



Uso de Fatores de Crescimento em Cosméticos no Combate ao Envelhecimento Cutâneo

Viviane Cirillo¹, Sandro Germano², Daniela Florencio Maluf³

Resumo

Com o avanço da idade, a pele sofre alterações em seu aspecto. Essas alterações causam modificações teciduais, que deixam em evidência a pele envelhecida e sem vida. A procura pela beleza e juventude, principalmente da pele, tem estado em constante crescimento. Neste panorama, a tecnologia vem criando novos produtos e novas teorias para a atenuação do envelhecimento cutâneo. Este artigo é uma revisão bibliográfica sobre o uso de fatores de crescimento em produtos cosméticos para atenuação do envelhecimento cutâneo. Fatores de crescimento são peptídeos/proteínas endógenas, que têm a função de se ligar aos receptores celulares, ativando a regeneração da pele. Através deste mecanismo, essas substâncias estimulam a proliferação celular em diferentes tipos de células. Esses peptídeos estão sendo introduzidos em produtos cosméticos para atenuação do envelhecimento cutâneo facial, porém novas pesquisas devem ser realizadas para melhorar a segurança e eficácia do produto.

Palavras-chave: Envelhecimento cutâneo. Fatores de Crescimento. Cosméticos.

Abstract

With the advancement of age, the skin undergoes changes in its appearance. These changes cause tissue abnormalities, leaving in evidence the aged skin and lifeless. The search for beauty and youth, mainly the skin, has been in constant growth. In this panorama, the technology has been creating new products and new theories for the mitigation of skin aging. This article is a review about the use of growth factors in cosmetic products for attenuation of skin aging. Growth factors are endogenous peptides/proteins, which have the function of binding to cell receptors by activating the regeneration of the skin. Through this mechanism, these substances stimulate the cellular proliferation in different types of cells. These peptides are being introduced in cosmetic products for attenuation of facial skin aging, but new research must be carried out to improve the safety and efficacy of the product.

Keywords: Skin aging. Growth factors. Cosmetics.

1 Introdução

A pele consiste no revestimento da parte externa do corpo humano que, portanto, reflete saúde e beleza do indivíduo. A aparência da pele influencia tanto no caráter físico como psicológico do ser humano, afetando o humor, a auto-estima e relacionamentos sociais (GUPTA; GILCHREST, 2005).

O envelhecimento cutâneo é um processo contínuo que acomete o metabolismo e a aparência da pele. Neste processo ocorre a modificação do material genético e a diminuição da proliferação

1 Tecnóloga em Estética e Imagem Pessoal, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

2 Pós-Doutor em Medicina Estética. Coordenador do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

3 Doutora em Ciências Farmacêuticas, Professora adjunta do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná e Professora adjunta do curso de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.



celular, causando a perda da elasticidade, diminuição do metabolismo e da replicação das células epiteliais (SHENEIDER; PETTER, 2009). O processo do envelhecimento da pele ocorre através do comprometimento dos fibroblastos, alterando a síntese e atividade de proteínas importantes como elastina e colágeno, que promovem elasticidade, hidratação e resistência da pele (SCOTTI; VELASCO, 2003).

A indústria cosmética realiza ativamente uma busca pelo reparo e prevenção dos danos causados pelo envelhecimento cutâneo, pesquisando novos ativos e desenvolvendo produtos que ajudem a reduzir sinais desse dano, que geralmente se manifestam na pele como linhas de expressão, rugas e manchas. O comércio desses produtos está atualmente em evidência, despertando nos consumidores a necessidade de envelhecer com as características mínimas deste processo fisiológico (GUPTA; GILCHRESTE, 1996). Entre os diversos ativos e substâncias descobertas e pesquisadas, com a proposta da melhoria desses sintomas do envelhecimento cutâneo, surgem os fatores de crescimento. Atualmente esses fatores têm sido utilizados para atenuação do processo de regeneração celular e cicatrização. Tendo em vista o aumento da quantidade de pesquisas e produtos relacionados a fatores de crescimento na cosmiatria, este trabalho tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o emprego destes ativos em produtos cosméticos com a finalidade de combater o envelhecimento cutâneo.

