

FATORES DE CRESCIMENTO PARA O TRATAMENTO DE REJUVENESCIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

GROWTH FACTORS FOR CUTANEOUS REJUVENATION TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW.

CARVALHO, Débora Rocha ¹

¹Academica do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz. Debrocha2016@gmail.com

Resumo

O presente artigo trata-se de uma revisão sistemática sobre fatores de crescimento que visam tratar o envelhecimento cutâneo, um assunto grandemente abordado pelo indivíduos, em especial do sexo feminino, sendo seus maiores desejos amenizar os sinais que o envelhecimento causa a pele, seja de forma preventiva ou seguindo um tratamento realizado por profissionais da área da estética. Sendo assim, os fatores de crescimento tem papel importante no reparo tecidual, sendo um aliado no tratamento para rejuvenescimento, pois estimulam a proliferação celular e tornam as fibras de colágeno e elastina mais resistentes e estruturadas. Este estudo tem por objetivo reunir evidências científicas com o intuito de verificar a eficácia de diferentes fatores de crescimento. Diante disso, foram encontrados 5 artigos originais que se encaixavam nos critérios de inclusão para assim ser elaborado o presente artigo. Os principais fatores de crescimento usados foram o fator de crescimento nano-encapsulado recombinante humano, GDF11 e fator de crescimento condicionado por MSC, no entanto, o que apresentou maior eficácia foi o fator de crescimento nano-encapsulado recombinante humano.

Palavras chaves: growth factor, photoaging e growth fator for treatment of aging.

Abstract

This article is a systematic review of growth factors that aim to treat skin aging, a subject widely addressed by individuals, especially females, and their greatest desire is to alleviate the signs that aging causes the skin, whether preventively or following a treatment carried out by professionals in the field of aesthetics. Thus, growth factors play an important role in tissue repair, being an ally in the treatment for rejuvenation, as they stimulate cell proliferation and make collagen and elastin fibers more resistant and structured. This study aims to gather scientific evidence in order to verify the effectiveness of different growth factors. Therefore, five original articles that fit the inclusion criteria were found to be able to elaborate this article. The main growth factors used were recombinant human nano-encapsulated growth factor, GDF11 and MSC-conditioned growth factor, however, the most effective was the human recombinant nano-encapsulated growth factor.

INTRODUÇÃO

A pele é uma interface do corpo com o ambiente externo possuindo importante função de barreira, sendo esta essencial para manter a vida. É um órgão composto por duas camadas, a epiderme camada superior e a derme camada inferior, que são

ligadas uma à outra por meio da lamina basal. São as células destas camadas que sofrem acúmulos progressivos de diversas alterações deletérias dando sinais de uma pele envelhecida com rugas, linhas de expressão, desidratação e flacidez.

O envelhecimento é um evento cronológico que ocorre fisiologicamente por fatores intrínsecos do organismo, mas é acelerado por fatores extrínsecos. O envelhecimento intrínseco é caracterizado como consequência de fatores genéticos e mudanças corporais que acontecem com o passar dos anos, enquanto o envelhecimento extrínseco é descrito por influências ambientais, sendo a irradiação UV a principal delas.

Devido a uma exposição crônica aos agentes externos ou até mesmo aos fatores intrínsecos lesões são causadas a cutis, entre elas estão o afinamento das camadas epidérmicas e dérmicas deixando-as mais secas e com gradativa perda da sua função de barreira. A pele também muda totalmente sua composição, tendo uma redução de colágeno, elastina e ácido hialurônico, decorrente de uma ruptura na matriz extracelular na camada da derme. As metaloproteinases de matriz, proteínas importantes na remodelação dos tecidos do corpo, são estimuladas e acabam intensificando sua atividade de degradação de colágeno, elastina, proteoglicanas e componentes da junção dermo-epidérmica deixando a MEC desorganizada. O fotoenvelhecimento também deixa problemas irreversíveis na pele, como o câncer de pele, por induzir mutações no supressor de tumor p53. A irradiação UV ainda causa senescência em fibroblastos dérmicos por provocar expressão e secreção de IGF-1. Os raios UVA afetam o DNA, o que influencia altamente na produção de ROS nas mitocôndrias, resultando em uma degradação intensa de colágeno e elastina na derme. Já os raios UVB por terem um alcance limitado, atingem somente a camada da epiderme, gerando danos aos queratinócitos e melanócitos. O cálcio tem participação importante no processo de cornificação da epiderme, pois regula a expressão de genes trabalhando de maneira dose-dependente, isto acontece naturalmente em peles jovens, no entanto, em peles antigas a distribuição se torna regular. Acontece ainda, ausência da sensibilidade por diminuir o número de terminações nervosas e de secreções de hormônios sexuais. Entretanto, o resultado são rugas finas e profundas, linhas de expressão, flacidez, desidratação, perda da elasticidade, descamação e manchas, características de uma pele envelhecida (RINNERTHALER, M.; BISCHOF, J.; STREUBEL, K.M.; ET AL., 2015).

