

Medicina Estética

Tópico Especial

O panorama inovador e em evolução das terapias tópicas com exossomas e peptídeos: uma revisão sistemática da literatura disponível.

Makenna Ash, BA; Meira Zibitt, BS; Orr Shauly, MD; Ambika Menon, BS; Albert Losken, MD; e Daniel Gould, MD, PhD

Fórum Aberto da Revista de Cirurgia Estética 2024, ojae017

© Os autores, 2024. Publicado pela Oxford University Press em nome da The Aesthetic Society.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite a reutilização, distribuição e reprodução irrestritas em qualquer meio, desde que a obra original seja devidamente citada.

<https://doi.org/10.1093/asjof/ojae017>
www.asjopenforum.com

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Resumo

Terapias tópicas antienvhecimento proporcionam a administração não invasiva de agentes terapêuticos ativos. Exossomos, ou nanovesículas extracelulares, e peptídeos, pequenas cadeias de aminoácidos, demonstraram potencial como terapias tópicas em ensaios clínicos iniciais, mas nenhum deles foi aprovado pelo FDA. Esta revisão tem como objetivo elucidar o panorama atual e futuro do uso tópico de exossomos e peptídeos como terapêutica para o rejuvenescimento da pele. Foi realizada uma busca bibliográfica utilizando as palavras-chave “peptídeos” OU “exossomos” E “pele” OU “rejuvenescimento”. Os desfechos primários incluíram mecanismos de ação em humanos ou animais vivos, bem como dados clínicos que apoiam o uso tópico de exossomos ou peptídeos para rejuvenescimento da pele ou cicatrização de feridas. Os desfechos secundários foram segurança, efeitos colaterais e eficácia. Os artigos foram coletados, organizados e classificados utilizando o software Covidence (Melbourne, Austrália) para revisão sistemática. Nove artigos que avaliaram a aplicação tópica de exossomos e nove de peptídeos atenderam aos critérios de inclusão. Os exossomos tópicos demonstraram aumentar a deposição de colágeno, acelerar a cicatrização de feridas e melhorar a aparência estética geral. Diversos ensaios clínicos estão em andamento. Peptídeos tópicos demonstraram melhorar a aparência de linhas finas e rugas, a elasticidade e viscoelasticidade, a textura e espessura da pele, além de apresentarem potencial para acelerar a cicatrização de feridas. Peptídeos são bastante comuns em produtos cosmeceuticos, e diversas patentes foram registradas para produtos tópicos com peptídeos visando o rejuvenescimento da pele. Isso pode indicar uma tendência em busca da aprovação do FDA. O futuro dos produtos tópicos com exossomos e peptídeos para o rejuvenescimento da pele parece promissor. Dados preliminares dos estudos aqui revisados indicam que esses produtos têm potencial para serem seguros e eficazes.

Nível de Evidência: 3

Data da decisão editorial: 7 de março de 2024; publicação online antes da versão impressa: 19 de março de 2024.



A população dos Estados Unidos está envelhecendo. Em 2020, 1 em cada 6 americanos tinha mais de 65 anos, representando um aumento de 38,1%.

ao longo dos últimos 10 anos.¹ Com o envelhecimento da população, há um esforço crescente para identificar produtos.

Autor correspondente:

Dr. Orr Shauly, 100 Woodruff Circle, Atlanta, GA 30322, EUA. E-mail: orr.shauly@gmail.com Instagram: [@orrshaulymd](https://www.instagram.com/orrshaulymd)

As Sras. Ash e Menon são estudantes de medicina, o Dr. Shauly é residente e o Dr. Losken é cirurgião plástico da Divisão de Cirurgia Plástica e Reconstructiva da Universidade Emory, em Atlanta, Geórgia, EUA. A Sra. Zibitt é estudante de medicina na Faculdade de Medicina da Geórgia, em Augusta, Geórgia, EUA. O Dr. Gould é cirurgião plástico em consultório particular em Beverly Hills, Califórnia, EUA.

que podem ser usados para prevenir sinais de envelhecimento, como rugas ou manchas solares, e rejuvenescer a pele através do aumento da elasticidade e hidratação. Produtos de aplicação tópica são preferidos devido à maior acessibilidade e facilidade de uso pelo consumidor. Produtos tópicos são menos invasivos do que aqueles injetáveis ou ingeridos.² No entanto, o uso de produtos tópicos exige considerações específicas quanto aos métodos de administração do medicamento, devido à dificuldade de penetração na barreira cutânea. Portanto, os ingredientes ativos em medicamentos tópicos podem ser menos eficazes do que em outros métodos de administração.

Com o crescente interesse em terapias tópicas antienvhecimento, os exossomos e peptídeos têm demonstrado resultados promissores em ensaios clínicos iniciais. No entanto, ainda não existem terapias tópicas aprovadas pelo FDA que utilizem peptídeos ou exossomos como ingrediente principal. Neste artigo, investigamos o panorama atual do uso tópico de exossomos e peptídeos para o rejuvenescimento da pele, os dados disponíveis sobre sua eficácia e as perspectivas futuras dessas terapias.

Os exossomos, nanovesículas extracelulares, surgiram na literatura científica na década de 1960, quando Bonucci e Anderson os descreveram como vesículas extracelulares produzidas por brotamento da membrana celular. Eles podem conter desde lipídios a proteínas ou ácidos nucleicos, com a função de sinalização celular, bem como de gerenciamento de resíduos.^{3,4} Desde essas primeiras descrições, os exossomos têm sido investigados por seus papéis em diversas áreas, desde a biologia do câncer até a imunologia, aterosclerose e neurologia. Suas funções moleculares são vastas devido ao potencial de comunicação entre células adjacentes, modulação da expressão proteica, controle dos ciclos de vida celulares, influência no comportamento celular, estabelecimento da polaridade celular e remodelação da matriz extracelular.⁵

Os exossomos despertaram interesse na indústria de cuidados com a pele devido à sua capacidade de alterar a matriz extracelular, induzir a regeneração celular, influenciar o ciclo celular e direcionar a administração de medicamentos. Constatou-se que eles possuem inúmeros benefícios cosméticos, incluindo cicatrização de feridas, hidratação, melhora da textura da pele, efeitos antienvhecimento e redução da descoloração.⁶ (Figura 1) Os exossomos podem ser gerados a partir de qualquer linhagem celular, mas já foi comprovado que os exossomos de células-tronco são mais eficazes na indução da proliferação celular, regeneração e cicatrização de feridas e, portanto, são mais adequados para promover melhorias no envelhecimento da pele.⁷ Muitos desses benefícios são observados na injeção de exossomos derivados de células-tronco. Menos pesquisas avaliaram os resultados cosméticos da aplicação tópica de exossomos, que é o foco desta revisão. Os exossomos não são atualmente aprovados pelo FDA para uso cosmético.

O uso de meticos é, portanto, não regulamentado. d até o momento. A pesquisa sobre o uso de exossomos está em ele na vanguarda de andamento na medicina cosmética, além do uso de usos erous de exossomos na medicina em geral.

