

Ação do acetilhexapeptídeo-3 no processo de rejuvenescimento facial

Action of acetyl hexapeptide-3 in the facial rejuvenation process

Recebido em: 18/05/2018

Aceito em: 28/07/2018

Karina Elisa MACHADO; Geonara Leite SIGALES; Ivanisse SOLOVY
Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Campus Florianópolis. Rodovia SC-401, 5025, Saco Grande, CEP 88032-005. Florianópolis, SC, Brasil. E-mail: karymachado@hotmail.com

ABSTRACT

Aging is a multifactorial process, the result of several factors, intrinsic and extrinsic. It consists of a continuous process that does not only affect the appearance but the various structures and functions of the skin. The aged facial region may present flaccidity, wrinkles, expression lines, among other aesthetic disorders, which represent the most apparent signs of aged skin. In the search for youth, several techniques of facial rejuvenation have been used in recent years, among them arises the acetyl hexapeptide-3, a topical use that was synthesized with the aim of mimicking the effects of the botulinum neurotoxin. Therefore, this study aimed to analyze the skin aging process and the active acetyl hexapeptide-3 action in the facial rejuvenation process, through a bibliographic review. The present study was characterized by an exploratory-descriptive bibliographical review with a qualitative approach. In this perspective, information was sought regarding the skin aging process and the action of active acetyl hexapeptide-3 in the process of facial rejuvenation. The results demonstrated that acetyl hexapeptide-3, although much less potent than the botulinum neurotoxin, promotes significant improvements in the appearance of aged skin, thus justifying its use in cosmetic formulations for antiaging purposes.

Keywords: skin aging; rejuvenation; anti-wrinkle; acetyl hexapeptide-3

RESUMO:

O envelhecimento é um processo multifatorial, resultado de diversos fatores, intrínsecos e extrínsecos. Consiste em um processo contínuo que não afeta apenas a aparência, mas as diversas estruturas e funções da pele. Todo o organismo sofre com as alterações provocadas pelo envelhecimento, porém, é na face, uma das áreas mais foto exposta, que essas alterações são mais facilmente reconhecidas. A região facial envelhecida pode apresentar flacidez, rugas, linhas de expressão, entre outros distúrbios estéticos, que representam os sinais mais aparentes de uma pele senil. Na busca pela juventude, diversas técnicas de rejuvenescimento facial vêm sendo utilizado nos últimos anos, entre o quais acetilhexapeptídeo-3, um ativo de uso tópico que foi sintetizado com objetivo de mimetizar os efeitos da neurotoxina botulínica. Nesta perspectiva, o objetivo do presente trabalho foi analisar o processo de envelhecimento cutâneo e a ação do ativo acetilhexapeptídeo-3 no processo de rejuvenescimento facial, por meio de uma revisão bibliográfica. O presente estudo caracterizou-se com uma revisão bibliográfica exploratória-descritiva com abordagem qualitativa, neste contexto buscou-se informações a respeito do processo de envelhecimento cutâneo e a ação do ativo acetilhexapeptídeo-3 no rejuvenescimento facial. Os resultados mostraram que o acetilhexapeptídeo-3, embora muito menos potente que a neurotoxina botulínica, promove melhoras significativas na aparência da pele envelhecida, justificando desta maneira seu uso em formulações cosméticas antienvelhecimento.

Palavras-chaves: envelhecimento cutâneo; rejuvenescimento; acetilhexapeptídeo-3; antirrugas

INTRODUÇÃO

Envelhecer sem apresentar rugas, flacidez, discromias e outros distúrbios estéticos, é o desejo de todo indivíduo. Nesta perspectiva apesar de o processo de envelhecimento ser natural, a aparência de uma pele jovem, em nossa sociedade, é extremamente valorizada e desejada, e os indivíduos utilizam diversos tratamentos estéticos e cosméticos para alcançar esse objetivo. Quando esses padrões de beleza não são atingidos, inúmeros problemas podem ser desencadeados, entre estes a perda da autoestima, depressão e transtornos psicológicos e alimentares (1-3).

O processo de envelhecimento é natural e ocorre desde o nascimento, ficando mais evidente após os 50 anos (4). O envelhecimento pode ser acelerado, levando em consideração o estilo de vida em que este indivíduo foi submetido, pois processo de envelhecimento também é influenciado por fatores externos (4-7). Nesta perspectiva, o envelhecimento pode ser dividido em envelhecimento cronológico ou intrínseco e envelhecimento extrínseco. O envelhecimento cronológico ou intrínseco acontece progressivamente e é inevitável. É o resultado da diminuição na capacidade de renovação celular do organismo, da redução nas atividades glandulares, da perda de massa muscular, nos deslocamentos e perda dos depósitos de gorduras, na diminuição das células de Langehans, na redução na vascularização da derme e diminuição sensorial na pele, além de gerar alterações nas fibras colágenas e elásticas, que conferem firmeza e tonicidade, tornando assim, a pele mais fina e flácida (2,3,5-10).