No envelhecimento, há classificações de graus elaborada por Glogau, podendo ser descrito com tipo, idade provável e sinais clínicos, definindo as alterações que podem ser encontradas em diferentes idades. O tipo I é definido por envelhecimento precoce, está presente em pessoas com idade menor que 35 anos e seus sinais clínicos são algumas pigmentações, inexistência de queratose e poucas rugas superficiais. O tipo II, está descrito como envelhecimento ligeiro e moderado, ocorre nas pessoas por volta dos 40 anos de idade e os sinais clínicos encontra-se com poucos lentiligos visíveis, queratose seborreica palpável e não visível e ligeiras linhas de expressão. No tipo III, o envelhecimento está marcado e presente em pessoas com a idade por volta e a cima dos 50 anos, encontra-se uma pele com discromia marcada, queratose seborreica marcada e “rugas de descanso” permanentes. E por fim, o tipo IV, definido por envelhecimento muito marcado que ocorre em pessoas a cima de 60-70 anos de idade, suas características clinicas são pele de cor cinza/amarelada, enrugamento geral com inexistência de áreas afetas e pode ter tumores malignos (PINTO, M. S. S., 2014).

É de conhecimento de todos que o envelhecimento é umas das queixas principais dos indivíduos, principalmente das mulheres, seja ele de forma preventiva ou para tratar os sinais que já estão visíveis na pele. No presente estudo, duas opções com eficácia cientificamente comprovada para tratamento do fotoenvelhecimento são discutidas. Dentre elas, está a técnica de microagulhamento, que se resume em um equipamento formado por um rolo revestido de agulhas feitas de aço inoxidável cirúrgico e o comprimento das agulhas pode variar de 0,25 mm a 2,5 mm de diâmetro. Este tratamento, realiza perfurações no estrato córneo que não danificam a epiderme, estas perfurações geram um processo inflamatório, em que são liberadas grandes quantidades de citocinas que são responsáveis pela imunoregulação e reparo do tecido, ou seja, fatores de crescimento que contribuem para a proliferação celular, em especial as de fibroblastos, que participam da produção de colágeno. As perfurações cutâneas podem contribuir também para a permeação de ativos cosméticos utilizados no tratamento (GRIGNOLI, L. C. E., 2015).

Segundo Vieira, et al. (2011), os fatores de crescimento são moléculas biologicamente ativas que atuam a nível de membrana celular levando a uma ação diretamente no núcleo celular. Estas moléculas são produzidas por células epidérmicas e epiteliais denominadas macrófagos, fibroblastos e queratinócitos. Para

aplicação tópica, tem sido uma alternativa da cosmetologia para o rejuvenescimento, já que, destacam-se no processo de cicatrização, realizando proliferação do tecido dérmico e reepitalizando por meio da substituição das fibras desorganizadas de colágeno e elastina para fibras mais resistentes e estruturadas.

Por tanto, o objetivo deste estudo foi reunir evidências científicas para observar a eficácia de diferentes fatores de crescimento para o tratamento de rejuvenescimento cutâneo.

