo que deve ser ressaltado é o pentapeptídeo-3, comercializado como Leuphasyl®, composto que, assim como a Argirelina, inibe a sinapse neuromuscular. Contudo, diferentemente da Argirelina, o pentapeptídeo-3 atua similarmente às encefalinas, neurotransmissores narcóticos, ligando-se aos receptores

presentes nas células musculares e modulando a liberação de ACh. Dragomirescu et al. (2014) observaram que formulações contendo a partir de 2% do peptídeo diminuíram a aparência das rugas faciais. Os autores analisaram a evolução de 20 voluntários, de idade mínima 30 anos, pelo período de 2 meses. Notou-se que o peptídeo atuou principalmente nas rugas localizadas na região frontal superior da face, acima da linha das sobrancelhas, ocasionando melhora de aproximadamente 30% na sua aparência, resultado relativamente baixo quando comparado às toxinas botulínicas.

Foi realizado, também, estudo analisando o efeito sinérgico de formulação contendo Leuphasyl® e Argirelina associados (Lipotec S.A. 2005), com 5% de concentração de cada peptídeo. Durante 28 dias, 15 voluntários utilizaram o cosmético e foi observada diminuição de até 46,53% na aparência das rugas faciais.

Dentre os peptídeos inibidores de neurotransmissores, existe grande influência dos venenos, encontrados em diversas espécies no reino animal. Dado o seu mecanismo de ação, que objetiva a paralisação do alvo e composição heterogênea de sais inorgânicos, peptídeos e enzimas. Os venenos se tornaram alvos de estudo extremamente importantes, com diversas aplicações farmacológicas e cosméticas.

O peptídeo Waglerina, isolado da “Víbora do Templo”, espécie de cobra encontrada na Tailândia e outros países asiáticos, é também fonte de estudo para formulação de dermocosméticos, uma vez que o seu mecanismo de ação consiste no bloqueio do receptor de ACh, além de atuar como potente bloqueador da própria acetilcolina. Para simular o seu efeito, foi sintetizado o peptídeo Tripeptídeo-3, comercializado com o nome de Syn-Ake®.

O estudo contando com 45 voluntários foi realizado com a intenção de comparar Syn-Ake® com o efeito do acetil hexapeptídeo-3 (a supramencionada Argirelina) e com placebo. Com a duração de 28 dias, nos quais os voluntários de cada grupo utilizaram os produtos 2 vezes ao dia. Foram utilizadas formulações de Syn-Ake® 4% e Argirelina 10% e, por meio de análises *in vitro*, foi possível observar que o cosmético contendo Syn-Ake® foi capaz de reduzir a aparência dos “pés de galinha”, rugas finas localizadas na região dos olhos, além da diminuição de contração muscular em até 82%.

Apesar de eficaz e clinicamente seguro, o processo de síntese do peptídeo envolve, originalmente, 10 etapas de reação, o que encarece o produto. Na tentativa de

simplificar o processo e ao mesmo tempo manter o efeito do peptídeo, Balaev et al. (2014) utilizaram uma rota de síntese que não inclui o uso de grupos de proteção dos reagentes e, através do rearranjo molecular pela Síntese de Hoffman, os autores observaram que foi possível obter o produto com redução de custo.

4.4. Peptídeos inibidores enzimáticos

A inibição da ação de enzimas por peptídeos pode ocorrer de maneira direta ou indireta, a depender do peptídeo, similar com o seu mecanismo de ação. Um dos maiores alvos de estudos é o arroz, grão utilizado extensamente na culinária de inúmeros países. Durante a etapa de polimento –necessária para que se torne apropriado ao consumo, aproximadamente 10% do peso total do grão é descartado na forma de farelo, sendo que este é altamente rico em compostos fitoquímicos interessantes, além de óleos naturais com diversas propriedades antioxidantes.

O estudo realizado por Ochiai et al. (2016) analisou a atividade anti-melanogênica dos peptídeos obtidos do farelo de arroz por meio da atividade inibitória da enzima tirosinase. Além de outras funções, a enzima atua na síntese de melanina, proteína responsável pela pigmentação da pele humana. Apesar de essencial para proteção contra raios solares, o excesso da produção de melanina leva à quadros de melanodermia e sardas intensas. Para obter tais peptídeos, foi utilizada a técnica de hidrólise enzimática com auxílio de tripsina e quimotripsina (ambas enzimas digestivas). Dos 6 peptídeos obtidos, foi observado que as frações denominadas CT-1 (His- Gly- Gly- Glu- Gly- Arg- Pro- Tyr), CT-2 (Leu- Gln- Pro- Ser- His- Tyr) e CT-3 (His- Pro- Thr- Ser- Glu- Val- Tyr) apresentaram atividades inibitórias consideráveis contra as tirosinases obtidas de cogumelos, com destaque para CT-2, que se mostrou o fragmento mais efetivo.

