

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NEUROCOSMÉTICOS: LIGAÇÃO CÉREBRO-PELE

Trabalho submetido por
Catarina Isabel Almeida Domingos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

NEUROCOSMÉTICOS: LIGAÇÃO CÉREBRO- PELE

Trabalho submetido por
Catarina Isabel Almeida Domingos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Sara Sofia Calião Raposo Loreau

novembro de 2024

Dedicatória

Aos meus pais, irmãos e avó.

*"Happiness depends more on the inward
disposition of mind than on outward circumstances."*

Benjamin Franklin

Agradecimentos

Gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento aos meus pais, Manuel e Leonor, por todo o amor e apoio incondicional que sempre me deram. Sem a vossa presença, este percurso teria sido imensamente mais difícil. Agradeço de coração por acreditarem em mim e por estarem ao meu lado em cada etapa.

Aos meus irmãos, Hugo e Bruno, o meu agradecimento especial por tudo o que me ensinaram ao longo da vida. Obrigada por estarem sempre presentes, pelas risadas, e por me lembrarem frequentemente que o futuro reserva noites mal dormidas, cansaço e, possivelmente, o salário mínimo.

À minha avó, agradeço pelo carinho, pela força, e por ser uma inspiração de resiliência e sabedoria.

À minha amiga Sofia, que foi a minha companheira inseparável ao longo destes cinco anos, agradeço por todas as gargalhadas e pelos momentos de convívio que tornaram esta jornada mais leve e suportável.

À Catarina, expresso a minha gratidão pela paciência infinita, compreensão e por estar sempre pronta a ouvir, mesmo nos momentos mais difíceis.

À Mariana, por ter sido a minha companheira nesta reta final. Agradeço pela amizade e apoio, que foram essenciais para enfrentar os últimos desafios desta jornada.

Aos meus restantes amigos, pelo apoio, pelas conversas que serviram de escape e pelo companheirismo. Cada um de vocês trouxe algo único que tornou esta jornada menos solitária e mais alegre.

Aos professores que tive o privilégio de conhecer ao longo deste trajeto, agradeço por partilharem o vosso conhecimento e por terem contribuído de forma significativa para a minha formação académica.

Por fim, mas não menos importante, à minha orientadora, Prof. Doutora Sara Sofia Caliço Raposo Loreau, deixo a minha mais profunda gratidão pela disponibilidade, orientação e paciência durante todo este processo. A sua sabedoria e apoio foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Resumo

Os neurocosméticos representam uma abordagem emergente e inovadora nos cuidados dermatológicos, baseando-se na complexa interação entre o sistema nervoso e a pele, mediada pelo eixo Pele-Cérebro. Este eixo é regulado por diversos mediadores bioquímicos como neuropéptidos, hormonas e citocinas, que promovem uma comunicação bidirecional entre os dois sistemas.

Formulados com ingredientes ativos, como péptidos, extratos marinhos e vegetais, os neurocosméticos interagem com a rede nervosa e com os neurotransmissores presentes na pele, modulando as suas respostas. Desta forma oferecem benefícios tanto estéticos quanto emocionais, tornando-se uma solução avançada e multifuncional para os cuidados de pele.

Estes produtos destacam-se no contexto do envelhecimento cutâneo ao intervirem nos processos de neurodegeneração, inibirem neurotransmissores responsáveis pela contração muscular e modularem a síntese de colagénio e elastina. Consequentemente, contribuem para a atenuação de rugas e para o aumento da firmeza cutânea. Adicionalmente, regulam a libertação de substâncias inflamatórias como o cortisol, protegendo a pele do *stress* cutâneo, inflamação e do envelhecimento precoce. Alguns neurocosméticos também são capazes de atuar na sensibilidade cutânea, regulando a atividade de recetores associados a esta condição, aliviando assim, os seus sintomas.

Além disto, promovem sensações de bem-estar ao estimularem a produção de β -endorfinas na pele e proporcionarem uma experiência multissensorial através de texturas e aromas que induzem sensações de conforto.

Apesar dos potenciais benefícios, a classificação dos neurocosméticos pode ser ambígua, pois não se enquadram na definição estrita de cosmético estabelecida pelo Regulamento (CE) n° 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de 2009, relativo aos produtos cosméticos, colocando-os numa interseção entre cosméticos e produtos farmacêuticos.