POCEDIMENTOS METODOLOGICOS

Para que se encontrasse artigos para o desenvolvimento do presente estudo, foram usadas palavras de busca específicas na linguagem estrangeira, o inglês, entre elas estão, growth factor, photoaging e growth factor for treatment of aging, nos sites de busca pub med e google acadêmico. Alguns critérios particulares deveriam estar exibidos nos artigos de busca para sua aceitação, sendo assim, foi verificado se o artigo era original, ou seja, se ele apresentava um tratamento, e se incluía pré-avaliação e pós-avaliação. O artigo também deveria apresentar o tratamento com estabelecimento da faixa etária para participação do estudo, padronização na forma de avaliação dos participantes, ter grupos diferentes de intervenção e ter pelo menos 3 pessoas em cada grupo, estes foram outros critérios analisados para inclusão do artigo, mas que não eram obrigatórios. Critérios para a exclusão do artigo também foram observados, como a data de publicação que deveria ser posterior ao ano de 2015.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1: artigo coletado para a realização do artigo de revisão sistemática.

Autor e ano	População e Faixa etária	Tamanho da amostra	Objetivo (s) do estudo	Instrumento de avaliação	Procedimentos - protocolo	Resultados – conclusão
Jolanta Ldkowiak-Baldys, Uma Santhanam, Sean M. Buchanan, Kathleen Lindahl Pfaff, Lee L. Rubin, John Lyga. Ano: 10 de junho de 2019.	2 mulheres, uma de 51 anos e outra de 54 anos de idade.	De 1 biópsia foram feitos 2 grupos e de outra biópsia apenas 1 grupo.	Avaliar os efeitos do fator de crescimento GDF11 para a formação de pró-colágeno I e ácido hialurônico.	Foram feitas análises de imagens histológicas.	G1: As células de FDPH foram cultivadas em meio DMEM e tratadas por 24h com 10 ng/ml ou 100 ng/ml de GDF11. O meio condicionado foi coletado após 48h e armazenadas a -80°C. G2: Os equivalentes de pele forma cultivados por 48h em meio livre de F.C. O rGDF11 foi aplicado por 24h. Foi feito coleta do meio e reaplicação do rGDF11 por mais 24h. Duas amostras do meio condicionado foram agrupadas e congeladas em -80°C. As amostras foram descongeladas e analisadas por fluorescência homogenia resolvida no tempo. G3: Os explantes de pele humana foram cultivados em meio Williams'E modificado por 6 dias para análise do colágeno e 3 dias para análise do AH. 10 ng/ml ou 100 ng/ml de GDF11 foram aplicados diariamente nas superfícies da réplica. Após 6 dias foram avaliadas por ensaio de viabilidade.	No tratamento em fibroblastos dérmicos primários humanos, equivalentes de pele 3D de espessura total e explantes de pele foi observado produção de pró-colágeno I significativamente aumentada. A análise do meio condicionado coletado de monocamadas de fibroblastos mostrou que aumentou significativamente a secreção de ácido hialurônico em comparação com o veículo. Os equivalentes de pele tratados com 100 ng/ml de rGDF11 influenciou uma dúzia de genes relevantes para a função de barreira da pele, aumentou genes relacionados a produção de matriz extracelular, proliferação celular e diferenciação celular. Também se verificou um aumento da proteína P-Smad2/3.Ocorreu somente uma alteração na expressão da colagenase MMP-9, que aumentou cerca de 3,5 vezes, mas está relacionado a remodelação da matriz.

Tabela 1 - F.C. e a abreviatura para fator de crescimento.

Tabela 2: artigo coletado para a realização do artigo de revisão sistemática.