O envelhecimento extrínseco é resultado da exposição a fatores ambientais e surge com o passar dos anos, principalmente nas áreas foto-expostas, afetando cada indivíduo de forma diferente, pois leva em consideração a predisposição genética, além de contar também com a frequência e duração da exposição deste indivíduo à ação dos raios ultravioleta (7,11). Outros fatores como tabagismo, alcoolismo, poluição, estresse emocional, repercussão de doenças cutâneas, sistêmicas e hormonais, também estão relacionados ao envelhecimento extrínseco. A ação dos raios ultravioleta e outros fatores citados tem algo em comum, a formação de radicais livres; por esta razão, muitos pesquisadores acreditam que os danos causados pelos radicais livres é uma das principais causas do envelhecimento extrínseco (2-4,7-9,12).

Todo organismo sofre com o processo de envelhecimento; entretanto, a região facial é uma das áreas mais

afetadas, devido à foto-exposição que evidencia alguns distúrbios estéticos, como, as rugas, discromias, flacidez e as linhas de expressão (3,6,7,9).

Para retardar o aparecimento desses distúrbios estéticos, o mercado da cosmetologia disponibiliza uma diversidade de alternativas, que visam diminuir os efeitos do envelhecimento e melhorar a autoestima dos indivíduos, que querem envelhecer sem aparentar a idade real (3,6,13). Uma destas alternativas são os cosméticos com ativos tensores, dentre os quais, o acetilhexapeptídeo-3. Nesta perspectiva, o objetivo deste artigo foi analisar o processo de envelhecimento cutâneo e a ação do ativo acetilhexapeptídeo-3 no processo de rejuvenescimento facial, por meio de uma revisão bibliográfica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória-descritiva com abordagem qualitativa. Para atender o objetivo do estudo, as produções científicas referentes ao tema foram pesquisadas em livros e nos bancos de dados das bibliotecas eletrônicas Bireme, LILACS, SciELO, Pubmed e Periódicos CAPES no período, preferencialmente, de 2010 a 2018. Os descritores utilizados para a seleção foram: envelhecimento, rejuvenescimento, cosméticos e acetil hexapeptídeo-3. As estratégias utilizadas para inclusão dos artigos neste estudo foram artigos de pesquisas com estudos *in vivo* e *in vitro*, de revisão e artigos publicados nas versões inglês, espanhol e português disponíveis por completo nas bases eletrônicas. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos repetidos, artigos incompletos e artigos e que não representavam a temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Envelhecimento. O envelhecimento é um processo decorrente do desgaste das células do organismo e pode ser definido como um complexo multifatorial influenciado por fatores ambientais, pela genética, e fatores comportamentais. Envolve um conjunto de alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas, ocasionando maior vulnerabilidade, levando à perda gradativa das funções dos vários órgãos do corpo inclusive da pele, este processo é inevitável e ocorre progressivamente no organismo ao longo da vida (2,3,6,7,9,11,12). O envelhecimento pode ser dividido em envelhecimento cronológico ou intrínseco e envelhecimento extrínseco (7,11).

Envelhecimento Intrínseco ou Cronológico. É decorrente do desgaste natural do organismo sem a interferência de agentes externos, e afeta a pele de maneira similar a outros órgãos (4,5,7,8).

A pele, que é um órgão complexo e dinâmico, demonstra visivelmente o processo do envelhecimento intrínseco, na medida em que diminuem naturalmente suas funções protetoras, deixando-a mais vulnerável. O envelhecimento cronológico além de afetar a pele, afeta também mucosas, pelos, cabelos, unhas, nervos locais,

vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas e sebáceas. Estas alterações bioquímicas e fisiológicas de evolução gradual, que ocorrem na pele, ocasionam perda de vasos sanguíneos, colágeno, gordura e fibras elásticas, redução de folículos pilosos e ductos glandulares e são percebidas visualmente no decorrer dos anos (2,7). As manifestações clínicas da pele cronologicamente envelhecida deixam-na com aparência de “papel de cigarro” ou “casca de cebola”, apresentando diferentes manifestações como pode ser observado no Quadro 1.

Quadro 1. Manifestações clínicas da pele cronologicamente envelhecida.