Para análise das tirosinases de mamíferos, foram realizados estudos *in vitro*, utilizando células de melanomas do tipo B16 provenientes de ratos, nos quais CT-2 apresentou inibição de aproximadamente 50%. Não foi observada citotoxicidade ou estímulo do crescimento, proliferação ou diferenciação celular, tornando-se um candidato seguro para uso em formulações branqueadoras. Os fragmentos CT-1 e CT-3, no entanto, não apresentaram as mesmas atividades.

Adicionalmente, Manosroi et al. (2012) analisaram a eficácia do uso do farelo de arroz, com o auxílio de niossomos. Classificados como nanocarreadores, os niossomos visam substituir os lipossomos, uma vez que seu processo de fabricação é mais simples e econômico. São compostos por tensoativos não-iônicos e atóxicos e moléculas de colesterol que formarão a ponte de hidrogênio, aumentando a estabilidade do composto. Dependendo da finalidade pretendida, podem ser adicionados agentes indutores de carga (CHEN et al., 2019). Seu uso vem sendo amplamente estudado desde a descoberta feita pela francesa L'Oréal, em 1970, e tem como principal objetivo auxiliar na passagem do ativo pelo estrato córneo. Neste estudo, os niossomos foram produzidos com fluído supercríticos de dióxido de carbono (scCO₂), não-tóxico, não inflamável, além de não apresentar danos ao meio ambiente.

O estudo analisou a ação dos peptídeos sobre a MMP-2, metaloproteinase descrita previamente neste trabalho como uma das mais importantes na ação anti-idade, pois age principalmente na degradação do colágeno da pele. Os autores observaram que os compostos, quando formulados dentro dos niossomos, apresentaram maior estabilidade. Os testes *in vivo* contaram com participação de 30 voluntários, sendo possível observar *in vitro* o estímulo do crescimento de fibroblastos humanos, além da inibição da atividade de MMP-2 e melhora visual da pele, analisando-se aspectos, como: hidratação, pigmentação e elasticidade.

Além do arroz, a soja é, também, explorada por estudos, devido sua ação inibitória frente às proteinases. O estudo realizado por Zhou et al. (2016) analisou a ação dos peptídeos provenientes da soja (SOP, do inglês *soy oligopeptides*) contra os efeitos nocivos acumulativos da incidência de raios UV-B, com comprimento de onda entre 290 e 320 nm e que interagem diretamente com a epiderme. Dentre os principais danos está a formação do eritema, resposta inflamatória à penetração de agentes no estrato córneo (BAUMANN, 2009).

Os efeitos do uso de SOP, após a incidência dos raios UV-B, foram analisados pelos marcadores importantes no processo. Foram analisados os dois tipos de danos de DNA mais comuns após a exposição à raios UV-B: fotoproducto-(6-4) -pirimidina-pirimidona (6-4) PPs, do inglês pyrimidine (6-4) pyrimidone photoproducts) e dímeros de ciclobutano de pirimidina (CPD –pyrimidine ciclobutane dimers). Com a aplicação tópica

dos SOPs, notou-se a diminuição da quantidade de CPDs na epiderme, confirmando a ação antioxidante do peptídeo. Os autores observaram, também, o aumento na expressão da proteína Bcl-2, responsável pela regulação negativa do processo de apoptose celular. Uma vez exposto aos raios UV-B, não foi possível realizar a reparação do DNA, o que acarretou a ativação da proteína Bax pelo gene p53 e a supressão da ação de Bcl-2, induzindo à apoptose das células danificadas. O uso tópico de SOP, também, diminuiu significativamente a expressão do gene p53 e proteína Bax.

5. DISCUSSÃO

O uso de dermocosméticos vem crescendo consideravelmente, no mercado brasileiro e mundial. São produtos que se encontram em uma “área cinzenta”, uma vez que não são classificados como cosméticos comuns, pois não são apenas produtos com finalidade de uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo (BRASIL, 1976), mas ao mesmo tempo não podem denominar-se medicamentos, pois não visam o tratamento de doenças. Adicionalmente, o seu enquadramento como medicamento não seria comercialmente interessante, uma vez que, na maioria dos países, está intimamente atrelada às restrições de venda e possuem campanhas de *marketing* altamente regradas.