Os peptídeos tópicos ganharam popularidade na indústria na área de cuidados com a pele devido aos seus potenciais benefícios na promoção e saúde da pele rejuvenescimento. Os peptídeos são cadeias de aminoácidos aminoácidos que utilizadas pelo corpo para construir proteínas, como... tem colágeno,

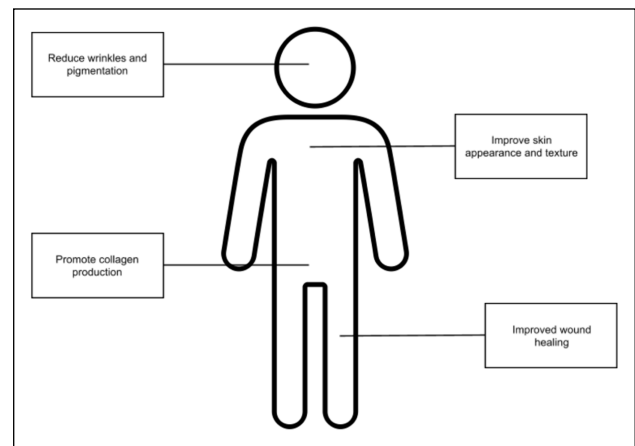


Figura 1. Diagrama dos usos e benefícios potenciais da terapia tópica com exossomos em pacientes.

que são essenciais para a estrutura e elasticidade da pele. Os peptídeos, quando injetáveis, demonstraram benefícios para a saúde no tratamento da inflamação, cicatrização de feridas e defesa antimicrobiana, e pesquisas substanciais estão sendo realizadas para avaliar o potencial terapêutico dos peptídeos no rejuvenescimento da pele.⁸ Os peptídeos podem ter a capacidade de estimular a produção de colágeno, melhorar a textura da pele e reduzir a aparência de linhas finas e rugas. Peptídeos tópicos têm sido usados em formulações dermatológicas e cosméticas comerciais há alguns anos; no entanto, atualmente não existe nenhum peptídeo tópico de grau médico aprovado pelo FDA disponível no mercado dermatológico.

Um obstáculo ao uso de peptídeos tópicos é a sua eficácia questionável em penetrar a barreira cutânea. Para que os ingredientes ativos possam afetar a textura e a aparência da pele, eles devem ser absorvidos pela derme de forma estável. Até o momento desta revisão, existem centenas, senão milhares, de cosmecêuticos no mercado contendo peptídeos com o objetivo declarado de rejuvenescer a pele. Embora haja evidências substanciais que investigam a ingestão oral ou a injeção de peptídeos para rejuvenescimento da pele e cicatrização de feridas, há uma escassez de dados, especialmente estudos publicados desde 2010, que sustentem a eficácia de peptídeos aplicados topicamente para o rejuvenescimento da pele.

Esta revisão tem como objetivo elucidar o panorama atual e o futuro dos exossomos e peptídeos tópicos como terapêutica para o rejuvenescimento da pele, incluindo a futura aprovação pela FDA. Uma revisão sistemática formal foi realizada seguindo as diretrizes PRISMA, e a discussão foi complementada com fontes adicionais consideradas pertinentes, que não se enquadraram nos critérios de inclusão/exclusão da revisão formal.

MÉTODOS

Foi realizada uma busca inicial na literatura no PubMed usando as palavras-chave “peptídeos” OU “exossomos”.

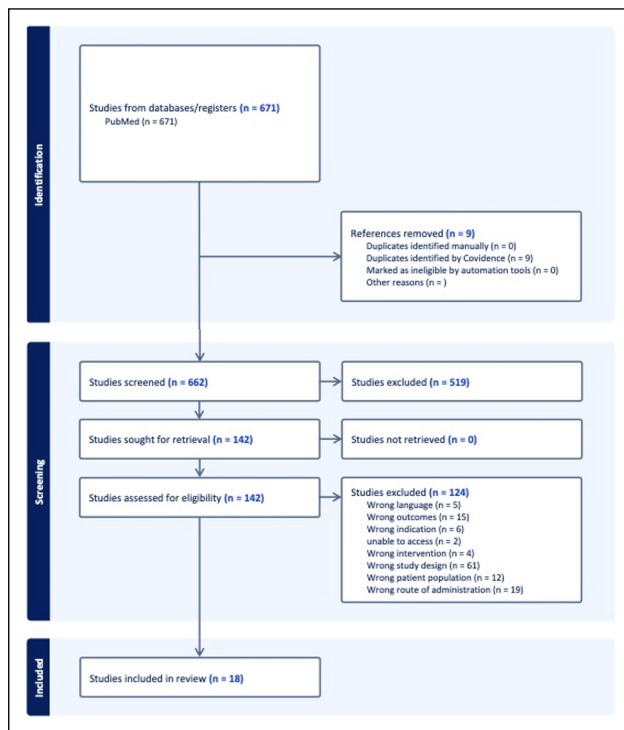


Figura 2. Fluxograma da revisão sistemática da literatura e estudos selecionados.

E “pele” OU “rejuvenescimento”. A busca inicial encontrou 662 artigos distintos. Os parâmetros da busca foram artigos publicados a partir de 2010 e em inglês. A busca foi realizada em 15 de agosto de 2023. Os objetivos primários da revisão foram investigar os mecanismos de ação em humanos ou animais vivos, bem como dados clínicos que apoiem o uso tópico de exossomos ou peptídeos para rejuvenescimento da pele ou cicatrização de feridas. Os objetivos secundários da revisão foram segurança, efeitos colaterais e eficácia. Os artigos foram coletados, organizados e classificados utilizando o Análise do software Covidence (Melbourne, Austrália) para sistemático (Figura 2).

Os critérios de inclusão foram: estudos conduzidos em humanos ou animais não humanos, aplicação tópica do produto, artigos publicados entre 2010 e 2023, em inglês, com desfecho relacionado a rejuvenescimento da pele ou cicatrização de feridas, e com resultados mensuráveis ou quantitativos. Os estudos foram excluídos se apresentassem qualquer um dos seguintes critérios: método de administração não tópico, estudos in vitro/relatos de caso/editoriais/comentários/revisões sistemáticas, ou texto completo indisponível. Se uma revisão de literatura ou sistemática fosse considerada relevante, os artigos citados na versão original dos dados seriam utilizados.

Esta revisão sistemática está avaliando os produtos de liberação prolongada que ainda não foram aprovados pelo FDA. Portanto, os resultados desta revisão

em humanos ou erapy, artigos aliado publicado como principal deng como principal resultados. e seguindo cri- estudo de caso s/literatura re- capaz, ou duplicado- A revisão C foi foram incluídos suporte de dados nical- comprovado pelo sozinho deveria

Este documento não deve ser usado para fundamentar o julgamento clínico até que a FDA aprove os produtos aqui discutidos. O objetivo dos autores é avaliar os dados disponíveis e o cenário clínico atual para fornecer informações sobre o futuro dessas terapias e auxiliar o leitor em seu próprio processo de tomada de decisão clínica.