Manifestação	Causa
Diminuição da firmeza e elasticidade	Frouxidão tecidual, ocasionada principalmente pela falta de fibras de colágenos e elastina
Manchas acastanhadas irregulares e difusas	Decorrentes da diminuição das células de melanina na pele
Palidez	Devido à falta de microcirculação, que com a idade vai ficando menos presente na pele
Desidratação	Diminuição na troca de nutrientes e falta oxigenação entre os tecidos; diminuição da camada de gordura, deixando a pele fina e seca e dando como resultado, as indesejáveis rugas
Diminuição da sensibilidade aos estímulos táteis e sensibilidade à pressão	Diminuição dos corpúsculos de Pacini e Meissner.

Adaptado de Kede e Sabatovich (11)

Com o passar dos anos, a capacidade de renovação e reparo celular diminui, e, conseqüentemente, a quantidade de células nas camadas da pele (epiderme, derme e hipoderme) também é reduzida (4-5).

A epiderme envelhecida apresenta pequena alteração na sua espessura, com uma grande perda de melanócitos, deixando-a mais susceptível às ações dos raios ultravioleta e das células de Langerhans, gerando menor resposta imunológica. As alterações mais significativas acontecem na junção dermoepidérmica que mostra achatamentos dos cones interpapilares, diminuindo a aderência, e entre a derme e a epiderme, o que diminui a circulação de nutrientes e metabólicos entre essas duas camadas (4-5,7).

Na derme envelhecida, os fibroblastos, que são responsáveis pela reposição de colágeno e elastina, diminuem sua capacidade de renovação e reparo, perdendo a firmeza e contribuindo com a flacidez da pele. As glândulas sebáceas reduzem sua produção de óleo, causando ressecamento na pele, que é progressivo depois dos 30 anos de idade. Assim como as glândulas sebáceas as glândulas sudoríparas também diminuem seu desem-

penho ocasionando perda no controle de temperatura, ocorre também a perda na sensibilidade sensorial de pele, devido à queda na densidade dos corpúsculos de Pacini e Meissner. Além disso, ocorre uma significativa redução dos vasos sanguíneos na derme e na hipoderme, que também sofre com a diminuição de sua camada de gordura (8).

Como todos os outros órgãos, a pele também é afetada pelas alterações hormonais, que ocorrem durante o processo de envelhecimento. Entre os hormônios presentes na pele podem ser destacados os esteroides androgênicos, secretados pelas gônadas e pelo córtex suprarrenal, que agem nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas; e os hormônios polipeptídios da hipófise, que acometem os melanócitos. Além disso, os hormônios são de extrema importância para o desenvolvimento e função fisiológica da epiderme, derme e hipoderme. Apesar dos estudos serem escassos quanto à existência de conexão direta ou indireta entre o envelhecimento e a deficiência hormonal, acredita-se que estes estão envolvidos no envelhecimento intrínseco (2,4,7-8).

Quadro 2. Teorias do Envelhecimento

Teoria	Conceito
Teoria do Relógio Biológico	Afirma que o organismo possui um relógio que determinaria quando se inicia o envelhecimento, onde o controle se faria em nível hormonal, com centro regulador situado no cérebro. Os conceitos em torno desta teoria ainda necessitam ser mais bem esclarecidos, como por exemplo, a identificação e localização exata do relógio biológico.
Teoria da Multiplicação Celular	Defende que quase todas as células do organismo, exceto as cerebrais, possuem uma capacidade intrínseca de se multiplicar, e que com o passar do tempo esta multiplicação vai diminuindo, até sua parada total. Esta teoria vem perdendo espaço entre os estudos científicos, pois segundo os cientistas, esta teoria mostra mais uma causa do envelhecimento, ao invés de explicar os mecanismos que determinam a diminuição da multiplicação celular.
Teoria das Reações Cruzadas de Macrocélulas	Esta teoria escrita por Bjorkstein defende que o organismo humano é formado por trilhões de moléculas definidas, onde seu equilíbrio é determinado pela conservação da normalidade. Mas que, por reações cruzadas, estas moléculas acabam perdendo suas características, produzindo alterações tissulares e assim levando ao envelhecimento.
Teoria do Desgaste	Esta teoria defende que o corpo humano desgasta assim como todas as outras máquinas. Com o tempo os órgãos e sistemas são submetidos a lesões que quando não reparados completamente, se somam, dificultando o funcionamento completo dos mecanismos homeostáticos.
Teoria Autoimune	Para esta teoria as sucessivas mutações ocorridas no DNA das células levariam a sínteses de produtos diferentes dos normais, não sendo reconhecidos pelas células imunocompetentes. Por essa razão estes produtos atuariam como auto-antígenos, causando uma resposta autoimune, e assim levando ao envelhecimento.
Teoria dos Radicais Livres	Atualmente a mais aceita, esta propõe que o radical livre superóxido e outros, danificam componentes celulares macromoleculares, predispondo às doenças e acelerando o envelhecimento dos tecidos.