O principal foco dos dermocosméticos é a prevenção dos sinais do envelhecimento, como a flacidez e aparecimento de rugas. Esses processos são naturais e podem ser influenciados por fatores extrínsecos, como hábitos alimentares, fumo, exercícios e, principalmente, à exposição contínua ao sol sem proteção ou com proteção inadequada (BAUMANN, 2009). Ademais, é comum encontrar produtos nesta categoria com compostos ativos com alegações de tratamento de acne, manchas, eritema e outras condições cutâneas, além de estrias e celulites.

Majoritariamente, as campanhas publicitárias do dermocosméticos tem como público-alvo as mulheres, utilizando uma abordagem muitas vezes agressivas, sobre a necessidade de se manter jovem e com a “pele perfeita”, padrão extremamente difícil de alcançar. Esse tipo de propaganda perpetua a percepção de que mulheres precisam estar em constante processo de “melhoria”. De acordo com Varsha Khattri, (2019), as mulheres

se sentem menos confiantes após entrarem em contato com propaganda de produtos cosméticos.

Este Trabalho de Conclusão de Curso trouxe uma revisão de artigos científicos sobre o uso de peptídeos nos cosméticos. Os peptídeos são moléculas compostas por aminoácidos variados, que apresentam diversas aplicações fisiológicas e mecanismos de ação. Nos últimos anos foram intensamente estudados, se apresentando como opção viável, com baixo custo e, em sua maioria, seguros e eficazes.

O fato de serem compostos de aminoácidos faz com que os peptídeos estejam passíveis da ação enzimática quando utilizados pela via oral. O uso tópico dessas moléculas torna-se uma opção, uma vez que tal atividade enzimática é menos intensa nas camadas da pele, o que favorece sua penetração e maior eficácia. Foi observado que a veiculação com auxílio de sistemas veteorizados, como lipossomas e niossomas (MANOSROI et al., 2012) pode ser realizada para garantir com que o ingrediente ativo utilizado atinja o seu alvo, com maior segurança e eficácia.

O principal mecanismo de ação contra o processo de envelhecimento é o estímulo da proliferação de moléculas da matriz extracelular, como os proteoglicanos, colágeno, elastina e fibroblastos, responsáveis pela estruturação e o aspecto de firmeza da pele (BAUMANN, 2009). As quatro classes de peptídeos abordadas neste trabalho, *Peptídeos: Sinalização, Carreadores, Inibidores de Neurotransmissores e Inibidores Enzimáticos* (GOROUHI e MAIBACH, 2009) representam fontes de estudo para o desenvolvimento de novos produtos cosméticos por grandes laboratórios de produtos cosméticos, como L'Óreal, Procter & Gamble e Shiseido.

A dificuldade de formulação de tais produtos não está somente em encontrar o ingrediente ativo (ou ativos) correto, mas, também, em estabilizá-los juntamente com seus excipientes/ veículos, de forma com que o produto cosmético final garanta resultados satisfatórios ao consumidor durante todo seu tempo de uso. Para isto, é importante assegurar a entrega do ingrediente ativo, através da penetração eficaz nas camadas de interesse.

Importante notar a crescente procura por produtos com proteção solar eficiente, dado que estudos constataram que a exposição ao sol sem tal proteção é extremamente nociva à pele, acelerando o processo do envelhecimento, contribuindo para o

desenvolvimento de doenças, podendo chegar até mesmo ao aparecimento do câncer de pele. Neste trabalho foi descrita a investigação do uso de peptídeos extraídos da soja comum como opção de proteção aos raios UV-B. Apesar de terem apresentado resultados atrativos, para que possam ser considerados fontes confiáveis de proteção solar, será necessário aprofundamento posterior nesta propriedade com novos testes.

Diante dos estudos apresentados previamente, foi possível notar que os peptídeos carreadores tem sido alvo de intenso estudo, uma vez que podem ser utilizados em sinergia com outras moléculas ativas, à exemplo do cobre, para que possa ser obtido um cosmético mais eficaz. Adicionalmente, os peptídeos sinalizadores atraem mais atenção da comunidade científica, com extensos estudos publicados a fim de explorar os possíveis mecanismos de ação de tais moléculas.