1.1 Fisiologia da pele

A pele apresenta como principais funções: proteção contra agressões físicas, químicas e biológicas, proteção contra radiação solar, síntese da vitamina D, termorregulação, perda transdermal de água, secreção de feromônios, percepção, sensibilidade e defesa imunológica (MAIO; AZULAY, 2008). A epiderme é um epitélio pavimentoso estratificado e queratinizado, formando uma camada contínua por toda a superfície do corpo. A epiderme dá origem aos anexos cutâneos como unhas, pelos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas. A abertura dos folículos pilosebáceos e das glândulas sudoríparas na pele formam os orifícios conhecidos como poros (MAIO, 2004).

Entre a epiderme e a derme, localiza-se a junção dermoepidérmica. Essa união é composta pelo pólo inferior da membrana da célula basal e seus hemidesmossomos, lâmina lúcida, lâmina densa e sublâmina densa. Lâmina lúcida é composta por variadas glicoproteínas que não possui colágeno, fibronectinas, lamininas, entactina/nidogene. A lâmina densa é formada por colágeno tipo IV, sintetizado através dos queratinócitos, tendo laminina, proteoglicanos sulfatados e antígeno da epidermólise bolhosa adquirida. Por obter função fibrilar, assume responsabilidade de barreira à passagem de macromoléculas. Possui colágeno tipo VII que se adere na derme, onde apresentam terminações livres, tendo fibras colágenas e elásticas da derme (AZULAY, 2008).

A derme é uma camada da pele de tecido conjuntivo. A interação com a epiderme é fundamental para os tecidos, colaborando assim na formação da junção epidérmica, anexos epidérmicos e no



processo de reparação da pele. Essa camada da pele é dividida em três partes: superficial ou papilar, com grande porção celular e onde predomina o colágeno (MAIO, 2004; AZULAY, 2008).

O colágeno é uma proteína que existe em abundância no organismo, com várias isoformas, sendo predominante a do tipo I. Essa proteína é formada por aminoácidos glicina, prolina, alanina e hidroxiprolina, que formam cadeias polipeptídicas formando o tropocolágeno, várias destas cadeias unem-se produzindo colágeno, que se dispõe na forma de fibrilas que causam entrelaçamentos formando ligações cruzadas, constituindo a fibra colágena (AZULAY, 2008).

As células principais localizadas na derme, como fibroblastos, agem sintetizando o colágeno e a elastina, a degradação deles por meio da exposição ao sol e fatores extrínsecos, que promove rugas e perda da elasticidade do tecido da pele. O colágeno se encontra em grande proporção durante a infância, tendo queda na sua produção durante a adolescência, voltando a se estabilizar por volta dos 20-30 anos, sendo reduzido na fase madura (ALVES, 2005).

As fibras elásticas são formadas por uma proteína chamada elastina. As fibras de colágeno, juntamente com a elastina, formam uma rede de sustentação, que está presente na lâmina basal e na matriz extracelular (MEC), com o avanço da idade e a exposição excessiva à radiação UV, essa rede de sustentação se desorganiza, dando origem, a rugas e flacidez tecidual (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A camada mais profunda da pele denomina-se tecido subcutâneo, ou hipoderme. Ela é formada por lóbulos de adipócitos delimitados por septos associados a vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. As células dessa camada que tem origem mesenquimal, possuem forma grande e redonda, tendo em seu citoplasma grande quantidade de lipídios. O tecido adiposo, além de ser um depósito de gordura, tem como função proteger o organismo de traumas e do calor, agindo como uma isolante térmico, modelando o corpo e permitindo mobilidade da pele em relação às estruturas subjacentes (AZULAY, 2008).