Palavras-chave: Neurocosméticos; Neuropéptidos; Pele; Sistema Nervoso; Cosmecêuticos

Abstract

Neurocosmetics represent an emerging and innovative approach to dermatological care, based on the complex interaction between the nervous system and the skin, mediated by the Skin-Brain axis. This axis is regulated by various biochemical mediators such as neuropeptides, hormones and cytokines, which promote bidirectional communication between the two systems.

Formulated with active ingredients such as peptides, marine and plant extracts, neurocosmetics interact with the skin's nerve network and neurotransmitters present in the skin, modulating their responses. In this way, they offer both aesthetic and emotional benefits, making them an advanced, multifunctional skincare solution.

These products stand out in the context of skin aging by intervening in neurodegeneration processes, inhibiting neurotransmitters responsible for muscle contraction and modulating collagen and elastin synthesis. As a result, they help reduce wrinkles and increase skin firmness. In addition, they regulate the release of inflammatory substances, such as cortisol, protecting the skin from inflammation and premature aging. Some neurocosmetics are also able to act on skin sensitivity by regulating the activity of receptors associated with this condition, thereby relieving its symptoms.

In addition, they promote a sense of well-being by stimulating the production of β -endorphins in the skin and providing a multisensory experience through textures and aromas that evoke feelings of comfort.

Despite the potential benefits, the classification of neurocosmetics remains ambiguous, as they do not fall within the strict definition of cosmetics established by Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of November 30, 2009 on cosmetic products. This places them at the intersection between cosmetics and pharmaceutical products.

Keywords: Neurocosmetics; Neuropeptides; Skin; Nervous System; Cosmeceuticals

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas	11
1.Introdução	13
2.Objetivo	15
3.Metodologia	15
4. A pele e as suas características	17
4.1 O Microbioma da Pele	21
4.2 Interação entre a Pele e o Sistema Nervoso	25
5.Os Neurocosméticos	29
5.1 Os Péptidos	31
5.2 Os Extratos Vegetais	33
5.3 Os Extratos Marinhos	35
6. A Aplicação dos Neurocosméticos na Cosmética	37
6.1 Os Neurocosméticos e o <i>stress</i> cutâneo	37
6.2 Os Neurocosméticos e a sensibilidade cutânea	41
6.3 Os Neurocosméticos e o bem-estar	45
6.4 Os Neurocosméticos e o envelhecimento cutâneo	47
6.5 Desafios na formulação dos neurocosméticos	55
7. Cosmecêuticos	59
8. Enquadramento Legal	61
9. Conclusão	64
Referências Bibliográficas	66

Índice de Figuras

Figura 1- Constituição da pele (Imagem adaptada de BIORENDER)

Figura 2- Camadas da Epiderme (Imagem adaptada de BIORENDER)

Figura 3- Eixo Microbiota-Pele-Cérebro (Expósito et al., 2020)

Figura 4- Análise das redes do eixo microbiota-pele-cérebro (Expósito et al., 2020)

Figura 5 - O impacto do *stress* no processo inflamatório cutâneo (Rizzi et al., 2021)

Figura 6-Representação esquemática do sistema de Happybelle-PE® (Mibelle Biochemistry, 2022)

Figura 7- Ação do ativo Matrixyl® na redução das rugas periorculares (Iwamoto et al., 2016)

Índice de Tabelas

Tabela 1- Principais mediadores cutâneos e as suas funções (adaptado de Chen & Lyga, 2014); (Roosterman et al., 2006)

Tabela 2- Fatores relacionados com o envelhecimento intrínseco (Silva et al., 2013)

Tabela 3- Fatores relacionados com o envelhecimento extrínseco (Silva et al., 2013)