Ademais, apesar das suas notáveis vantagens, deve-se ressaltar, por exemplo, a limitação e especificidade de alguns peptídeos. Analisando os estudos disponíveis referente aos peptídeos inibidores de neurotransmissores, é possível notar tal especificidade, através do estímulo e penetração em mecanismos extremamente delicados, fazendo com que seu uso e, consequentemente, resultado, não seja comercialmente atrativo ao público-alvo.

Ao analisar os resultados descritos, obtidos através da comunidade científica, não é exagero pensar que os peptídeos possuirão, dada a tecnologia e investimento necessário, papel importante no mercado dos dermocosméticos, com destaque para os peptídeos que apresentam a possibilidade de serem pareados com outros ingredientes ativos, os supramencionados peptídeos carreadores. A praticidade de agregar dois ou mais ingredientes ativos em uma molécula, ou formulação, dependendo do cosmético em questão, pode fazer com que essa classe ganhe mais espaço no mercado.

O uso dos peptídeos em formulações cosméticas indicou ser muito promissor, dado a possibilidade de serem obtidos de diversas fontes, como animais, à exemplo dos peptídeos inibidores de neurotransmissores, com ação semelhante à toxina botulínica; minerais e até mesmo alimentícias, além de possuírem ampla gama de atuação, sendo importante ressaltar que o seu processo de purificação apresenta opções financeiramente atrativas, tornando o cosmético final igualmente atrativo.

Por fim, a Tabela 1 sumariza os peptídeos mencionados neste trabalho, juntamente com a sua classificação e atividades no organismo:

Tabela 1 – Peptídeos Utilizados em Formulações Cosméticas

Classificação	Peptídeo	Mecanismo de Ação
Peptídeo de Sinalização	Matricinas	Modulação proteica
	Tripeptide-10 Citrulline (<i>Decorinyl</i> [®])	Simulação da decorina
	TTKS	Estimulador de colágeno
	N-palmitoil-TTKS (<i>Matrixyl</i> [®])	Estimulador de colágeno
	KFK	Ativador do TGF- β - síntese de colágeno nos fibroblastos
	Tetrapeptídeo-21 (<i>Tego</i> [®] <i>Pep 4-17</i>)	Estímulo de pro-colágeno, enzimas sintetizadoras de ácido hialurônico e fibroconectinas
Peptídeo Carreadores	GHK-Cu	Estímulo de proMMP-2, colágeno e glicosaminoglicanos
	GHK-Arg ₄	Estimulador de colágeno, inibição de elastases e metaloproteinases
Peptídeos Inibidores de Neurotransmissores	Acetil Hexapeptídeo-3 (<i>Argirelina</i>)	Impede a formação do complexo SNARE e exocitose de acetilcolina
	Pentapeptídeo-3 (<i>Leuphasyl</i> [®])	Liga-se aos receptores de células musculares e modulação de acetilcolina
	Tripeptídeo-3 (<i>Syn-Ake</i> [®])	Bloqueio do receptor e molécula acetilcolina
Peptídeos Inibidores Enzimáticos	CT-2	Inibição de tirosinases
	Farelo de Arroz + niossomos	Inibição de MMP-2, responsável pela degradação de colágeno
	SOP – oligopeptídeos de soja	Proteção contra os efeitos à exposição à raios UV-B

Fonte: Autor

6. CONCLUSÕES

Os peptídeos são moléculas versáteis e com ampla gama de atividade. Dado às suas características, como peso molecular e composição, as vezes faz-se necessário o uso de adjuvantes tecnológicos que permitam a sua penetração eficaz na pele. Poderiam, também, ser utilizados como complementos aos tratamentos convencionais, a exemplo do microagulhamento, procedimento que visa estimular a produção de colágeno facial e, assim, promover melhora da aparência de rugas e cicatrizes (AUST et al., 2008). Através das perfurações realizadas pelas agulhas, os peptídeos teriam o seu acesso a derme facilitado, garantindo, assim, a potencialização do seu efeito.

Através dos artigos apresentados neste trabalho de conclusão de curso, foi possível observar o crescente interesse na utilização dos peptídeos nas formulações cosméticas, os quais podem ser extraídos de fontes diversas. Graças a sua estabilidade, permeabilidade e atrativo custo de fabricação, estão cada vez mais presente nos cosméticos do mercado do Brasil e internacional, sendo opções vantajosas para o tratamento dos principais sinais de envelhecimento, como aparecimento de rugas e perda de firmeza e da elasticidade da pele.

7. REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMANN, H. ANDREW; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio De Janeiro: Elsevier, 2008. 564 p
- ABU SAMAH, N. H.; HEARD, C. M. Topically applied KTTKS: A review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 33, n. 6, p. 483–490, 2011.
- AUST, Matthias C.; FERNANDES, Des; KOLOKYTHAS, Perikles; KAPLAN, Hilton M.; VOGT, Peter M. Percutaneous collagen induction therapy: An alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 121, n. 4, p. 1421–1429, 2008
- BALAEV, A. N.; OKHMANOVICH, K. A.; OSIPOV, V. N. A shortened, protecting group free, synthesis of the anti-wrinkle venom analogue Syn-Ake® exploiting an optimized Hofmann-type rearrangement. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n.42, p.5745–5747, 2014.
- BAUMANN, L.; **Cosmetic Dermatology – Principles and Practice**, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2009. 381 p
- BLANES-MIRA, C.; CLEMENTE, J.; JODAS, G.; GIL, A.; FERNÁNDEZ-BALLESTER, G.; PONSATI, B.; GUTIERREZ, L.; PÉREZ-PAYÁ, E.; FERRER-MONTIEL, A. A

- synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 24, n. 5, p. 303–310, 2002.
- BRASIL. Lei nº 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe Sobre O Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e Dá Outras Providências. Brasília. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.html. Acesso em 24/MAI/2021
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Resolução nº. 07, de 10 de fevereiro de 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf. Acesso em 24/MAI/2021
- BRASIL. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe Sobre A Vigilância Sanitária A Que Ficam Sujeitos Os Medicamentos, As Drogas, Os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e Dá Outras Providências. Brasília. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=LEI&numero=6360&ano=1976&ato=f0eETQq50MnRVTe0b>. Acesso em 24/MAI/2021
- BRASIL É O QUARTO MAIOR MERCADO DE BELEZA E CUIDADOS PESSOAIS DO MUNDO. **Forbes**, 2020. Disponível em: <https://forbes.com.br/principal/2020/07/brasil-e-o-quarto-maior-mercado-de-beleza-e-cuidados-pessoais-do-mundo>. Acesso em 03/SET/2020
- CAUCHARD J., BERTON A, GODEAU G, HORNEBECK W, BELLON G. Activation of latent transforming growth factor beta 1 and inhibition of matrix metalloprotease activity by a thrombospondin-like tripeptide linked to elaidic acid. **Biochemical Pharmacology** v. 67,11, 2004.
- CHEN, S; HANNING, S; FALCONER, J; LOCKE, Michelle; WEN, J. Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 144, no. August, p. 18–39, 2019.
- CHOI, C.M.; BERSON, D.S. Cosmeceuticals. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 25, n. 3, p. 163–168, 2006.
- DRAGOMIRESCU, A.O.; ANDONI, M.; IONESCU, D.; ANDREI, F. The efficiency and safety of Leuphasyl-A botox-like peptide. **Cosmetics**, v. 1, n. 2, p. 75–81, 2014.
- ESTADOS UNIDOS. United States Code, Tittle 21: Food Drug & Cosmetic Act. Disponível em: <https://uscode.house.gov/browse/prelim@title21&edition=prelim>. Acesso em: 24/MAI/2021
- FU, J J J; HILLEBRAND, G G; RALEIGH, P; LI, J; MARMOR, M J; BERTUCCI, V; GRIMES, P E; MANDY, S H; PEREZ, M I; WEINKLE, S H; KACZVINSKY, J R. A randomized, controlled comparative study of the wrinkle reduction benefits of a