Autor e ano	População e Faixa etária	Tamanho da amostra	Objetivo (s) do estudo	Instrumento de avaliação	Procedimentos - protocolo	Resultados – conclusão
Meng Zhang, Thai Zhang, Yanan Tang, Guiyun Ren, Yannin g Zhang e Xiangyu Ren. Ano: 17 de julho de 2020	Adultos entre 19 e 35 anos de idade. Não foi revelado o sexo.	6 participantes em 3 grupos de células.	Investigar o mecanismo subjacente do CGF no fotoenvelhecimento induzido por UVA de fibroblastos dérmicos humanos (HDFs).	O software estatístico SPSS 21.0 foi usado para análise estatística.	Os tecidos da pele foram colocados em meio DMEM. As células foram caracterizadas usando imunohistoquímica. Os HDFs foram semeados em uma placa de 96 poços e no segundo dia foram expostas em diferentes doses em radiação UV a uma distância de 15 cm. Após a irradiação com UVA 20 J/cm ² , as células foram cultivadas em meio contendo diferentes concentrações de CGF (5, 10, 15 e 20%). O ensaio colorimétrico de MMT foi realizado a cada 24h. G1: Grupo controle, sem radiação UVA + DMEM. G2: Grupo UVA (20 J/cm ² a radiação UVA + DMEM com 10% SFB). G3: exposta a radiação UVA+DMEM+20%CG F.	Observou-se que CGF a 20% teve o melhor efeito sobre a viabilidade celular. Também mostrou que o CGF desempenha um papel antioxidante e reduz a produção de ROS induzida pela radiação UVA em HDFs, ou seja, o CGF protegeu os HDFs contra a radiação UVA.

Tabela 2 - ROS e a sigla utilizada para descrever os radicais livres.

Tabela 3: artigos coletados para a realização do artigo de revisão sistemática.

Autor e ano	População e Faixa etária	Tamanho da amostra	Objetivo (s) do estudo	Instrumento de avaliação	Procedimentos - protocolo	Resultados – conclusão
Ruri D. Pamela. Publicado em 1º de Dezembro de 2018.	Mulheres com idade entre 35 e 60 anos.	8 pessoas.	Avaliar a eficácia do fator de crescimento tópico após tratamento com microagulhamento na redução do fotoenvelhecimento facial em tipo de pele III a IV de Fitzpatrick.	Fotografias clínicas e questionários respondidos pelos participantes.	Foi realizado o microagulhamento e depois foi aplicado na pele um gel contendo uma mistura de 4 fatores de crescimentos diferentes. Este protocolo teve duração de 3 sessões com intervalo de 10 dias cada.	Houve diferença na aparência das rugas. 4 pacientes notaram melhora nas rugas e linhas finas, 6 pacientes notaram que o tom da pele ficou mais uniforme, 1 não sentiu melhoras e todos sentiram a textura da pele mais fina.
Miesha Merati, Christi Woods, Nina Reznik e Lydia Parker. Publicado em: 1º de Novembro de 2020.	Mulheres com idades entre 35 e 60 anos.	20 pessoas e 2 grupos	O objetivo primário foi avaliar linhas finas e rugas, uniformidade do tom da pele, clareza da pele, hiperpigmentação de qualquer causa, maciez, firmeza e hidratação pós-procedimento. O objetivo secundário eram avaliar a hidratação da pele, tolerância e segurança do produto.	Foram feitas avaliações clínicas através de comparativos de imagem.	G1: foi realizado o microagulhamento, juntamente um gel de ácido hialurônico, a cada 4 semanas. G2: foi realizado o microagulhamento e junto um soro de F.C. (PolyGF). Eles foram instruídos a aplicar o restante do complexo regenerativo tópico de 2ml a cada 30 min.	É seguro e eficaz para melhorias em vários parâmetros da pele. O novo soro PolyGF melhorou a hidratação, suavidade e textura da pele.
Douglas C. Wu e Michael P. Godman. Publicado em: 1º de Maio de 2017.	Mulheres maiores de 18 anos.	2 grupos.	O objetivo foi comparar duas formulações de fatores de crescimento tópicos diferentes derivados de fibroblastos humanos ou células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo humano.	Um avaliador cego avaliou a eficácia do tratamento e avaliação estatística.	G1: 10 indivíduos receberam uma formulação de F.C condicionado por MSC no lado direito do rosto e outra formulação de F.C condicionado de fibroblasto humano no lado esquerdo do rosto. G2: 10 indivíduos foram randomizados de maneira oposta. Os grupos aplicaram o produto 2x ao dia por 3 meses.	Houve melhora significativa no enrugamento da pele com ambos os produtos de teste no 2º mês. Em relação a ríndes, textura da pele e firmeza melhoraram para 41% em três meses.