Lista de Abreviaturas

- a.C**- Antes de Cristo
- ACh**- Acetilcolina
- ACTH**- Hormona adrenocorticotrófica
- APP**- Proteína Precursora Amiloide
- A β** - Beta-amilóide
- CBD**- Canabidiol
- CGRP**- Péptido relacionado com o gene da calcitonina
- CRH**- Hormona libertadora de corticotrofina
- DNA**- Ácido desoxirribonucleico
- EEG**- Eletroencefalografia
- FDA** -*Food and Drug Administration*
- fMRI**- Ressonância Magnética Funcional
- GAGs**- Glicosaminoglicanos
- GC**- Glicocorticoides
- HMOX-1**- Heme oxigenase-1
- HPA**- Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
- IL-1 α** - Interleucina-1 α
- IL-6**- Interleucina 6
- IL-8**- Interleucina 8
- MAAs**- Aminoácidos do tipo micosporina
- MEG**- Magnetoencefalografia
- MMPs**- Metaloproteinases de matriz
- MSH**- Hormona estimuladora de melanócitos
- Nf-kB**- *Factor nuclear kappa B*
- NGF**- Fator de crescimento nervoso
- NICE**- Sistema Neuro-Imune-Cutâneo- Endócrino
- NMF**- *Natural Moisturizing Factor*
- NQO-1**- NAD(P)H desidrogenase 1
- OMS**- Organização Mundial de Saúde
- POMC**- Pró-opiomelanocortina
- RHE**- Epiderme humana reconstruída

ROS- Espécies Reativas de Oxigênio

SAPP α - Proteína solúvel do precursor amiloide-alfa

SDS- Dodecil sulfato de sódio

SNARE- Proteínas solúveis de ligação ao fator sensível à N-etilmaleimida

SNC- Sistema Nervoso Central

SNP- Sistema Nervoso Periférico

SP- Substância P

TacR1- Recetor de Taquicinina 1

TEWL- *Transepidermal water loss*

THC- Tetrahydrocannabinol

TrkA- Recetor de tropomiosina quinase

TRP- Recetor de potencial transitório

TRPV1- Recetor vanilóide 1

UV- Radiação Ultravioleta

1.Introdução

Os cosméticos são definidos pela Comissão Europeia como “qualquer substância ou mistura destinada a ser colocada em contacto com as diferentes partes externas do corpo com o objetivo de limpar, perfumar, modificar a sua aparência, corrigir os odores corporais e/ou protegê-las ou mantê-las em bom estado” (Comissão Europeia, 2023). A cosmetologia, por sua vez, é a ciência que sustenta a pesquisa, o desenvolvimento, a produção e a comercialização destes produtos (Barata, 2018).

A cosmética é uma área vasta e em constante evolução, continuamente moldada pelas mudanças nos ideais de beleza, no entanto, o uso de cosméticos não é uma inovação moderna, mas uma prática que remonta aos primórdios da civilização humana (Barata, 2018).

Durante o período Neolítico (7000 a 4000 a.C.), por exemplo, era comum misturar-se óleos e gorduras com extratos vegetais com o intuito de criar pomadas com potenciais funções terapêuticas e de higiene (Barata, 2018). Mais tarde, na época egípcia, os cremes de limpeza, preparados a partir de gordura de animal ou óleo vegetal, eram amplamente utilizados não apenas para limpar a pele, mas também por oferecerem uma camada protetora contra as adversidades climáticas, como o sol intenso, o vento e o clima seco. Para além destes cuidados, a estética ocupava um papel central na cultura egípcia, manifestando-se na prática de destacar os lábios e as bochechas com ocre vermelho misturado em água, conferindo ao rosto uma coloração vibrante e única. A rotina de cuidados também incluía a aplicação de perfumes, estando esta prática carregada de um profundo significado espiritual, pois acreditava-se que o uso destas fragrâncias contribuía para o bom funcionamento do organismo. A composição destes produtos era rica e variada, incorporando ingredientes como tomilho, camomila, lavanda, lírio, hortelã-pimenta, entre outros (McMullen & Dell’Acqua, 2023).

O uso destes produtos perfumados ganhou especial destaque uns séculos mais tarde, nos séculos XVI e XVII, sendo utilizados não apenas com o intuito de disfarçar o mau odor, mas também como uma expressão de elegância e sofisticação. Estes tornaram-se símbolos de distinção social, sendo vistos como uma medida de proteção contra as epidemias que assolavam a Europa. O século posterior, o século XVIII, teve particular importância a nível regulamentar, uma vez que foi durante este período que se verificou uma crescente consciencialização sobre os possíveis riscos associados a determinados

ingredientes e substâncias químicas. Como resultado, surgiram as primeiras tentativas de estabelecer normas e regulamentações, motivadas pela necessidade de garantir a segurança dos consumidores (Barata,2018).