1.2 Envelhecimento Cutâneo

O fenômeno biológico do envelhecimento representa a última das três fases do ciclo vital do organismo, sendo as duas primeiras caracterizadas pela infância e a maturidade. Envelhecer é um processo natural que ocorre desde que nascemos, porém fica mais evidente após a terceira idade. A qualidade do envelhecimento está relacionada diretamente com a qualidade de vida à qual o organismo foi submetido (GUIRRO; CALDEIRA, 2004). O processo do envelhecimento compensa degenerações e insuficiências orgânicas. Ocorre diminuição do tecido gorduroso, resistência muscular e desgaste ósseo, ocasionando aspecto desfavorável na estética facial (MAIO, 2004).

Vários fatores e teorias procuram explicar como ocorre o envelhecimento precoce, o efeito da liberação de radicais livres, mutações genéticas, envelhecimento intrínseco e extrínseco. A soma desses fatores promove uma alteração na derme onde ocorrerem perdas de colágeno, elastina, fibras reticulares, que são responsáveis pela sustentação, elasticidade e firmeza da pele (ADRIANO, 1986).

Dentre os fatores envolvidos no envelhecimento, existe o fator intrínseco ou cronológico que é aquele pré-determinado geneticamente (JENKINS, 2002). É programado, previsível, inevitável e progressivo acometendo todas as regiões do corpo (KEDE; ANDRADE, 2009). Essas diferenças podem ser analisadas entre células de recém-nascidos, adultos jovens e idosos. Ao passar do tempo, há um declínio progressivo nas respostas dos queratinócitos e fibroblastos aos fatores de crescimento, diminuindo assim sua proliferação (MAIO, 2004).

O fator oxidativo contribui também para o envelhecimento da pele. Os radicais livres que são espécies reativas de oxigênio, causam danos aos lipídios, proteínas e DNA, além de afetar o tecido conjuntivo da derme, especialmente o colágeno (JENKINS, 2002). Com esses fatores a pele e suas estruturas de apoio perdem a elasticidade e a habilidade de estiramento (MAIO, 2004). O envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento ocorre na pele por ação de fatores ambientais e sociais, como radiação ultravioleta UV em seus vários comprimentos de onda (UVA, UVB e UVC), tabaco, poluição entre outros (FLOR; DAVALOS; CORREA, 2007).

A luz solar é indispensável à vida, porém, é também causadora de vários processos patológicos cutâneos, conhecidos como fotodermatoses. O fotoenvelhecimento compreende o conjunto de alterações da pele que são expostas aos raios ultravioletas, variando para cada indivíduo na dependência do grau de melanócitos da pele e da sua predisposição genética, bem com sua duração e frequência de exposição ao sol com o decorrer dos anos. A pele, após o envelhecimento ocorrido pelo sol, revela alterações na matriz do colágeno extracelular, mesmo com pequena exposição aos raios ultravioletas, aumentando a expressão de metaloproteínas da matriz no tecido conectivo dando início à sua degradação (MAIO, 2004).

As metaloproteínases (MMPs) constituem um grupo de endopeptidases Zn^{2+} dependente, que promovem a degradação da matriz extracelular, podendo também ser chamadas de matrixinas. Todos os membros desse grupo são secretados como proenzimas. Essas proenzimas são liberadas por neutrófilos, monócitos, macrófagos e fibroblastos. Sua participação vai além da remodelação tecidual, seu papel é muito importante na manutenção estrutural e funcional dos tecidos, para que eles não venham a perder sua arquitetura normal com o aparecimento de uma desordem orgânica (JENKINS, 2002).

As alterações da pele são manifestadas clinicamente: a pele transforma-se dando origem às rugas, manchas e ao aspecto de pele desvitalizada, alterações decorrentes do envelhecimento intrínseco e extrínseco (PRUNIERA, 1994).

1.3 Fatores de Crescimento

Nos últimos anos têm sido realizados vários estudos envolvendo a compreensão das funções biológicas principais dos fatores de crescimento e suas aplicações terapêuticas. Esses estudos são dedicados exclusivamente a descobrir o papel de cada molécula no reparo às lesões epiteliais, especialmente na pele (WERNER; GROSE, 2003).