Tabela 3- F.C. e a abreviatura para fator de crescimento. PolyGF é um produto que contém fatores de crescimento utilizado para o estudo.

Comparativo entre população e faixa etária

Com o intuito de elaborar um artigo, Baldys (2019) buscou por biopsias de pele de duas mulheres, uma com 51 anos de idade e outra com 54 anos de idade. Zhang (2020) também optou por escrever seu estudo com biopsias de pele, mas obteve este recurso de pessoas mais jovens, eram adultos com a faixa etária entre 19 e 35 anos, o autor não revelou o sexo dos indivíduos. Já Pamela (2018) realizou seu estudo utilizando mulheres com idades entre 35 e 60 anos. Merati (2020) também elaborou seu artigo com mulheres na faixa etária entre 35 e 60 anos. Por fim, Wu (2017) que usou para seu estudo mulheres a cima de 18 anos.

Os autores Zhang (2020) e Wu (2017) utilizaram pessoas mais jovens para alcançar resultados de seus estudos, porem estas pessoas, segundo a tabela de Glugau, estão enquadradas no tipo I do envelhecimento e não apresentam alterações visíveis na pele, e nesta idade que os fibroblastos começam a reduzir sua atividade. No entanto, utilizar indivíduos muito jovens não o beneficia por ser difícil a percepção dos resultados, como a diminuição das rugas, linhas de expressão e desidratação, já que, estas peles não aparentam estes sinais, e Wu (2017) ainda utilizou um avaliador cego para avaliar a eficácia do tratamento.

Este bloqueio na observação dos resultados não acontece com peles mais maduras, pois em indivíduos com idade superior a 35 anos já apresentam alterações visíveis na pele. Baldys (2019) Pamela (2018) e Merati (2020) buscaram por pessoas a cima de 35 anos, o que facilitou a observação dos resultados do seu estudo e deixou a eficácia do tratamento mais clara e precisa.

Comparativo entre protocolos

Baldys (2019) utilizou de biopsias de pele em seu estudo, delas foram retirados fibroblastos dérmicos humanos, estas células foram cultivadas em meio DMEM e tratadas com a mesma quantidade de fator de crescimento GDF11 por 24h. Zhang (2020) em seu estudo, também foram obtidas biopsia de pele, elas foram cultivadas em meio DMEM e caracterizadas usando imuno-histoquímica. As células foram

expostas a radiação UVA de 20 J/cm², após isso, foram tratadas com diferentes concentrações de fatores de crescimento CGF por 24h.

Pamela (2018) realizou um protocolo associando microagulhamento com uma mistura de 4 de fatores de crescimento diferentes (fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento fibroblasto, fator de crescimento hepatócitos e fator de crescimento semelhante a insulina) aplicado por 3 sessões a cada 10 dias. No estudo de Merati (2020) houve divisão de grupos em 10 pessoas cada, no primeiro grupo foi aplicado o microagulhamento juntamente com ácido hialurônico a cada 4 semanas. Já no segundo grupo, foi realizado a técnica de microagulhamento agregando fatores de crescimento nano-encapsulado recombinantes humanos junto de outros ativos cosméticos, como extrato de raiz de íris florentina, retinol, ácido alfalipólico, entre outros. Este grupo ainda deveria aplicar 2ml do restante do complexo regenerativo tópico a cada 30 minutos e entre o tratamento foram orientados para aplicar SkinGenuity Serum pela manhã e à noite. Por fim, no estudo de Wu (2017) o protocolo realizado foi com uma divisão de 2 grupos com 10 pessoas cada. O primeiro grupo, foi randomizado para receber uma formulação contendo fator de crescimento condicionado por MSC no lado direito do rosto e uma outra formulação contendo fator de crescimento fibroblasto humano para ser aplicada no lado esquerdo do rosto. O segundo grupo foi randomizado com as mesmas formulações mas para aplicação no rosto de maneira oposta. Estes produtos foram aplicados duas vezes ao dia por um período de três meses.