RESULTADOS

Resultados dos exossomos

Os principais desfechos dos artigos incluídos nesta revisão de literatura foram cicatrização e reepitelização de feridas, deposição de colágeno, marcadores inflamatórios, envelhecimento facial (incluindo rugas, luminosidade e firmeza) e fotoenvelhecimento. Os exossomos foram derivados de diversas linhagens celulares, incluindo fibroblastos fetais humanos, geleia de Wharton acelular, células-tronco adiposas, células-tronco mesenquimais e extrato de plaquetas humanas. Todos os exossomos foram administrados topicamente, conforme os critérios de inclusão, com exceção de um único estudo que utilizou espículas de esponja para a administração tópica de exossomos.⁹ Um estudo aplicou uma matriz de gel tópico semeada com exossomos.¹⁰ Vale destacar que um estudo também avaliou o tratamento com exossomos com ou sem a coadministração de toxina botulínica A.¹¹ Um estudo também enriqueceu exossomos com siRNA usado para silenciar moléculas, como o NF-κB.¹²

Os exossomos foram geralmente isolados através da coleta do sobrenadante do meio de cultura celular, centrifugação do meio em forças progressivamente crescentes, filtração e ressuspensão do sedimento resultante. Análises de rastreamento de nanopartículas, microscopia eletrônica de transmissão e western blot são comumente utilizadas para determinar as características, a morfologia e o conteúdo proteico dos exossomos.

Disponibilidade de produtos com exossomos

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática da literatura não incluíram nenhum produto disponível comercialmente. Alguns estudos utilizaram a aplicação tópica de exossomos em conjunto com produtos de cuidados com a pele disponíveis comercialmente, mais comumente hidratantes ou protetores solares.

Segurança e eficácia dos exossomos

Cinco estudos determinaram que feridas tratadas com exossomos apresentaram taxas aceleradas de cicatrização e reepitelização, ou feridas menores em algum intervalo após o tratamento, em comparação com os grupos de controle.¹⁰⁻¹⁴ Três estudos constataram que feridas tratadas com exossomos apresentaram maior deposição de colágeno, sendo que um estudo descobriu que, além do aumento na deposição de colágeno, o grupo tratado com exossomos apresentou melhor alinhamento do colágeno.^{10,11,14} Três estudos constataram aumentos em

A inflamação na pele tratada com exossomos foi observada em um estudo que constatou que esse quadro era transitório e se resolvia em até 72 horas após a aplicação tópica com espículas de esponja.^{9,11,13} Um estudo constatou uma diminuição nas citocinas inflamatórias, embora os exossomos contivessem siRNAs direcionados a reguladores inflamatórios.¹² Um estudo constatou um aumento de leucócitos polimorfonucleares no grupo tratado com exossomos.¹³ Lu et al. descobriram que o grupo tratado com exossomos apresentou uma diminuição de macrófagos no local da ferida.¹² Dois estudos descobriram que o tratamento com exossomos causou aumento da angiogênese.^{10,11} Por fim, dois estudos constataram melhora na granulação em grupos tratados com exossomos.^{10,13}

Na discussão sobre a melhoria da aparência estética, Ye et al. descobriram que o tratamento com exossomos melhorou a pontuação da pele sensível em relação à aspereza, descamação, eritema, bem como queimação, tensão, coceira e ressecamento, conforme avaliado por um dermatologista profissional em um índice objetivo e subjetivo de pele sensível.¹⁶ Proffer et al. descobriram que o tratamento com exossomos produziu melhorias no envelhecimento facial, como eritema, uniformidade da cor, luminosidade, rugas e firmeza, conforme medido por análise computadorizada de documentação fotográfica.¹⁵ Ambos os estudos excluíram pessoas que haviam se submetido a procedimentos dermatológicos ou cosméticos prévios, excluindo uma grande parcela da população que poderia se interessar por esse tipo de produto. Proffer et al. também utilizaram uma rotina de cuidados com a pele duas vezes ao dia, além do uso de exossomos, incluindo produtos como um sérum reparador, protetor solar e hidratantes específicos, o que pode melhorar ainda mais os resultados para a pele.¹⁵

Administração Federal de Medicamentos: Exossomos

Nenhum dos estudos sobre terapias com exossomos incluídos nesta revisão sistemática da literatura está atualmente aprovado pelo FDA ou em fase de ensaio clínico aprovado pelo FDA. Consulte a seção Discussão para obter mais detalhes.

Resultados dos peptídeos

Os principais resultados dos estudos analisados foram cicatrização de feridas, rejuvenescimento da pele e resolução do fotoenvelhecimento. Dos peptídeos investigados nos artigos revisados, 4 foram derivados de proteínas de arroz, 3 foram derivados de colágeno marinho extraído de organismos marinhos como peixes ou ostras, e 3 foram referidos ao produto apenas como “peptídeos”, sem especificação da fonte.

Os métodos para obtenção dos peptídeos incluíram a ¹ usando ácido para solubilização e extração da proteína de colágeno da ² ns de tilápia pele, e a fermentação de grãos de arroz com Lactobacillus ³ extrair-peptídeos extraídos da proteína restante, uma proteína ⁴ e hidrolisando de ostra. Os peptídeos foram então pré-suspensos em ⁵ um lipos-um hidrogel ou suspensão lipofílica para facilitar a ⁶ penetração de entrada de peptídeos hidrofílicos na camada lipofílica ⁷ barreira renal de da pele (Figura 3) Em um estudo, os peptídeos ⁸ foram combinados

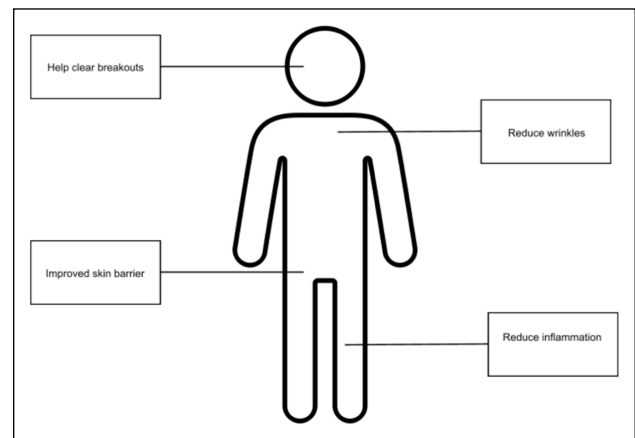


Figura 3. Diagrama dos benefícios propostos da terapia tópica com peptídeos em pacientes.

em uma formulação de protetor solar que também contém tetraisopalmitato de ascorbila.¹⁷⁻²⁶