Adaptado de Ruivo (14)

Envelhecimento Extrínseco. Desencadeado pela interação com fatores ambientais, especialmente exposição aos raios ultravioleta, o envelhecimento extrínseco traz modificações que surgem a longo prazo e superpõem-se ao envelhecimento intrínseco (7,11). Ocorre em regiões do tegumento que se acham expostas ao meio ambiente como, por exemplo, a face, pescoço, dorso das mãos e antebraços. Nestas regiões a pele fica hiperpigmentada, flácida e com rugas aparentes (4,12). Os raios ultravioleta (UV) são fatores importantes para o envelhecimento prematuro da pele, e são divididos em UVA, UVB e UVC, sendo que o UVC não consegue atravessar a camada de ozônio. Os raios UVB tem sua intensidade variada ao longo do dia e atingem somente a epiderme, causando alteração no DNA dos queratinócitos e dos melanócitos. Os raios UVA têm intensidade constante e penetram profundamente na pele, atingindo a epiderme

e a derme. Ao penetrar na derme, os raios UVA danificam as fibras de colágeno e elastina, deixando a pele com menor resistência e elasticidade, contribuindo para a formação das rugas (7,9,12).

Além do sol, outros fatores, como o fumo, o consumo excessivo de álcool, as agressões do meio ambiente, fatores mecânicos, fatores nutricionais, carência hormonal e má alimentação, também são grandes responsáveis por diminuir as funções celulares, contribuindo desta forma para o envelhecimento cutâneo (9).

As alterações causadas pelo envelhecimento extrínseco da pele são significativamente diferentes daquelas causadas pelo envelhecimento intrínseco. A pele envelhecida intrinsecamente apresenta textura mais lisa, ligeiramente atrofiada, com rugas discretas e sem alterações pigmentares, enquanto a pele fotoenvelhecida tem su-

perfície nodular áspera, ressecada e espessa, sem elasticidade, apresenta discromias e rugas acentuadas (4,8).

Teorias do processo de envelhecimento. As consequências do envelhecimento são conhecidas; contudo, o mesmo não ocorre com a exata causa do envelhecimento. Por conta disso, existem diversas teorias que tentam explicar as causas do envelhecimento, apresentadas no Quadro 2.

Quase todas essas teorias são plausíveis e possuem, na sua maioria, base científica sólida. Assim, a principal razão de não se chegar a um consenso e a uma sistematização dessas teorias, é a complexidade inerente ao organismo vivo. Entre todas essas teorias pode ser destacada a mais conhecida, a teoria da formação dos radicais livres (12,14-15).

Teoria dos radicais livres. Conhecida desde o século passado, pelos conceitos de Paul Bert, que demonstrou que o oxigênio em altas concentrações poderia ser tóxico para vários tecidos do corpo humano (4,14). Os radicais livres causam danos nas membranas celulares, ou qualquer outra parte da mesma, inclusive ao núcleo, onde se encontra o DNA, re-

sponsável pela carga genética das células. Ao ter seu DNA danificado estas células entram em apoptose, ou sofrem mutações, acelerando o processo de envelhecimento ou dando início a graves doenças, como o câncer de pele, por exemplo (4,8,14).

Os radicais livres são moléculas que estão em constante busca pelo elétron faltante da sua camada externa; quando dois radicais livres se encontram eles reagem entre si e deixam de agir como radical livre, mas quando reagem com certas moléculas neutras e com número par de elétrons, acarretam uma reação em cadeia, gerando uma infinidade de radicais livres, começando um processo que desestrutura as células afetadas, abalando toda a estrutura do organismo (4,8,12,14).

Rugas. As rugas aparecem como um processo natural do envelhecimento intrínseco e também têm sua evolução influenciada pelos fatores extrínsecos. São resultados de mudanças na estrutura subcutânea da pele, podendo ser classificadas de acordo com a origem e estrutura anatomopatológica (3,6,11). As rugas são classificadas em superficiais moderadas e profundas, conforme pode ser observado no Quadro 3.

Quadro 3. Classificação de rugas da pele

Tipo de Rugas	Tecido Acometido
Rugas superficiais	Ocorrem devido a alterações produzidas apenas pela epiderme.
Rugas moderadas	Ocorrem devido alterações na epiderme e na derme papilar.
Rugas profundas	Ocorrem devido a alterações na epiderme, derme papilar e derme reticular, sendo o nível mais grave, e mais difícil de ser tratada.