Os fatores de crescimento são proteínas regulatórias, que tem como papel a sinalização celular. São responsáveis por alterar o crescimento, diferenciação e proliferação celular, além de ter



papel valioso na manutenção da estrutura e funções de uma pele com aparência saudável. Esses fatores são fundamentais para o início do processo de cicatrização de ferimentos cutâneos, em conjunto com citocinas, entre outras moléculas (FITZPATRICK; ROSTAN, 2003).

Fatores de crescimento são encontrados em vários tecidos em fase de cicatrização e/ou na renovação celular e agem como receptores entre as células. São responsáveis pela ativação e desativação de diversas atividades celulares; promovendo o aumento da taxa de crescimento celular no organismo; contribuindo com a divisão celular, com o crescimento de células novas e vasos sanguíneos e, com a produção e distribuição de elastina e colágeno (HILLING, 2005).

1.3.1 Classificação dos fatores de crescimento

De acordo com Fitzpatrick e Rostan (2003) e Hilling (2005), os fatores de crescimento são assim classificados:

- Fator de Crescimento Epidermal (EGF): esse fator atua em células epidérmicas, reduz e previne rugas pela ativação de novas células da epiderme, devolve a uniformidade no tom da pele, a vitalidade e energia, recupera a aparência jovial da pele, auxilia na cicatrização, eliminando cicatrizes e manchas da pele.
- Fator de Crescimento Insulínico (IGF): o IGF estimula mitose celular, melhorando a aparência de linhas e rugas de expressão, aumentando a produção de colágeno e elastina da pele e reduzindo manchas avermelhadas. Estimula os folículos capilares e produz um cabelo mais denso e resistente.
- Fator de Crescimento Fibroblástico (b-FGF): reduz e previne linhas e rugas pela ativação de novas células da derme, acelera o processo de cicatrização de feridas abertas, melhora a elasticidade da pele e a circulação periférica.
- Fator de Crescimento Fibroblástico Ácido (a-FGF): melhora a elasticidade da pele, induz à síntese de colágeno e elastina, cura ferimentos, aumenta a circulação sanguínea do couro cabeludo, promove revitalização dos folículos capilares, estimula o crescimento capilar e inibe sua despigmentação.
- Fator de Crescimento Vascular (VEGF): estimula o crescimento capilar, facilita a nutrição dos folículos e induz a angiogênese.
- Fator de Crescimento de Transformação (TGF-B3): induz a proliferação, crescimento e migração celular, cura de ferimentos pela indução de novas células da derme, reduz rugas pelo estímulo da síntese de colágeno e elastina.

1.3.2 Mecanismo de ação dos fatores de crescimento no combate ao envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo causa mudanças na estrutura e nos processos bioquímicos da estrutura tecidual, causando mudanças nas suas propriedades e funções. As células senescentes perdem sua capacidade de se replicar devido à redução de sinalizadores celulares, que seriam os



responsáveis pelo processo da mitose. A diminuição de outros sinalizadores e moléculas efetoras, como o Fator de Crescimento da Epiderme (EGF), causa mudanças funcionais nas células. Essas células senescentes também não passam mais pelo processo de morte; na sequência ocorre um aumento de células, sendo que suas funções estão prejudicadas, comprometendo dessa maneira todo o tecido (BECKERT et al., 2007).

Pesquisas ressaltam que o envelhecimento cutâneo é afetado por alterações dos fatores de crescimento e dos hormônios que declinam com a idade. Entre esses hormônios podemos citar os hormônios sexuais, hormônios do crescimento, melatonina, cortisol, tiroxina e fator I de crescimento que é a insulina. Em relevância, os níveis das citocinas, dos fibroblastos, do fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento epidérmico, são também diminuídos (GILCHREST; KRUTMANN, 2007).