- cosmetic niacinamide/ peptide/ retinyl propionate product regimen vs. a prescription 0.02% tretinoin product regimen. **British Journal of Dermatology**, p. 647–654, 2010.
- GOROUHI, F.; MAIBACH, H. I. Role of topical peptides in preventing or treating aged skin. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 31, n. 5, p. 327–345, 2009.
- GRAAFF, K M. **Human Anatomy**. The McGraw–Hill Companies 6.ed., p.107., 2001.
- GUIDOTTI, G; BRAMBILLA, L; ROSSI, D. Cell-Penetrating Peptides: From Basic Research to Clinics. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.38, n.4, p.406–424, 2017.
- HOW COVID-19 IS CHANGING THE WORLD OF BEAUTY. **McKinsey & Company**. 2020. Disponível em: <https://www.mckinsey.com/~/media/McKinsey/Industries/Consumer%20Packaged%20Goods/Our%20Insights/How%20COVID%2019%20is%20changing%20the%20world%20of%20beauty/How-COVID-19-is-changing-the-world-of-beauty-vF.pdf>. Acesso em 10/DEZ/2020.
- HUR, G H; HAN, S C; RYU, A. R; EOM, Y; KIM, J W; LEE, M Y. Effect of oligoarginine conjugation on the antiwrinkle activity and transdermal delivery of GHK peptide. **Journal of Peptide Science**, v. 26, n. 2, p. 2–10, 2020.
- JAPAN COSMETIC REGULATION. **Chemlinked Cosmetic**, 2016. Disponível em: <https://cosmetic.chemlinked.com/cosmepedia/japan-cosmetic-regulation#C21>. Acesso em 31/JAN/2021
- IS IT A COSMETIC, A DRUG, OR BOTH? **FDA**, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-laws-regulations/it-cosmetic-drug-or-both-or-it-soap#Both>. Acesso em 20/MAI/2021
- KHATTRI, V. Impact of Cosmetic Advertisements on Women. **Center for Asian Strategic Studies (CASS) Studies** v. 3, n. 40934, p. 305–330, 2019
- LIMA, T N; MORAES, C A P. Bioactive peptides: Applications and relevance for cosmeceuticals. **Cosmetics**, v. 5, n. 1, art. 21, 2018
- MANOSROI, A; CHUTOPRAPAT, R; ABE, M; MANOSROI, W; MANOSROI, J. Anti-aging efficacy of topical formulations containing niosomes entrapped with rice bran bioactive compounds. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 2, p. 208–224, 2012.
- OCHIAI, A; TANAKA, S; TANAKA, T; TANIGUCHI, M. Rice bran protein as a potent source of antimelanogenic peptides with tyrosinase inhibitory activity. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 10, p. 2545–2551, 2016.
- Pandey A, Jatana GK, Sonthalia S. Cosmeceuticals. [Updated 2021 Mar 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/>. Acesso em 03/JAN/2021.
- PEINMANN, S. Innovation in cosmetics. **Cossmia**, v. 12, n. 11, p. 50, 2011.
- PICKART, L; MARGOLINA, A. Regenerative and protective actions of the GHK-Cu peptide in the light of the new gene data. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 7, 2018.

- PUIG, A; GARCIA ANTÓN, J M; MANGUES, M. A new decorin-like tetrapeptide for optimal organization of collagen fibres. **International journal of cosmetic science**, v. 30, p.97-104, 2008
- SCHAGEN, S K. Topical peptide treatments with effective anti-aging results. **Cosmetics**, v. 4, n. 2, 2017.
- SIMÉON, A; EMONARD, H; HORNEBECK, W; MAQUART, F. The tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L- lysine-Cu 2 stimulates matrix metalloproteinase-2 expression by fibroblast cultures. **Life sciences** v. 67, p.2257–2265, 2000.
- NEUBERT, R H H; MENTEL, M; TUCHSCHERER, B; MRESTANI, Y; WOHLRAB, J. Dermal peptide delivery using enhancer molecules and colloidal carrier, **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 124, n. August, p. 137–144, 2018.
- THE GLOBAL INNOVATION 1000 STUDY – INVESTIGATING TRENDS AT THE WORLD'S 1000 LARGEST CORPORATE R&D SPENDERS. **Strategy And**, 2020. Disponível em <https://www.strategyand.pwc.com/gx/en/insights/innovation1000.html>. Acesso em 01/JUN/2020
- ZHANG, L; FALLA, Timothy J. Cosmeceuticals and peptides. **Clinics in Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 485–494, Sep. 2009.
- ZHOU, B R; MA, L W; LIU, J; ZHANG, J A; XU, Y; WU, D; PERMATASARI, F; LUO, D. Protective Effects of Soy Oligopeptides in Ultraviolet B-Induced Acute Photodamage of Human Skin. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, n. Mi, 2016.
- WANG, Y; WANG, M; XIAO, S; PAN, P; LI, P; HUO, J. The anti-wrinkle efficacy of argireline, a synthetic hexapeptide, in chinese subjects: A randomized, placebo-controlled study. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 14, n. 2, p. 147–153, 2013.

São Paulo, 7 de junho de 2021



Maria Valéria Robles Velasco

Stefanie Ramos Gonçalves