Produtos peptídicos

Dos estudos avaliados, um investigou um produto peptídico disponível comercialmente. Este produto era uma ampola contendo peptídeos derivados de arroz e tremçoço, vitamina C, ácido hialurônico e água mineral vulcânica.¹⁷

As formulações de outros produtos peptídicos investigados foram variadas. Alguns ensaios adicionaram peptídeos a uma solução hidratante já existente. Outros combinaram esses peptídeos em uma solução à base de água, ou mesmo em hidrogéis.¹⁸⁻²⁶

Segurança e eficácia dos peptídeos

Três dos estudos avaliados constataram que intervenções tópicas com peptídeos melhoraram a aparência de linhas finas e rugas. Dois estudos observaram que essas intervenções melhoraram a elasticidade e a viscoelasticidade, embora um estudo não tenha encontrado diferença nesses parâmetros. Três estudos observaram melhora na textura da pele e dois encontraram potencial para acelerar a cicatrização de feridas. Um estudo observou aumento na espessura da pele e três estudos observaram melhora na aparência da pele e redução de marcadores de fotoenvelhecimento. Nenhum dos estudos avaliados observou efeitos colaterais negativos em participantes humanos.

Administração Federal de Medicamentos: Peptídeos

Atualmente, não existem produtos tópicos com peptídeos aprovados pela FDA. Desde 2017, diversas patentes foram registradas nos Estados Unidos e internacionalmente para vários peptídeos cosméticos destinados ao rejuvenescimento da pele e ao seu uso.²⁷⁻³⁰ Isso pode indicar um interesse crescente na área de aplicação tópica de peptídeos bioativos, especificamente para o rejuvenescimento da pele.

DISCUSSÃO

Exossomos tópicos: mecanismos de ação propostos

Como mencionado anteriormente, os exossomos possuem muitos mecanismos de ação potenciais, que variam de acordo com a célula que os secreta, bem como com seu alvo e o conteúdo do próprio exossomo, que pode ser bastante variável. Os diversos materiais biológicos presentes no exossomo, que vão desde ácidos nucleicos a proteínas, lipídios e outros, desempenham um papel importante na determinação dessas interações e da comunicação celular. Isso é ainda mais complexo devido às diversas proteínas extravesiculares que podem estar presentes na superfície exossomal.

O maior desafio para a eficácia dos tratamentos tópicos é a capacidade de penetrar a barreira lipofílica da pele. Como os exossomos são derivados da brotação da membrana celular, a hipótese é que essas vesículas extracelulares consigam se fundir com a membrana celular dos dermatídes e, dessa forma, liberar seu produto ativo no interior da célula cutânea.

Os exossomos tópicos podem afetar o rejuvenescimento da pele através da modulação do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), da proteína quinase ativada por mitogênio e da quinase regulada por sinal extracelular, que desempenham papéis na diferenciação celular, proliferação celular e regulação da apoptose.^{31,32} A modulação de citocinas, como o TGF- β , leva a diferenças na composição da matriz extracelular, na produção de colágeno e colagenases, além de mediar a resposta inflamatória a lesões teciduais. O aumento da produção de colágeno e a modulação da produção de colagenase podem resultar em melhor cicatrização de feridas e formação de cicatrizes, bem como em pele mais firme e elástica. Os exossomos também podem mediar a resposta inflamatória a lesões cutâneas, melhorando a cicatrização de feridas, ao mesmo tempo que promovem a angiogênese, a remodelação tecidual e a deposição de matriz extracelular.³³ Além disso, essas citocinas desempenham um papel fundamental em muitos processos dermatológicos, o que possibilita o uso de exossomos no tratamento de patologias dermatológicas como dermatite, psoríase e cicatrização de feridas, entre outras.

Exossomos tópicos: considerações sobre qualidade e segurança

Atualmente, existe uma ampla gama de terapias com exossomos em fase de investigação. De acordo com clinicaltrials.gov Atualmente, existem centenas de ensaios clínicos em andamento relacionados a exossomos em uma ampla gama de especialidades médicas, o que indica um aumento recente no interesse por essa tecnologia. Os principais resultados dos ensaios atuais variam desde o uso de exossomos como biomarcadores e sistemas de administração de medicamentos até terapias e vacinas.³⁴ Atualmente, existem ensaios clínicos aprovados pela FDA investigando produtos à base de exossomos para o tratamento de diversas condições.

tais como dermatite atópica, rejuvenescimento da pele, psoríase, alopecia, epidermólise bolhosa e cicatrização de feridas diabéticas.

Ao analisar o futuro dos tratamentos médicos baseados em exossomos, é importante considerar a significativa sobreposição com os tratamentos baseados em células-tronco, visto que muitas terapias com exossomos são derivadas de linhagens de células-tronco. Em 2019, a FDA (Food and Drug Administration) emitiu um alerta contra o uso de terapias derivadas de células-tronco, bem como um Aviso de Segurança Pública específico sobre produtos com exossomos.³⁵ Este alerta visava combater o aumento de alegações falsas de que os exossomos não são submetidos aos mesmos padrões rigorosos que outros medicamentos e produtos biológicos.³⁶

Os exossomos examinados nesta revisão sistemática foram obtidos por meio de diversos métodos, e os exossomos em investigação para outros fins terapêuticos podem ser obtidos de maneiras ainda diferentes.⁶⁻¹⁶ O isolamento e a purificação são geralmente realizados por ultracentrifugação, seja por gradiente diferencial ou de densidade. A imunoafinidade é ocasionalmente utilizada com o uso de marcadores de exossomos, mas esses marcadores não estão presentes em todos os exossomos e, portanto, não representam uma solução perfeita. Deve-se também considerar a possibilidade de alteração dos exossomos devido a interações químicas com os reagentes. Devido a essas questões de produção e controle de qualidade, a produção em massa é um fator crucial para a produção de cosméticos comercialmente disponíveis. Ao se considerar a dosagem, muitos fatores específicos dos produtos biológicos devem ser levados em conta, incluindo a captação celular, interações com alvos não específicos, biodistribuição e meia-vida dos exossomos, além de outras propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.³⁶ Muitos estudos atuais estão trabalhando para abordar essas questões.

O futuro dos tratamentos médicos baseados em exossomos é promissor, embora o processo de aprovação pela FDA seja longo e alguns aspectos das terapias baseadas em exossomos apresentem desafios únicos. Considerações importantes incluem questões de purificação e confiabilidade, otimização da produção e administração específica ao tecido, padronização da dosagem e potência, e questões de segurança a longo prazo. A forte dependência do cultivo celular e a capacidade de extrair e purificar o produto exossômico de forma confiável representam um processo de rendimento relativamente baixo. Além disso, diferentes linhagens celulares têm diferentes requisitos de cultivo e taxas de senescência específicas para cada linhagem. Por isso, técnicas para extrair exossomos de um tipo celular específico provavelmente não serão a solução para outros.³⁷

Exossomos tópicos: implicações na prática

Produtos tópicos à base de exossomos podem ser usados a curto e longo prazo para rejuvenescimento da pele, melhora de cicatrizes, hiperpigmentação e outros procedimentos dermatológicos ou estéticos. Eles representam uma alternativa a outros tratamentos autólogos populares, como as injeções de plasma rico em plaquetas (PRP), que também são consideradas eficazes na melhora da aparência da pele por meio da introdução de fatores de crescimento no interior das células. Estudos atuais, como os incluídos nesta revisão sistemática da literatura, focaram nos resultados cutâneos ao longo de um período de tempo.