Os estudos de Baldys (2019) e Zhang (2020) cultivaram as células em meio DMEM, este meio é amplamente utilizado em estudos, pois ajuda no crescimento das células por conter grande quantidade de vitaminas, aminoácidos, ferro, glicose e entre outros adicionais. O estudo de Zhang (2020) conta vantagens significativas já que as células foram caracterizadas com imuno-histoquímica, esta técnica desempenha papel importante na observação dos resultados por combinar técnicas imunológicas e bioquímicas para identificar componentes específicos de um tecido, associando anticorpos específicos juntamente com a coloração por fluorescência evidencia um marcador visual por microscopia facilitando a compreensão da distribuição e localização dos biomarcadores, trazendo assim, dados mais precisos.

Pamela (2018) e Merati (2020) utilizaram da técnica de microagulhamento na execução dos seus protocolos, esta técnica tem ganhado a atenção de muitos profissionais por trazer resultados satisfatórios a saúde da pele. O microagulhamento é realizado através de um rolo composto por agulhas de aço, que por meio de um estímulo mecânico ocorre perfurações no estrato córneo e desencadeia uma cascata inflamatória, neste processo são liberadas grandes quantidades de fatores de crescimento e nutrientes que contribuem para a proliferação celular, sobretudo as de fibroblastos, com consequente síntese de proteínas colágenas e elásticas (GRIGNOLI, L. C. E., 2015).

Estes autores também aplicaram fatores de crescimento em seus participantes sendo eles fatores de crescimento diferentes em cada estudo. Estes compostos são moléculas biologicamente ativas que agem a nível de membrana tendo uma ação diretamente no núcleo celular promovendo uma transição gênica. Pamela (2018) utilizou de uma mistura de 4 tipos de fatores de crescimento o EGF, HGF, IGF e HGF. O EGF proporciona um aumento dose-dependente a espessura do tecido de granulação e na renovação de feridas, sendo também um potente mitogêno dose-dependente para fibroblastos (VIEIRA et al, 2011). Os HGFs têm um papel na reparação do tecido, pois ajudam estimular o colágeno e já o IGF melhora a aparência de rugas e linhas de expressão por estimular a mitose das células, também aumenta a síntese de colágeno e elastina e diminui manchas avermelhadas (SILVA et al, s.d.). O HGF atua como mitogênico de vários tipos celulares (JESUS et al, 2000). Merati (2020) usou de fatores de crescimento nano-encapsulados recombinantes humanos junto de outros ativos que possuem propriedades antioxidantes. Este ativo melhora a aparência orbicular e perioral de rugas, proporciona mudança moderada na espessura da epiderme, aumento da densidade de fibroblastos e uma mudança estrutural na formação de um novo colágeno (VIEIRA et al, 2011). Os fatores de crescimento são moléculas proteicas de alto peso molecular, por tanto, nano-encapsular o ativo possibilita melhor permeação cutânea e oferece proteção contra proteases endógenas. Wu (2017) utilizou de fatores de crescimento do fator de crescimento condicionado por MSC, isto resume-se em células-tronco mesenquimais (MSC) em um meio de cultura condicionado. Estas moléculas tem o poder de modular respostas inflamatórias, de promover a angiogênese e mitose das células que estão presentes no processo de reparação tecidual (MONTEIRO et al, 2010).

Por tanto, o estudo de Zhang (2020) ainda conta pontos por ter usado diferentes concentrações de fatores de crescimento, pois dessa maneira, consegue-se observar com maior exatidão qual concentração é mais eficaz para o tratamento, independentemente do tempo de aplicação ou da lesão que a célula sofreu. No estudo de Baldys (2019) foram observados bons resultados, mas ainda assim, está em desvantagem em comparação com o estudo de Zhang (2020) por ele ter trabalhado com concentrações diferentes e ter apresentado dados mais específicos e concretos. Pamela (2018) ao utilizar da mistura de fatores de crescimento deixa seu estudo mais interessante pelo motivo da pele sofrer ação dos ativos em diferentes lugares e tratar a pele em vários os pontos onde possam causar aparência dos sinais do envelhecimento. Entre tanto, trabalhar com ativos de alto peso molecular torna difícil sua absorção e a tecnologia de nano-encapsular é um ótimo recurso, uma vez que, o ativo está fragmentando (nano) e encapsulado tornando-o mais estável e protegido, Merati (2020) ainda utilizou do microagulhamento, técnica que também ajuda na permeação de ativos por realizar perfurações no estrato córneo, alcançando assim, bons resultados. Sendo assim, Merati (2020) somou pontos em comparação ao estudo de Pamela, 2018. O fator de crescimento condicionado por MSC utilizado por Wu (2017) também é surpreendente e uma boa maneira de tratar o envelhecimento.