Os fatores de crescimento e seus peptídeos similares são obtidos através da engenharia genética. Esse método permite identificar, isolar e multiplicar genes de um determinado organismo através do cultivo de microrganismos, células vegetais ou animais. Fatores de crescimento são fragmentos que possuem um sequenciamento de aminoácidos que confere funções específicas. Fatores de crescimento, citocinas e proteínas da matriz extracelular podem ser obtidos pelo cultivo de fibroblastos e queratinócitos, geralmente em bancos de células embrionárias dedicados à pesquisa e desenvolvimento de produtos para a cura de ferimento da pele (PHARMA SPECIAL, 2013; CAJADO et al, 2010).

A obtenção de fatores de crescimento por métodos biotecnológicos viabilizaram seu emprego industrial e representaram um grande avanço para a indústria de cosméticos que tem ampliado progressivamente o nicho de produtos para rejuvenescimento cutâneo com base nas atividades reconhecidas dos fatores de crescimento (Tabela 1).

A utilização destas substâncias em produtos de uso tópico pode ser questionada quanto à permeação, devido ao tamanho de suas moléculas. Folículos pilosos, glândulas sudoríparas e microlesões do estrato córneo, causadas por falta de hidratação ou uso de produtos que causam irritação tecidual, são possíveis caminhos para a entrada dessas moléculas na pele. (SUNDARAM; METHA; NORINE, 2009).

A pele envelhecida é naturalmente mais fina, sendo mais susceptível a perturbações e levando mais tempo para recuperar-se de alguma ruptura em sua função de barreira.

Como resultado, ocorre uma penetração maior de moléculas proteicas na epiderme envelhecida podendo ser um ponto favorável à aplicação dos fatores de crescimento via tópica. Independente do mecanismo de penetração, a quantidade de fatores de crescimento que passam pela pele é muito pequena. Porém, a ligação entre a epiderme e a derme, através da junção dermoepidérmica, amplia o sinal transmitido pela pequena quantidade de fatores penetrantes, dando início a uma cascata de eventos sinalizadores. A penetração dos fatores de crescimento através de uma porção viável da epiderme induz os queratinócitos a sintetizarem também as mesmas moléculas (SUNDARAM; METHA; NORINE, 2009).



TABELA 1- Exemplos de cosméticos para rejuvenescimento cutâneo com fatores de crescimento.

Produto comercial	Fator de Crescimento	Marca
Regenera Derme	EGF	Cosmobeauty
TNS Recovery Complex Gel	TGF- β 1	Skin Medica Inc
Dermaheal Cosmeceutical Sunblock Cream	EGF	Timpac
Gel Creme Skin Factor	EGF	Buona Vita
Alaur Rederma Cellular Energizing	aFGF	Alaur
Racco Priorage 45+	EGF	Racco
Peau Magnifique Youth Recruit TM	EGF; FGF	Révive
Neovadiol Gf	EGF	Vichy

Com isso, amplifica-se o sinal inicial, aumentando o recrutamento celular, o que, de maneira geral, conduz ao processo de regeneração e remodelamento da matriz extracelular dérmica (SUNDARAM; METHA; NORINE, 2009). Assim, o mecanismo de ação proposto para os fatores de crescimento envolve sua capacidade de promover a proliferação celular, especialmente de queratinócitos e fibroblastos, e de induzir a síntese de componente da matriz extracelular, como o colágeno, por meio de suas ações sinalizadoras (HUSSAIN; PHELPS; GOLDBERG, 2008).

2 Material e Métodos

O levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados Scielo e livros acadêmicos, obtendo-se publicações entre os anos de 1994 a 2016, por meio dos seguintes descritores: anatomia da pele, fisiologia da pele, dermatologia, envelhecimento cutâneo, fatores de crescimento, *growth factor*.

3 Resultados e Discussão

Um estudo do papel dos fatores de crescimento na atenuação de feridas na pele relatou resultados clínicos positivos através da aplicação tópica de fatores de crescimento no tratamento do fotoenvelhecimento. A partir do ano de 1994, foram desenvolvidas patentes na área de cosméticos com a tecnologia inicial de HGFs, e os fatores de crescimento foram lançados na indústria de tratamento tópico da pele (KEDE; ANDRADE, 2009).