Tabela 1. Estudos que investigam o uso de exossomos tópicos com ou sem tratamentos combinados.

Estudar	Fonte de exossomos	Tratamentos combinados
Ahmadpour e outros ¹³	Fibroblastos da pele fetal	Tamponado com fosfato solução salina (PBS)
Bakhtyar e outros ¹⁴	Gelatina de Wharton acelular	PBS
Lu e outros ¹²	si-ADMSC-EXOs (linha celular) projetado para secretar exossomos com alta níveis de siRNA)	PBS
Proffer e outros ¹⁵	Extrato de plaquetas humanas	Soro reparador intensivo (Estética Rion, Rochester, MN)
Ye e outros ¹⁶	Células-tronco mesenquimais	PBS
Zhang e outros ⁹	Células-tronco mesenquimais	PBS e Haliclonaespículas
Zhao e outros ¹⁰	Veia umbilical humana células endoteliais	Gel de gelatina e metacrilato
Zheng e outros ¹¹	Células-tronco adiposas	Toxina botulínica A, PBS de Dulbecco

período de semanas.¹⁶⁻²⁵ Atualmente, não existem estudos que avaliem as implicações a longo prazo dos produtos tópicos à base de exossomas.

Atualmente, não existem estudos que comparem a eficácia da aplicação tópica de exossomas com outros tratamentos, como PRP ou laser. Estudos futuros devem investigar essa questão para determinar a posição desse tratamento no conjunto de opções disponíveis para rejuvenescimento da pele, tanto em termos de eficácia quanto de invasividade.

Existem muitas implicações clínicas possíveis para um produto tópico de exossomas aprovado pelo FDA. Esses produtos poderiam ser um serviço adicional que cirurgiões plásticos e outros profissionais focados em estética poderiam adicionar ao seu arsenal de tratamentos. Poderiam ser usados como uma opção menos invasiva para pessoas que não desejam se submeter a procedimentos, lasers ou injeções. Além disso, poderiam ser oferecidos como um tratamento de manutenção entre tratamentos mais invasivos. Por fim, a disponibilidade de exossomas como produto comercial representaria uma mudança de paradigma significativa em direção ao uso de produtos autólogos em cosméticos.^{Tabela 1}).

Peptídeos tópicos: mecanismos de ação propostos

Existem 3 tipos principais de peptídeos atualmente utilizados em cosmeceuticos: peptídeos sinalizadores, peptídeos que afetam neurotransmissores e peptídeos transportadores.³⁸ Os peptídeos sinalizadores são peptídeos que têm a capacidade de sinalizar aos fibroblastos para aumentar a produção de colágeno ou diminuir a produção de collagenase, retardando assim a degradação do colágeno. Em diversos estudos realizados anteriormente,

Até 2010 e, portanto, excluída de nossa revisão, a aplicação tópica de peptídeos sinalizadores demonstrou reduzir significativamente linhas finas e rugas em comparação com o placebo isoladamente, e de forma semelhante à aplicação de retinol.⁴⁰⁻⁴²

Os peptídeos que afetam os neurotransmissores incluem a neurotoxina botulínica tipo A e peptídeos desenvolvidos para imitar sua estrutura. Esses peptídeos inibem a contração dos músculos faciais quando injetados, prevenindo a formação de linhas finas e rugas.

Os peptídeos transportadores são peptídeos utilizados para fornecer e estabilizar oligoelementos que auxiliam na cicatrização de feridas e na função enzimática. O elemento mais comum fornecido por esses peptídeos é o cobre, que acelera a cicatrização de feridas e a angiogênese. Diversas enzimas essenciais para a produção de colágeno, como a lisil oxidase, dependem do cobre.³⁹ O peptídeo transportador mais comum é o glicil-L-histidil-LA lisina, utilizada para transportar o cobre para o colágeno tipo I, tem sido estudada tanto na cicatrização de feridas quanto no rejuvenescimento da pele, com a maioria das evidências disponíveis apoiando seu uso na cicatrização de feridas.⁴³⁻⁴⁵

A teoria por trás da aplicação tópica de peptídeos é que, quando combinados com um veículo lipofílico, eles conseguem permear a barreira cutânea. Uma vez ultrapassada essa barreira, esses peptídeos exercem suas respectivas modulações na derme, aumentando a produção de colágeno, inibindo a collagenase, promovendo a angiogênese e a cicatrização de feridas.

Peptídeos tópicos: considerações sobre qualidade e segurança

Os peptídeos são considerados agentes terapêuticos muito seguros. Eles são facilmente degradados por meio de vias enzimáticas fisiológicas, o que lhes confere uma meia-vida curta e pouco potencial para efeitos negativos duradouros.⁸ Ensaios clínicos randomizados são raros. Busca realizada em 2 de outubro de 2023, em [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) A busca por “peptídeo tópico” resultou em 2 ensaios clínicos que investigaram a aplicação tópica de várias formulações de peptídeos para fins cosméticos.^{46,47}

Atualmente, as terapias tópicas com peptídeos tendem a ser desenvolvidas para uso frequente, com tempos de efeito mais curtos. Isso pode ser atribuído, em parte, à degradação relativamente rápida dos peptídeos no organismo humano, bem como ao fato de as formulações tópicas estarem expostas às intempéries, suor, sol e sabão, o que diminui sua capacidade de permanecer na superfície da pele por um período prolongado. Para que uma formulação tópica de peptídeos tenha efeitos mais duradouros, provavelmente seria necessário um mecanismo de liberação lenta, capaz de penetrar a barreira cutânea de forma eficaz, sem se diluir imediatamente na corrente sanguínea.

Implicações dos peptídeos tópicos na prática

A introdução de produtos tópicos com peptídeos na prática do cirurgião plástico, talvez como um complemento a outros procedimentos, é uma possibilidade promissora.

Tabela 2. Estudos que investigam o uso da terapia tópica com peptídeos com ou sem tratamentos combinados.