Adaptado de Kede e Sabatovich (11) e Kadunc (13)

Envelhecimento e seus reflexos sobre a autoestima. No Brasil, e no mundo inteiro, é crescente o número de pessoas com mais de 60 anos, consequência da melhora na qualidade de vida destes indivíduos. Contudo, os padrões de beleza impostos pela sociedade ainda valorizam uma pele com aparência jovial, e quando estes padrões de beleza não são atingidos, diferentes problemas podem desencadeados, como perda da autoestima, depressão e transtornos psicológicos e alimentares, pois o idoso, em muitas culturas, é considerado pouco atraente e incapaz (10).

O envelhecimento cutâneo é um processo natural e contínuo que afeta a função da pele e sua aparência (10,16). Diante das indesejáveis modificações estéticas que o envelhecimento acarreta, muitos indivíduos começam uma desesperada busca por “fórmulas mági-

cas”, procedimentos estéticos ou cirurgias plásticas, na esperança de manter uma aparência jovial eternamente (8,16).

Rejuvenescimento. Os procedimentos chamados “rejuvenescimento facial” surgiram a fim de prevenir ou tratar as desordens estéticas ocasionadas pelo processo de envelhecimento. É crescente o número de pessoas que procuram as clínicas dermatológicas por finalidades estéticas, buscando melhorar sua aparência e reverter os sinais do envelhecimento (3,6,9).

O rejuvenescimento facial traz grandes melhoras na qualidade de vida, resgatando a autoestima destes indivíduos (8,16). As técnicas para o rejuvenescimento facial têm avançado muito nos últimos anos, oferecendo muitas opções para melhorar a aparência das linhas de expressão, rugas e flacidez da pele (2,3,6,17,18).

As cirurgias plásticas aplicadas à face variam conforme as necessidades individuais de cada paciente e entre as mais procuradas destacam-se a ritidoplastia (lifting), a blefaroplastia (correção do contorno palpebral), a rinoplastia e a lipoesculptura (3,6,8,10,17-18).

Além das cirurgias existem as técnicas não invasivas que também apresentam grande procura e merecem destaque, pois não exigem interrupção do trabalho e da vida social, devido sua rápida recuperação. Dentre as técnicas não invasivas utilizadas na prevenção e tratamento do envelhecimento facial, destacam-se o laser, a radiofrequência, a luz pulsada, o peeling, a microcorrente e o microagulhamento. Outro recurso bastante utilizado é a aplicação de produtos cosméticos, que graças à tecnologia empregada em sua fabricação, contam com uma ampla variedade de formulações que ajudam a diminuir os radicais livres, clarear as hiperpigmentações e, principalmente, melhorar o metabolismo da pele a fim de atenuar as linhas de expressão e rugas (2,3,5,10). O uso tópico de cosméticos antienvelhecimento deve ser determinado de acordo com a necessidade da pele de cada indivíduo. Os ativos antioxidantes, como a vitamina C, a vitamina E, a coenzima Q10, os flavonoides, entre vários outros, agem na pele neutralizando a ação dos radicais livres, principais responsáveis pelo envelhecimento extrínseco. O mecanismo de ação dos antioxidantes é baseado na doação de um elétron as estas moléculas instáveis e altamente reativas (11,12,19).

Os hidratantes também são de extrema importância para a pele, pois além de servirem como veículos transportadores de nutrientes para as células, também são responsáveis pela hidratação da pele, formando uma barreira que impede a perda de água da derme e, conseqüentemente, seu ressecamento e envelhecimento (2,5,7,12,19).

As rugas, que são uma das principais consequências do envelhecimento facial, são formadas principalmente pela excessiva estimulação das fibras musculares da face, causadas pelo excesso de expressões faciais. Para impedir a contração destes músculos faciais, é empregado o uso da toxina botulínica A, que é um procedimento não cirúrgico, porém invasivo, muito utilizado no rejuvenescimento facial (5,9).

A toxina botulínica é uma neurotoxina produzida pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum*, que ao ser aplicada, por meio de injeções intradérmicas, bloqueia a liberação da acetilcolina das terminações nervosas motoras dos neurônios, paralisando o músculo temporariamente. Sua ação ocorre na junção neuromuscular

por exocitose, onde há a liberação de vesículas contendo acetilcolina, um neurotransmissor responsável pela comunicação celular, que resulta em contração muscular. Para poder liberar a junção neuromuscular, a acetilcolina depende das proteínas do complexo SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) que são de fundamental importância na fusão de membrana para a formação e liberação do conteúdo vesicular (acetilcolina) na terminação nervosa. A toxina botulínica age sobre uma destas proteínas do complexo SNARE, a SNAP 25, impedindo a liberação da acetilcolina, levando à não ocorrência da contração muscular (4,5,8,11,20-22).

A toxina botulínica é aplicada sobre os músculos da face, com finalidade de reduzir as linhas de expressões. Como alternativa não invasiva, há algumas substâncias tensoras, dentre as quais o acetilhexapeptídeo-3, que promete ação similar à toxina botulínica (5,20).