O estudo pioneiro indicando o uso tópico de fatores de crescimento na habilidade estética foi realizado por Fitzpatrick e Rostan (2003), que analisaram as evidências de melhora na pele facial envelhecida com a aplicação tópica de um gel contendo oito fatores de crescimento associados. Quatorze pessoas com fototipo avaliado II, segundo a classificação de Fitzpatrick, utilizaram o produto duas vezes ao dia, durante 60 dias. Os parâmetros clínicos mostraram uma melhora de 12,2% na região periorbital. Onze dos 14 pacientes tratados apresentaram melhora em pelo menos uma região da face. Houve redução significativa na medição do desvio-padrão por perfilometria óptica e na hiperpigmentação, ambos indicando uma redução na profundidade e no número de



irregularidades de textura. Biópsias revelaram a formação de novo colágeno na zona de Grenz (37% de aumento na espessura) e o espessamento da epiderme em 27%. Oito (57%) dos 14 pacientes sentiram melhora das rugas, enquanto que, 12 (85%) dos 14 sentiram a textura da pele melhorada (FITZPATRICK; ROSTAN, 2003)

Hussain et al. (2008) testaram a eficácia de um produto que contém uma mistura de fatores de crescimento, aplicado duas vezes ao dia durante seis meses, em doze pessoas. A prescrição de aplicação do produto era pela manhã e à noite em toda a face. Foram avaliadas, por meio de uma escala de cinco pontos, avaliações histológicas e ultraestruturais, por meio de biópsias e microscópio eletrônico; e auto-avaliações, por meio de questionários, antes e após o tratamento. Após os seis meses de tratamento, as avaliações mostraram uma diminuição de 33% nas rugas da região periorbital e de 25% para as rugas da região perioral. Além desse fator, a textura da pele da bochecha melhorou 39% e a do queixo 21%. Ainda, 45% das voluntárias relataram melhora nas linhas faciais e rugas, 64% melhora na textura da pele e 73% melhora na hidratação cutânea. A análise relatou um aumento na quantidade de fibroblastos em 64% das voluntárias e 55% tiveram um aumento na espessura da pele, o que indica alterações na junção dermoepidérmica (HUSSAIN; PHELPS; GOLDBERG, 2008).

Apesar dos testes clínicos relatarem uma melhora no aspecto estético da pele com a utilização de fórmulas contendo fatores de crescimento, não é possível avaliar sua eficácia como agente do antienvhecimento, pois os produtos em questão possuem outros ativos cosméticos associados e não existem estudos controlados sobre o uso de fatores de crescimento isolado. Os riscos em relação à aplicação tópica destas moléculas não são amplamente esclarecidos, bem como o potencial alergênico em pessoas hipersensíveis (HUSSAIN; PHELPS; GOLDBERG, 2008).

Existe também uma preocupação quanto à capacidade destas substâncias, no uso tópico, de estimular o crescimento de células cancerígenas ou pré-cancerígenas em lesões já existentes na pele. Porém, até o momento, não há relatos na literatura apresentando esse efeito, pois a quantidade que atravessa a barreira da pele não é significativa para produzir tal estímulo (FITZPATRICK; ROSTAN, 2003).

Considerações Finais

O levantamento bibliográfico realizado neste trabalho revela os efeitos benéficos da aplicação tópica de fatores de crescimento no combate ao envelhecimento cutâneo. Porém, avaliações mais criteriosas devem ser realizadas, para obtenção de resultados mais específicos produzidos pelos fatores de crescimento. Além disso, também devem ser avaliados os efeitos produzidos por outros ativos encontrados nos produtos, os quais podem mascarar os reais resultados. O mecanismo de penetração na pele por essas proteínas é um ponto a ser elucidado. O uso de tecnologias, como a nanoencapsulação, pode ajudar a penetração dessas moléculas favorecendo o efeito desejado.