Estudar	Peptídeos utilizados	Tratamentos combinados
Akulina e outros ¹⁷	Derivado do arroz e do tremço.	Ampolas de peptídeo C Liftactiv, Laboratoires Vichy, França (vitamina C pura, ácido hialurônico, água mineralizante)
Fossa Shirata e Maia Campos ¹⁸	Arroz	Protetor solar e creme em gel formulados com tetraisopalmitato de ascorbila.
Hu et al ¹⁹	Peptídeos de colágeno da pele da tilápia do Nilo	Não descrito
Jeong e outros ²⁰	Peptídeos indefinidos	Não descrito
Kong e outros ²¹	Peptídeos de colágeno da pele de bacalhau	Gel criado a partir de ácido acético e pó de beta-glicerofosfato.
Maia Campos e outros ²²	Proteínas di- e tripeptídicas hidrolisadas de arroz	Hidroxiethylcelulose, metilfenilpolisiloxano, ciclometicona, Ciclometicona e dimeticona crosspolímero, filtro hidrossolúvel UVA/UVB, propilenoglicol, glicerina, 2-fenoxietanol, metilisotiazolinona, água
Mo et al ²³	Extraído da fermentação do arroz de <i>Lactobacillus plantarum</i>	Água
Parque e outros ²⁴	Novo derivado peptídico compreendendo laminina 5	Baum LCE (França, Laboratories D'Anjou)
Peng e outros ²⁵	Peptídeos de ostra	Água deionizada
Qin e outros ²⁶	Peptídeo pró-cicatrizante RL-QN15	Hidrogel de alginato de zinco

Procedimentos estéticos, como injetáveis ou cirurgia plástica, podem ajudar a melhorar a experiência do paciente e preservar os resultados estéticos por muito mais tempo. Produtos tópicos com peptídeos aplicados após a aplicação de botox poderiam, hipoteticamente, prolongar a duração da injeção e proporcionar benefícios estéticos adicionais, melhorando a firmeza e a textura da pele. O uso desses produtos em conjunto com as intervenções estéticas disponíveis pode aumentar a satisfação do paciente e, potencialmente, levar a melhores resultados gerais.

O advento dos peptídeos tópicos como terapia para o rejuvenescimento da pele teria o maior impacto na dermatologia, estética e cirurgia plástica. No entanto, embora muitos produtos tenham a capacidade de reverter os sinais visíveis do envelhecimento da pele, eles geralmente funcionam apenas por breves períodos e precisam ser aplicados até duas vezes ao dia para manter o efeito. Embora a aplicação tópica seja mais acessível e fácil de usar, a alta frequência de uso pode levar muitas pessoas a optarem por intervenções para melhorar o rejuvenescimento da pele que tenham um efeito mais duradouro, como terapia a laser ou enxerto de gordura.[Tabela 2](#)).

Panorama da aprovação da FDA para produtos tópicos de exossomos e peptídeos.

O processo de aprovação pela FDA envolve muitas etapas. Geralmente, novas terapias começam com testes pré-clínicos para avaliar a segurança e, em seguida, passam para solicitações de novos medicamentos experimentais (INDs). Uma vez aprovadas essas solicitações, os ensaios clínicos podem começar. Após a confirmação da segurança e eficácia pelos ensaios clínicos, o fabricante pode submeter um pedido de registro de novo medicamento (NDA). Depois do recebimento desse pedido, todos os procedimentos de aprovação estão em andamento.

Os dados disponíveis são analisados pela FDA, que emite um parecer sobre a aprovação ou não do medicamento. O tempo médio entre a submissão de um pedido de registro de um novo medicamento e a aprovação pela FDA é de cerca de 6 a 10 meses.

Atualmente, não existem produtos tópicos com peptídeos ou exossomos aprovados pela FDA disponíveis comercialmente. Uma das dificuldades na investigação de produtos para rejuvenescimento da pele reside na multiplicidade e variabilidade dos diferentes desfechos primários a serem investigados, como a aparência geral da pele, a elasticidade cutânea, o fotoenvelhecimento, etc. Além disso, muitos desses desfechos são subjetivos e dependem da avaliação da equipe de pesquisa. Idealmente, futuros ensaios clínicos que investiguem a eficácia de peptídeos e exossomos tópicos para o rejuvenescimento da pele deveriam identificar pelo menos um desfecho primário objetivo para avaliar os resultados.

Atualmente, muitos ensaios clínicos investigam a eficácia dos exossomos tópicos no tratamento de diversas condições dermatológicas, bem como seus efeitos no rejuvenescimento da pele. Além de comprovar a eficácia dos exossomos tópicos para o rejuvenescimento da pele e elucidar possíveis efeitos adversos, os fabricantes de exossomos provavelmente precisarão lidar com as questões específicas da produção desses compostos, incluindo controle de qualidade, dosagem e processos de fabricação. Ademais, como os exossomos podem ser derivados de células-tronco, considerações e aprovações adicionais podem ser necessárias.

Muitas formulações tópicas de peptídeos atualmente no mercado contêm pequenos di- ou tripeptídeos suspensos em uma solução hidratante e combinados com outros ingredientes terapêuticos, como vitamina C, ácido hialurônico ou retinóides.[17,18,22](#) Como os peptídeos tópicos já são utilizados em cosmeceuticos há algum tempo, sem a regulamentação da FDA, os fabricantes provavelmente poderão começar com estudos randomizados.

Ensaios clínicos controlados são necessários para comprovar a eficácia antes de solicitar a aprovação da FDA. Provavelmente não será necessário comprovar a segurança, visto que esses produtos já demonstraram ser seguros para os consumidores. Isso cria as bases para um caminho relativamente rápido e direto para a aprovação da FDA, desde que os produtos em investigação demonstrem eficácia em um ensaio clínico randomizado e controlado.

A escassez de evidências que demonstrem a eficácia de peptídeos tópicos em um ambiente controlado representa uma potencial barreira para a aprovação da FDA. Essa lacuna na pesquisa pode ser atribuída à capacidade dos cosmecêuticos de contornarem a aprovação da FDA, reduzindo o incentivo para que as empresas farmacêuticas financiem ensaios clínicos que investiguem esses produtos.

A aprovação de produtos tópicos para rejuvenescimento da pele pela FDA proporcionaria a cirurgiões plásticos, dermatologistas e esteticistas mais uma ferramenta para oferecer a pacientes que desejam rejuvenescer a pele, mas que podem ser contrários ou apresentar contraindicações clínicas às terapias atuais, como injetáveis ou terapia a laser. Além disso, como não existem atualmente produtos tópicos aprovados pela FDA no mercado, o primeiro medicamento a obter essa designação teria mercado incontestável.

Limitações desta revisão

A principal limitação desta revisão sistemática é que ela investiga produtos experimentais que ainda não foram aprovados pelo FDA e, portanto, há poucos artigos e ensaios disponíveis. Caso a aprovação do FDA para exossomos tópicos ou peptídeos seja obtida, isso abrirá caminho para futuros estudos que investiguem mais a fundo a sua eficácia.

CONCLUSÕES

O futuro dos produtos tópicos com exossomos e peptídeos para o rejuvenescimento da pele parece promissor. Há uma vasta gama de ensaios clínicos em andamento para avaliar a segurança e a eficácia dos exossomos em diversos tratamentos dermatológicos, além da significativa pesquisa que explora o papel dos exossomos na cicatrização de feridas. O maior desafio que esses produtos precisam superar para obter a aprovação do FDA é a padronização da produção de exossomos e a garantia da estabilidade in vivo, bem como o aprofundamento do nosso conhecimento sobre o mecanismo de ação dos exossomos em nível bioquímico. Uma vez alcançado esse objetivo, poderemos ver produtos tópicos com exossomos no mercado em um futuro próximo.