Comparativo entre resultados

Baldys (2019) observou em seu estudo que nos fibroblastos dérmicos primários humanos, equivalentes de pele 3D de espessura total e nos explante de pele houve um aumento significativo de pró-colágeno I, nas monocamadas de fibroblastos aumentou significativamente a secreção de ácido hialurônico. Os equivalentes de pele receberam rGDF11 a 100 ng/ml, e verificou-se um aumento na expressão de vários genes da função de barreira da pele e aumento na proteína P-Smad2/3. Só obteve uma alteração na expressão da MMP-9, mas pode estar relacionado a remodelação. Zhang (2020) constatou que o CGF, à uma concentração de 20%, melhora a viabilidade das células e também possui ação antioxidante inibindo a formação de radicais livres tendo ação protetora contra raios solares UVA. Pamela (2018) verificou em seu estudo, ao aplicar a mistura de fatores de crescimento, que de 8 pacientes metade perceberam melhoras nas rugas e linhas de expressão e desses 8, 6 observaram melhoras no tom da pele e 1 não observou melhoras em ambos os critérios. Merati (2020) relatou que o PollyGF melhorou suavidade, textura da pele e

hidratação. Wu (2017) observou que em seu estudo obteve, em 2 meses, melhora significativa no enrugamento da pele e também observou que a rigidez e firmeza da pele melhoraram de 29% para 41% em 3 meses ao tratar seus pacientes com fator de crescimento condicionado por MSC.

O pró-colágeno é uma cadeia polipeptídica sintetizada por fibroblastos, ele sofre ação de enzimas formando feixes que se unem e formam as fibras (GRIGNOLI, 2015). Sendo assim, Baldys (2019) conseguiu alcançar resultados significativos ao estimular a produção de pró-colágeno I com GDF11 recombinante em uma pele envelhecida, pois a consequência disto foi uma fibra de colágeno formada. A ativação da via Smad2/3 pelo fator de crescimento também fez com que seus resultados fossem melhores, pois com o aumento da proteína P-Smad2/3 ativa-se a via de fosforilação da Smad2/3 em células endoteliais da pele, esta via desempenha papel importante na angiogênese, o que permite migração e proliferação de células endoteliais (BALDYS, 2019). Em comparação ao estudo de Zhang (2020) os pontos somados foram de Baldys (2020), visto que, no estudo de Zhang (2020) utilizou um fator de crescimento inibe a formação de radicais livres, isto é indispensável, mas certamente se tornaria vantajoso em uma rotina de cuidados diários com pele, uma vez que, proporcionaria uma prevenção do envelhecimento da pele. Pamela (2018) não somou pontos, em comparação aos outros estudos, ao aplicar a mistura de fatores de crescimento, visto que, poucos de seus pacientes observaram resultados satisfatórios na diminuição de rugas e linhas de expressão, o que foi diferente com o tom da pele, onde a maioria adquiriu bons resultados. Merati (2020) ganhou vantagens por diferenciar seu fator de crescimento dos outros, utilizou de um fator de crescimento nano-encapsulado recombinante humano e obteve resultados significativos em seu tratamento, justificando seu uso em tratamentos rejuvenescedores. Wu (2017) escolheu um bom fator de crescimento e somou pontos por obter ampla diminuição dos sinais do envelhecimento em pouco tempo e sem a associação de outro recurso, diferentemente de Pamela (2018) e Merati (2020) que unirão o fator de crescimento ao microagulhamento.