A maioria dos estudos existentes sobre esses fatores de crescimento não responde à qualidade isolada do seu impacto estético à pele. Por essa razão, há necessidade de mais estudos



clínicos para confirmar a segurança, eficácia e estabilidade nos produtos cosméticos que apresentam essas moléculas. Com isso, novos produtos cosméticos poderão ser seguramente desenvolvidos e utilizados, proporcionando melhores estratégias de tratamentos contra o envelhecimento cutâneo.

Referências

- ADRIANO, D. C. Trace elements in the terrestrial environment. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1986.
- ALVES, J. A. N. R. et al. Envelhecimento normal. 1f. Monografia (Graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2005. AZULAY, D. R.; AZULAY, R. D. A pele: estrutura, fisiologia e embriologia. In: Azulay, R. D, Azulay R.D (eds). Dermatologia. 5º ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.
- BECKERT S.; HAACK S.; HIERLEMANN H.; FARRAHI F.; MAYER P.; KÖNIGSRÄINER A.; COERPER S. Stimulation of steroid-suppressed cutaneous healing by repeated topical application of IGF-I: different mechanisms of action based upon the mode of IGF-I delivery. *J Surg Res*, 2007.
- CAJADO M. O. DE M.F.; ALMEIDA, P.S.; CARLOS CARRERO, R.P.; LEITE, J.S.; CARVALHO, M.A.M; SALMITO-VANDERLEY, C.S.B. LOPES, F.J. Biotécnicas de reprodução aplicadas à conservação do sêmen de teleosteos. *Revista Sodbrás*, v.10, p. 39-43, 2010.
- FITZPATRICK, R. E.; ROSTAN, E. F. Reversal of photodamage with topical growth factor: a pilot study. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy*, v. 5, p. 25-34, 2003.
- FLOR, J.; DAVALOS, M.; CORREA, M. A. Protetores solares. *Química nova*. v. 30, n. 1, São Paulo, 2007.
- GILCHREST, B. A.; KRUTMANN, J. Envelhecimento cutâneo. Guanabara. Rio de Janeiro, 2007.
- GUIRRO, E.; CALDEIRA. Fisioterapia dermato-funcional: fundamentos, recursos, patologias. Barueri- São Paulo, 2004.
- GUPTA, M. A.; GILCHREST, B. A. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatologic Clinics*, v. 23, n. 4, p. 643-648, 2005.
- _____. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatology*, v. 14, n.2, p 171-177, 1996.
- HILLING, M. I. N. C. Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento. Ed 2. Senac. São Paulo, 2005.
- HUSSAIN, M.; PHELPS.; GOLDBERG, D. J. Clinical, histologic and ultrastructural changes after use of human growth factor and cytokine cream for the treatment of skin rejuvenation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, v. 10, p. 104-109, 2008.
- JENKINS, G. Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of ageing and development*, v. 123, n. 7, p. 801-810, 2002.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 4ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2004.
- KEDE, M. P. V.; ANDRADE, L. Tratamento tópico. *Dermatologia estética*. Ed 2. São Paulo. Atheneu, 2009.
- MAIO, M. Tratado de medicina estética. Roca. São Paulo, v. 1, 2004.
- PHARMA ESPECIAL. Fatores de crescimento: Caregen. Disponível em: <http://www.pharmaspecial.com.br/imagens/literaturas/Folder_Fatores_de_Crescimento.pdf> Acesso em 09 set, 2013.
- PRUNIERA, M. Manual de cosmetologia dermatológica. Andrei. São Paulo, 1994.
- SCOTTI, L. & VELASCO. M. V. R. Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia. 1ª Ed. São Paulo. Tecnopress, 2003.
- SHENEIDER, A.; PETTER. Nutrição estética. São Paulo. Atheneu, 2009.
- SUNDARAM, H.; METHA, R.; NORINE, J., et al. Topically applied physiologically balanced growth factors: a new paradigm og skin rejuvenation. *Journal of Drugs in Dermatology*, v.8, n.5, p.4-13, 2009.
- WERNER, S.; GROSE, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, n. 83, p. 835-870, 2003.