É difícil precisar o potencial futuro das terapias tópicas com peptídeos para o rejuvenescimento da pele, pois a variedade de peptídeos disponíveis ou que podem ser formulados em laboratório é bastante ampla. As formulações tópicas de peptídeos que foram formalmente investigadas não são perigosas para a saúde humana e apresentam poucos ou nenhum efeito colateral negativo. Poucos estudos foram realizados para avaliar a eficácia de

Peptídeos tópicos; parece que muitos ensaios clínicos se concentraram principalmente na segurança. Embora ainda não exista uma formulação aprovada pela FDA para exossomos ou peptídeos tópicos, os peptídeos são abundantes nos chamados "cosmecêuticos" e podem ser adquiridos em qualquer farmácia ou online. Para que um produto tópico com peptídeos realmente abra caminho para a aprovação e regulamentação pela FDA, os autores postulam que ele teria que ter um impacto bastante significativo que não esteja atualmente disponível nas preparações cosmecêuticas tópicas com peptídeos disponíveis no mercado.

Divulgações

Os autores declararam não haver potenciais conflitos de interesse em relação à pesquisa, autoria e publicação deste artigo.

Financiamento

Os autores não receberam nenhum apoio financeiro para a pesquisa, autoria e publicação deste artigo, incluindo o pagamento da taxa de processamento do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Bureau UC. Dados sobre população idosa e envelhecimento. Census.gov. 3 de dezembro de 2021. Acessado em 4 de janeiro de 2024. <https://www.census.gov/topics/population/older-aging/data.html>
2. Jiménez-Rodríguez A, Guardado-Félix D, Antunes-Ricardo M. Desafios e estratégias para a administração tópica e transdérmica de peptídeos bioativos. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*.2022;39(1):1-31. doi:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2021038141
3. Bonucci E. Ultraestrutura da calcificação precoce da cartilagem. *J Ultrastruct Res*.1967;20(1-2):33-50. doi:10.1016/S0022-5320(67)80034-0
4. Anderson HC. Vesículas associadas à calcificação na matriz da cartilagem epifisária. *J Biol*.1969;41(1):59-72. doi:10.1083/jcb.41.1.59
5. Kalluri R, LeBleu VS. A biologia, a função e as aplicações biomédicas dos exossomos. *Ciência*.2020;367(6478):eaau6977. [faça:10.1126/science.aau6977](https://doi.org/10.1126/science.aau6977)
6. Thakur A, Shah D, Rai D, et al. Valores terapêuticos dos exossomos em cosméticos, cuidados com a pele, regeneração de tecidos e doenças dermatológicas. *Cosméticos*.2023;10(2):65. doi:10.3390/cosméticos10020065
7. Oh M, Lee J, Kim Y, Rhee W, Park J. Exossomos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas humanas melhoram o envelhecimento de fibroblastos da pele. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*.2018;19(6):1715. doi:10.3390/ijms19061715
8. Reddy B, Jow T, Hantash BM. Oligopeptídeos bioativos em dermatologia: parte I. *Dermatol. Exp*.2012;21(8):563-568. doi:10.1111/j.1600-0625.2012.01528.x
9. Zhang K, Yu L, Li FR, et al. Aplicação tópica de exossomos derivados de células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano em combinação com espículas de esponja para o tratamento do fotoenvelhecimento. *Revista Internacional de Nanomedicina*.2020;15:2859-2872. doi:10.2147/IJN.S249751