CONCLUSÃO

Diante dos artigos analisados e estudados, é possível dizer que, o artigo que apresenta como forma de tratamento a utilização do fator de crescimento nano-

encapsulado recombinante humano apresentou maior destaque em comparação aos outros fatores de crescimento, dado que, este ativo melhora significativamente a textura, suavidade e hidratação da pele, fatores que também contribuem para a aparência dos sinais do envelhecimento cutâneo. Além disso, este fator de crescimento trouxe maior exatidão por ter sido aplicado e peles mais maduras, com uma faixa etária entre 35 e 60 anos de idade, tornando assim, visível a melhora da pele contra envelhecimento. Entretanto, o GDF11 e o fator de crescimento condicionado por MSC também apresentaram valor em sua utilização em razão de terem obtidos resultados satisfatórios de sua aplicação tópica em uma pele envelhecida.

REFERENCIAS

BALDYS, I. J.; *et al.* **Growth differentiation factor 11 (GDF11) has pronounced effects on skin biology.** Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0218035>.

Acessado em: 11 mar 2021.

GRIGNOLI, L. C. E.; **Os benefícios do microagulhamento no tratamento das disfunções estéticas.** Disponível em: <http://www.uniararas.br/revistacientifica/documentos/art.10-031-2015.pdf>. Acessado em: 03 mai de 2021.

JESUS, R. P.; WAITZBERG, D. L.; CAMPOS, F. G. **Regeneração hepática: papel dos fatores de crescimento e nutrientes.** Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/wtkbVLCmC5MZPGjkv8n4Yqd/?lang=pt>.

Acessado em: 29 de Mai de 2020.

MERATI, M.; WOODS, C.; REZNIK, N.; *et al.* **Uma avaliação do microagulhamento com fatores de crescimento tópicos para o rejuvenescimento da pele facial: um ensaio clínico randomizado.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716740/>. Acessado em: 19 de Mar 2021.

MONTEIRO, B.S.; NETO, N. M. A.; CARLO, R. J. D. **Células-tronco mesenquimais.** Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/CpHCqGmXgBBqZv67h5G9BjK/?lang=pt>. Acessado em 30 de Mai de 2021.

PINTO, M. S. S.; **Fotoenvelhecimento: Prevenção e Tratamento.** Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/8225>. Acessado em: 29 de abr de 2021.

PAMELA, D. R. **Fatores tópicos de crescimento para o tratamento do fotoenvelhecimento facial: uma experiência clínica de oito casos.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334836/>. Acessado em: 19 de Mar 2021.

RINNERTHALER, M.; BISCHOF, J.; STREUBEL, K.M.; *et al.* **Estresse oxidativo no envelhecimento da pele humana.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4496685/>. Acessado em: 26 abr de 2021.

SILVA, B. M. F.; BOLDA, J. M.; FRANÇA, A. J. B. V. **O uso de fatores de crescimento em produtos cosméticos para tratamento do envelhecimento cutâneo.** Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Benta%20da%20Silva,%20Jocelia%20Bolda.pdf>. Acessado em: 29 de Mai de 2020.

VIEIRA, A. C. Q. M.; *et al.* **Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceutica para o cuidado antienvhecimento.** Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Amanda-Carla-Vieira/publication/51986510_Growth_Factors_A_New_Cosmeceutical_Approach_to_Antiaging_Care/links/02faf4f35051792d28000000/Growth-Factors-A-New-Cosmeceutical-Approach-to-Antiaging-Care.pdf. Acessado em: 03 de mai de 2021.

WU, C. D.; GODMAN, P. M. **Um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e dividido comparando a eficácia de dois fatores tópicos de crescimento humano para o rejuvenescimento da face envelhecida.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479475/> . Acessado em: 09 Abr de 2021.

ZHANG, M.; *et al.* **O fator de crescimento concentrado inibe o fotoenvelhecimento induzido por UVA em fibroblastos dérmicos humanos através da via MAPK / AP.** Disponível em: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/40/7/BSR20193566/225700/Concentrated-growth-factor-inhibits-UVA-induced>. Acessado em: 18 mar 2021.