Acetilhexapeptídeo-3. O mercado cosmético tem lançado vários peptídeos para veiculação em formulações antienvelhecimento, devido à capacidade destes em melhorar a firmeza e a elasticidade de pele (23). Os peptídeos são biomoléculas que contêm dois ou dezenas de resíduos de aminoácidos unidos entre si por meio de ligações peptídicas. Essas substâncias possuem diversas funções no organismo, podendo agir como hormônios ou fatores liberadores desses; como neuropeptídeos, neurotransmissores; antibióticos naturais; ou substratos de proteases (24).

O acetilhexapeptídeo-3 (AHP - arginina-ácido glutâmico-ácido glutâmico-metionina-ácido glutâmico-arginina) vem sendo utilizado em formulações cosméticas antienvelhecimento devido suas propriedades tensoras; associado a esse efeito, a aplicação local deste peptídeo promove a hidratação, proteção e melhora das propriedades mecânicas da pele (2,25).

Em um dos primeiros estudos encontrados com o acetilhexapeptídeo-3 (26) foi realizada uma análise topográfica da pele e os resultados mostraram que essa substância, quando aplicada na face de voluntárias, por 30 dias, proporcionou a atenuação da profundidade das rugas. Porém esse estudo salientou que o mecanismo de ação deste peptídeo, quando aplicado diretamente na pele ainda não estavam bem estabelecidos, visto que o efeito observado na análise topográfica da pele não estava relacionado à sua ação proposta inicialmente, na junção neuromuscular, de acordo com estudos *in vitro* (26).

Trabalhos recentes mostraram que esse hexapeptídeo sintético inibe a ação de neurotransmissores

(acetilcolina), reduzindo temporariamente a atividade muscular na região específica da pele em que foi aplicado, exercendo dessa maneira um efeito tensor, contribuindo assim para diminuição de rugas e linhas de expressão (1,5, 17,19,21,27). Neste contexto podem ser destacados outros trabalhos.

Um estudo *in vivo* foi realizado com 60 voluntários (as) de 25 a 60 anos, divididos em 2 grupos, onde o grupo 1 aplicou uma emulsão contendo 10% de acetilhexapeptídeo-3 e o grupo 2 aplicou placebo, na região da face, por 30 dias. Para análise dos dados foram utilizadas impressões de silicone retiradas antes e depois do tratamento, sendo avaliadas e classificadas as rugas, antes e após o tratamento. Os resultados mostraram uma diminuição significativa das rugas (48,9%) no grupo em comparação com o grupo 2 (0%), que recebeu placebo (1).

Em outro estudo *in vivo* também foram utilizadas impressões de silicone para análise. Foram selecionadas 10 voluntárias com idade em torno de 44 anos e com a pele considerada seca, que utilizaram uma emulsão com 10% de acetilhexapeptídeo-3, no contorno do olho direito, e placebo no contorno do olho esquerdo, 2 vezes ao dia, por 30 dias. Os resultados mostraram que o acetilhexapeptídeo-3 promoveu uma atenuação significativa da profundidade das rugas (30%), enquanto o uso de placebo não resultou em mudança significativas na topografia da pele (29).

Outro estudo foi realizado com experimentos *in vitro* e *in vivo*. No ensaio *in vitro*, foi avaliada a morfologia dos fibroblastos após 5 dias de incubação com acetilhexapeptídeo-3, sendo que os resultados mostraram uma coloração mais intensa das células, sugerindo uma proliferação de fibroblastos; além disso, as células apresentaram melhor formação em comparação às células do grupo controle. O ensaio *in vivo*, envolveu 10 voluntárias, que aplicaram uma emulsão 10% de acetilhexapeptídeo-3 no contorno dos olhos, 2 vezes ao dia por 30 dias. Houve diminuição significativa (até 27%) na profundidade das rugas das voluntárias (15), corroborando os dados encontrados anteriormente (29).

Em outro estudo *in vivo* foi utilizada a metodologia de análise por fotografia, auto-avaliação e análise da pele (cromômetro) por dermatologista. Foram selecionadas 42 mulheres caucasianas, com textura da pele moderada (rugosidade, linhas finas, flacidez e/ou irritabilidade), que utilizaram uma emulsão 10% de acetilhexapeptídeo-3, 2 vezes ao dia, por 16 semanas, na região de pescoço e colo. Foi realizado um estudo comparativo no início do tratamento e nas semanas 8, 12 e 16, sendo que os

resultados mostraram melhora na textura das áreas do pescoço e colo, redução da aparência de linhas e rugas, aparência da pele mais jovem e firme. Além disso os autores destacaram que a formulação foi bem tolerada, sem alterações significativas nos parâmetros de irritação ao longo do estudo (14).