10. Zhao D, Yu Z, Li Y, Wang Y, Li Q, Han D. GelMA combinado com liberação sustentada de exossomos derivados de HUVECs para promover a cicatrização de feridas cutâneas e facilitar a regeneração da pele. *J Mol Histol*.2020;51(3):251-263. doi:10.1007/s10735-020-09877-6
11. Zheng HH, Ben XY, Wang YR, et al. Estudo experimental sobre o efeito e o mecanismo de exossomos derivados de células-tronco adiposas combinados com toxina botulínica A em trauma cutâneo em ratos. *J Cosmet Dermatol*.2024;23(1):271-283. doi:10.1111/jocd.15922
12. Lu W, Zhang J, Wu Y, Sun W, Jiang Z, Luo X. Exossomos encapsulando siRNA NF- κ B modificados como modalidade terapêutica para lesões de pele. *Imunologia Frontal*. 2023;14:1109381. doi:10.3389/fimmu.2023.1109381
13. Ahmadpour F, Rasouli HR, Talebi S, Golchin D, Esmailinejad MR, Razi A. Efeitos de exossomos derivados de células de fibroblastos na cicatrização de feridas cutâneas em ratos Wistar. *Queimaduras*. 2023;49(6):1372-1381. doi:10.1016/j.burns.2023.02.003
14. Bakhtyar N, Jeschke MG, Herer E, Sheikholeslam M, Amini-Nik S. Exossomos da geleia de Wharton acelular do cordão umbilical humano promovem a cicatrização de feridas na pele. *Pesquisa de células-tronco*.2018;9(1):193. doi:10.1186/s13287-018-0921-2
15. Proffer SL, Paradise CR, DeGrazia E, et al. Eficácia e tolerabilidade de exossomos plaquetários tópicos para rejuvenescimento da pele: resultados de seis semanas. *Revista de Cirurgia Estética*. 2022;42(10):1185-1193. doi:10.1093/asj/sjac149
16. Ye C, Zhang Y, Su Z, et al. Exossomos de hMSC como um novo tratamento para pele sensível feminina: um estudo in vivo. *Front Bioeng Biotechnol*.2022;10:1053679. doi:10.3389/fbioe.2022.1053679
17. Akulinina I, Stefanaki I, Pavlíčková E, et al. Formulação tópica contendo peptídeos e vitamina C em ampolas melhora os sinais de envelhecimento da pele: resultados de um amplo estudo observacional internacional. *J Cosmet Dermatol*.2022;21(9):3910-3916. doi:10.1111/jocd.14733
18. Fossa Shirata MM, Maia Campos PMBG. Protetores solares e formulações cosméticas contendo tetraisoalmitato de ascorbila e peptídeos de arroz para a melhoria do fotoenvelhecimento da pele: um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. *Fotoquímica Fotobiologia*.2021;97(4):805-815. doi:10.1111/php.13390
19. Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. Peptídeos de colágeno marinho da pele da tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*): Caracterização e avaliação da cicatrização de feridas. *Drogas Mar*.2017;15(4):102. doi:10.3390/md15040102
20. Jeong S, Yoon S, Kim S, et al. Benefícios antirrugas de um complexo de peptídeos que estimula a expressão de proteínas da membrana basal da pele. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*.2019;21(1):73. doi:10.3390/ijms21010073
21. Kong S, Lv L, Guo J, et al. Preparação de gel termossensível à base de peptídeos de colágeno de pele de bacalhau/quitosana e seu efeito anti-fotoenvelhecimento na pele. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:419-437. doi:10.2147/DDDT.S391812
22. Maia Campos PMBG, Melo MO, César FCS. Aplicação tópica e suplementação oral de peptídeos na melhoria da viscoelasticidade e densidade da pele. *J Cosmet Dermatol*.2019;18(6):1693-1699. doi:10.1111/jocd.12893
23. Mo Q, You S, Fu H, et al. Purificação e identificação de peptídeos antioxidantes da fermentação do arroz de *Lactobacillus plantarum* e seus efeitos protetores sobre o estresse oxidativo induzido por UVA na pele. *Antioxidantes (Basileia)*.2022;11(12):2333. doi:10.3390/antiox11122333
24. Park KC, Kim SY, Khan G, Park ES. Avaliação ultrassonográfica das alterações cutâneas induzidas pelo uso tópico de novos peptídeos que incluem laminina 5. *Cirurgia Plástica Arch*. 2022;49(3):304-309. doi:10.1055/s-0042-1748642
25. Peng Z, Chen B, Zheng Q, et al. Efeitos benéficos de peptídeos da ostra (*Crassostrea hongkongensis*) Hidrolisados proteicos contra fotodanos cutâneos induzidos por UVB em camundongos. *Drogas Mar*. 2020;18(6):288. doi:10.3390/md18060288
26. Qin P, Tang J, Sun D, et al. O alginato reticulado com Zn²⁺ contendo nanopartículas ocas de sílica carregadas com peptídeos RL-QN15 oferece um tratamento promissor para feridas crônicas da pele. *Interfaces de Materiais de Aplicação ACS*.2022;14(26):29491-29505. doi:10.1021/acsami.2c03583
27. Patente dos Estados Unidos, Patente nº: WO2023014375A1. 2023.
28. Patente dos Estados Unidos, Patente nº: US 11.331.305 B2. 2022.
29. Patente dos Estados Unidos, Patente nº: US 10.543.195 B2. 2020.
30. Patente dos Estados Unidos, Patente nº: US 9.375.398 B2. 2017.
31. Gartz M, Darlington A, Afzal MZ, Strande JL. Os exossomos exercem cardioproteção em cardiomiócitos deficientes em distrofina por meio da sinalização ERK1/2-p38/MAPK. *Relatório científico*.2018;8(1):16519. doi:10.1038/s41598-018-34879-6
32. Geng HY, Feng ZJ, Zhang JJ, Li GY. O CLIC1 exossomal liberado pela LLC promove a angiogênese de HUVECs através da regulação do eixo ITGB1-MAPK/ERK. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021;37(3):226-235. doi:10.1002/kjm2.12287
33. Zhang B, Gong J, He L, et al. Avanços baseados em exossomos para aplicação em estética médica. *Front Bioeng Biotechnol*.2022;10:1083640. doi:10.3389/fbioe.2022.1083640
34. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov. Acessado em 4 de janeiro de 2024. <https://clinicaltrials.gov/>
35. Gabinete do Comissário. FDA alerta sobre terapias com células-tronco. Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA. (disponível em <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fdawarns-about-stem-cell-therapies>)
36. CTG Labs—NCBI. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05243368?intr=exosome&term=skin&page=2&rank=13>.
37. Popowski K, Lutz H, Hu S, George A, Dinh PU, Cheng K. Terapias com exossomos para medicina regenerativa pulmonar. *J Vesículas extracelulares*.2020;9(1):1785161. doi:10.1080/20013078.2020.1785161
38. Lupo MP, Cole AL. Peptídeos cosmeceúticos. *Dermatol Ther*.2007;20(5):343-349. doi:10.1111/j.1529-8019.2007.00148.x
39. Imhof L, Leuthard D. Agentes antienvhecimento tópicos de venda livre: uma atualização e revisão sistemática. *Dermatologia*. 2021;237(2):217-229. doi:10.1159/000509296
40. Robinson F, Doughty NC, Dawes DG, Berge NC, Bissett CA, L D. O palmitoil pentapeptídeo tópico proporciona melhora na pele facial humana fotoenvelhecida. *Revista Internacional de Ciência Cosmética*. 2005;27(3):155-160. doi:10.1111/j.1467-2494.2005.00261

41. Lintner K. Promovendo a produção na matriz extracelular sem comprometer a barreira. *Cutis* (Nova Iorque, NY). 2002;70(6S):13-16.
42. Fu JJJ, Hillebrand GG, Raleigh P, et al. Um estudo comparativo randomizado e controlado dos benefícios na redução de rugas de um regime de produto cosmético de niacinamida/peptídeo/propionato de retinila versus um regime de produto de tretinoína a 0,02% com prescrição médica. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):647-654. doi:[10.1111/j.1365-2133.2009.09436](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09436)
43. Maquart FX, Bellon G, Chaqour B, et al. Estimulação in vivo do acúmulo de tecido conjuntivo pelo complexo tripeptídico de cobre glicil-L-histidil-L-lisina Cu²⁺ em feridas experimentais de ratos. *J Clin Invest*. 1993;92(5):2368-2376. doi:[10.1172/JCI116842](https://doi.org/10.1172/JCI116842)
44. Maquart FX, Pickart L, Laurent M, Gillery P, Monboisse JC, Borel JP. Estimulação da síntese de colágeno em fibroblastos culturas por o tripeptídeo-cobre complexo glicil-L-histidil-L-lisina-Cu 2. *Carta FEBS*. 1988;238(2):343-346. doi:[10.1016/0014-5793\(88\)80509-X](https://doi.org/10.1016/0014-5793(88)80509-X)
45. Pollard JD, Quan S, Kang T, Koch RJ. Efeitos do tripeptídeo de cobre no crescimento e na expressão de fatores de crescimento por fibroblastos normais e irradiados. *Cirurgia Plástica Facial Arch*. 2005;7(1):27-31. doi:[10.1001/archfaci.7.1.27](https://doi.org/10.1001/archfaci.7.1.27)
46. Shi VY, Burney W, Shakhbazova A, et al. O efeito do acetilhexapeptídeo-8 sintético (AH8) na função sebácea. *Revista Internacional de Ciência Cosmética*. 2022;44(4):477-483. doi:[10.1111/ics.12795](https://doi.org/10.1111/ics.12795)
47. Kavalı CM, Nguyen TQ, Zahr AS, Jiang LI, Kononov T. Um estudo clínico randomizado, duplo-cego, dividido em partes do corpo e controlado por placebo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de um hidratante firmador tópico para o rejuvenescimento da parte superior do braço. *Revista de Cirurgia Estética*. 2021; 41(6):NP472-NP483. doi:[10.1093/asj/sjaa134](https://doi.org/10.1093/asj/sjaa134)