Em outro estudo, 40 voluntárias, de 35 a 55 anos, foram divididas em dois grupos. O grupo 1 aplicou placebo no antebraço esquerdo e no rosto, e uma emulsão de acetilhexapeptídeo-3 no antebraço direito; o grupo 2 aplicou uma emulsão de acetilhexapeptídeo-3 no antebraço esquerdo e na face, e placebo no antebraço direito. As aplicações foram realizadas 2 vezes ao dia por 4 semanas e, para a análise, foi utilizada a técnica de biofísica e análise de imagens da pele (Visioscan VC 98). O acetilhexapeptídeo-3 apresentou um efeito significativo na diminuição da anisotropia da pele da região da face em comparação ao placebo; na região interna do antebraço, não foi verificada diferença significativa, quando comparado ao placebo. Em relação à hidratação, tanto na região da face como no antebraço, não houve resultados estatisticamente significativos (30).

Os estudos *in vivo* foram realizados em diferentes regiões, em um período de 30 dias ou 16 semanas, sendo que os voluntários (as) foram submetidos a duas aplicações diárias, e a concentração de acetilhexapeptídeo-3, na maioria dos estudos, foi de 10% nas formulações testes. Em todos os estudos os resultados obtidos mostraram que o acetilhexapeptídeo-3 reduziu a anisotropia, melhorando significativamente o tônus e a firmeza da pele na região facial.

Ao contrário da maioria dos trabalhos, Tadini e cols (2013) mostraram que a aplicação do acetilhexapeptídeo-3, na região interna do antebraço, não causou alteração significativa na pele, sugerindo que os efeitos das formulações cosméticas nas duas regiões estudadas são diferentes (30). Levando em consideração o fato de a pele da região da face, pescoço e colo é mais vulnerável ao fotoenvelhecimento do que a parte interna do antebraço, suas características são bastante diferentes. Esses resultados corroboraram com os resultados encontrados do estudo anterior, para a região interna do antebraço, no qual os autores também relataram que as formulações contendo acetilhexapeptídeo-3 não exerceram efeito hidratante superior ao veículo (19).

Na avaliação em culturas em células de fibroblastos por um período de 5 dias, foi possível observar que as células incubadas com acetilhexapeptídeo-3 apresentaram coloração mais intensa, característica de pro-

liferação celular; e, além disso, apresentaram melhor formação em comparação com as que não receberam a formulação contendo o ativo (15).

A maioria dos estudos mostrou que as diferenças entre a pele tratada e a não tratada foram significativas, apresentando redução da profundidade e largura das rugas, em comparação com a pele no início do tratamento.

Os trabalhos citam, ainda, que o acetilhexapeptídeo-3 é capaz de permear a camada córnea da pele, amenizando as linhas de expressão e rugas. Esse ativo mostrou ser uma promissora alternativa ao uso da neurotoxina botulínica, vem sendo empregado em formulações antienvelhecimento, ganhando mercado entre os consumidores que optam por minimizar os efeitos das rugas sem intervenção invasiva (1,5,20,21,31). O acetilhexapeptídeo-3, é uma substância de baixo peso molecular, que foi sintetizada com objetivo de mimetizar os efeitos da neurotoxina botulínica, embora muito menos potente quando comparado a neurotoxina botulínica (14,20-21,29-31).

CONCLUSÃO

O acetilhexapeptídeo-3 (AHP) é um ativo tensor, de aplicação tópica, que promove melhoras significativas na aparência da pele envelhecida. Os estudos realizados mostraram a eficácia do acetilhexapeptídeo-3 na melhora da tonicidade e da elasticidade da pele, proporcionando a diminuição expressiva das rugas e linhas de expressões. Associado a este fato, as regiões tratadas com o ativo apresentaram diminuição da anisotropia da pele, o que sugere que o acetilhexapeptídeo-3 é interessante em tratamentos para o rejuvenescimento, podendo ser considerado, desta forma, uma substância eficaz para aplicação em formulações cosméticas com finalidade antienvelhecimento.

REFERÊNCIAS

1. Wang Y, Wang M, Xiao S, Pan P, Li P, Huo J. The anti-wrinkle efficacy of argireline, a synthetic hexapeptide, in chinese subjects. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14(2):147-153. DOI: 10.1007/s40257-013-0009-9.
2. Matos SP. *Cosmetologia Aplicada.* São Paulo: Érica. 2014.
3. Mateus A, Palermo E. *Cosmiatria e laser: prática no consultório médico.* São Paulo: AC Farmacêutica. 2015.
4. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26(1):37-46. DOI: 10.1016/j.jtv.2016.03.002.
5. Ribeiro C. *Cosmetologia aplicada a Dermoestética.* 2nd. ed. São Paulo: Pharmabooks. 2010.
6. Sandoval MHL, Ayres EL. *Preenchedores.* 1nd. ed São Paulo: AC Farmacêutica. 2015.
7. Frangie CM, Botero AR, Lees DM, Sanford B, Shipman F, Wurdinger V, Higuchi CT. *Milady cosmetologia: ciências gerais, da pele e das unhas.* São Paulo: Cengage. 2016.
8. Maio M. *Tratado de medicina estética.* 2nd. ed. São Paulo: Roca. 2011.
9. Teston AP, Nardino D, Pivato L. Envelhecimento cutâneo: teoria os radicais livres e tratamentos visando à prevenção e o rejuvenescimento. *Revista Uningá.* 2010; 24:71-92.
10. SBCD. *Sociedade Brasileira de Cirurgia e Dermatológica. Envelhecimento: Envelhecimento cutâneo.* 2010.
11. Kede MPV, Sabatovich O. *Dermatologia Estética.* 3rd. ed. São Paulo: Atheneu. 2015.
12. Dunaway S, Odin R, Zhou L, Ji L, Zhang Y, Kadekaro AL. Natural Antioxidants: multiple mechanisms to protect skin from solar radiation. *front. Pharmacol.* 2018; 9:1-14. DOI: 10.3389/fphar.2018.00392.
13. Kadunc B. *Tratado de Cirurgia Dermatológica, Cosmiatria e lazer.* Rio de Janeiro: Elsevier. 2013.
14. Ruivo AP. *Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação.* [Dissertação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa. 2014.
15. Galena. *Argireline® (Lipotec/Espanha): O hexapeptídeo-antiaging da Lipotec.* Informe Científico. 2014.
16. Machado RMI, Cavalière SI. O envelhecimento e seus reflexos biopsicossociais. *Cadernos Unisuam.* 2012; 2(1):110-120.
17. Hill P, Owens P. *Milady Laser e Luz.* São Paulo: Cengage. 2017.
18. Hill P. *Milady Microdermoabrasão.* São Paulo: Cengage. 2016.
19. Michalun MV, Dinardo JC. *Milady dicionário de ingredientes para cosmética e cuidados com a pele.* São Paulo: Cengage. 2016.
20. Wisniewski JD, Ellis DL, Lupo MP. Facial rejuvenation: combining cosmeceuticals with cosmetic procedures. *Cutis.* 2014; 94(3):122-126.
21. Schlessinger J, Green B, Edison BL, Murphy L, Sabherwal Y. A firming neck cream containing n-acetyl glucosamine significantly improves signs of aging on the challenging neck and décolletage. *J. Drugs. Dermatol.* 2016;15(1):47-52.

22. Farage MA, Miller KW, Maibach HI. Textbook of Aging Skin. Berlin: Springer. 2010.
23. Andre-Frei V, Perrier E, Augustin C, Damour O, Bordat P, Schumann K, Forster TH, Waldmann-Laue M. A comparison of biological activities of a new soya biopeptide studied in an in vitro skin equivalent model and human volunteers. *Int. J. Cosmet. Sci.* 1999; 21:299-311.
24. Machado A, Liria CW, Proti PB, Remuzgo C, Miranda MTM. Síntese química e enzimática de peptídeos: princípios básicos e aplicações. *Quím. Nova.* 2004; 27(5): 781-789.
25. Ruiz MA, Clares B, Morales ME, Gallardo V. Preparation and stability of cosmetic formulations with an anti-aging peptide. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2007; 58(2):157-171.
26. Blanes-Mira C, Merino JM, Valera E, Fernandez-Bal-lester G, Gutierrez LM, Viegra S, Perez-Paya E., Ferrer-Montiel A. Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis. *J. Neurochem.* 2004; 88:124-135.
27. Michalun MV, Dinardo JC. *Milady Dicionário: Ingredientes para pele.* 2nd. ed. São Paulo: Cengage Learning. 2016
28. Draelos ZD. *Cosmecêuticos.* 2nd. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009.
29. Puig A. *Synthetic actives for cosmetic applications. Cosmetics & Toiletries (Espanha).* 2012.
30. Tadini KA, Mercurio DG, Campos PM, Campos BGM. Acetyl hexapeptide-3 in a cosmetic formulation acts on skin mechanical properties - clinical study. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2015; 51(4):901-909. DOI.org/10.1590/S1984-82502015000400016
31. Gomes RK, Damazio MG. *Cosmetologia: Descomplicando os princípios ativos.* 4nd. ed. São Paulo: LMP. 2013