É no século XX que se observa uma virada significativa na história dos produtos cosméticos, impulsionada por três principais fatores: a industrialização da produção, a priorização da segurança e o papel crucial da publicidade. Esta evolução foi fulcral para o rápido e contínuo crescimento da indústria cosmética, que se caracteriza pelo seu dinamismo, competitividade e pelo ritmo acelerado de lançamento de novos produtos (Martins,2020). Este dinamismo, não só mantém e atrai compradores cada vez mais exigentes, mas também impulsiona as empresas a procurar continuamente inovação e qualidade. Posto isto, e considerando o crescente interesse dos consumidores por produtos que vão além dos cuidados básicos com a pele, surge um dos focos da indústria moderna da cosmetologia: os neurocosméticos. Estes são essencialmente, constituídos por ingredientes ativos inovadores que são capazes de interagir com o sistema nervoso cutâneo, modulando a síntese e libertação de neuromediadores e neurotransmissores (Rizzi, Gubitosa, Fini, & Cosma, 2021).

O conceito central por trás do uso destas substâncias é o de que a comunicação entre o sistema cutâneo e o sistema nervoso pode desempenhar um papel importante na saúde e na aparência da pele, sobretudo no que diz respeito ao envelhecimento cutâneo, visando reduzir o aparecimento de rugas, promover a produção de colagénio e melhorar a elasticidade da pele (Niedziela,2019). As suas funções também incluem o alívio de condições desencadeadas pelo “*skin stress*”, a reparação da barreira cutânea e a diminuição da inflamação (Carli, 2016).

Outro aspeto relevante está relacionado com a capacidade dos neurocosméticos em interagir com os recetores sensoriais da pele, como os do calor e frio, com o intuito de proporcionar uma experiência mais rica e satisfatória para os usuários. Assim, estes cosméticos podem influenciar as perceções cerebrais e consequentemente, melhorar o bem-estar geral (Charpentier, 2023).

2.Objetivo

O objetivo central desta revisão narrativa é esclarecer o conceito de "neurocosmético", destacando os principais ingredientes utilizados nestes produtos e elucidando os mecanismos que fazem estas substâncias interagir com a rede nervosa cutânea e com os neuromediadores da pele, promovendo benefícios a nível do *stress*, sensibilidade, bem-estar e envelhecimento cutâneo. Adicionalmente, será discutido o enquadramento regulamentar dos neurocosméticos, conforme o Regulamento 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos.

3.Metodologia

Para a realização deste trabalho, a pesquisa bibliográfica centralizou-se, principalmente, em artigos publicados entre 2017 e 2024, utilizando plataformas e revistas científicas como *Google Scholar*, *Science Direct*, *Pubmed*, MDPI e *Journal of Cosmetic Dermatology*. Adicionalmente, foi consultado o livro “Cosméticos: A Cosmética, Inovações e Enquadramento Legal” do autor Eduardo A. F. Barata. Além destas fontes, foram analisados o Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu sobre produtos cosméticos, o Regulamento (UE) N.º 655/2013 da Comissão de 10 de julho de 2013, que estabelece critérios comuns para a justificativa de alegações sobre produtos cosméticos, bem como o *Technical Document on Cosmetic Claims* de julho de 2017.

4. A pele e as suas características

A pele é o maior órgão do corpo humano, mede cerca de 2m² e representa, aproximadamente, 15% do peso corporal (Dobos, 2024). Embora à primeira vista, possa parecer uma simples barreira, na realidade é uma estrutura dinâmica, complexa e multifuncional essencial para a saúde e para o bem-estar (Barata, 2018).

Além de fornecer proteção contra inúmeros agentes externos como bactérias, vírus e substâncias químicas, desempenha um papel fundamental na regulação da temperatura corporal, na perda excessiva de água e nas funções sensoriais, permitindo-nos sentir o toque, o frio, a pressão, o calor e a dor (Yousef, Alhadj, Fakoya & Sharma, 2024).

Estruturalmente, este órgão é composto por três camadas distintas, sendo estas: a **epiderme**, a **derme** e a **hipoderme** (Figura 1) (Agarwal & Krishnamurthy, 2023).

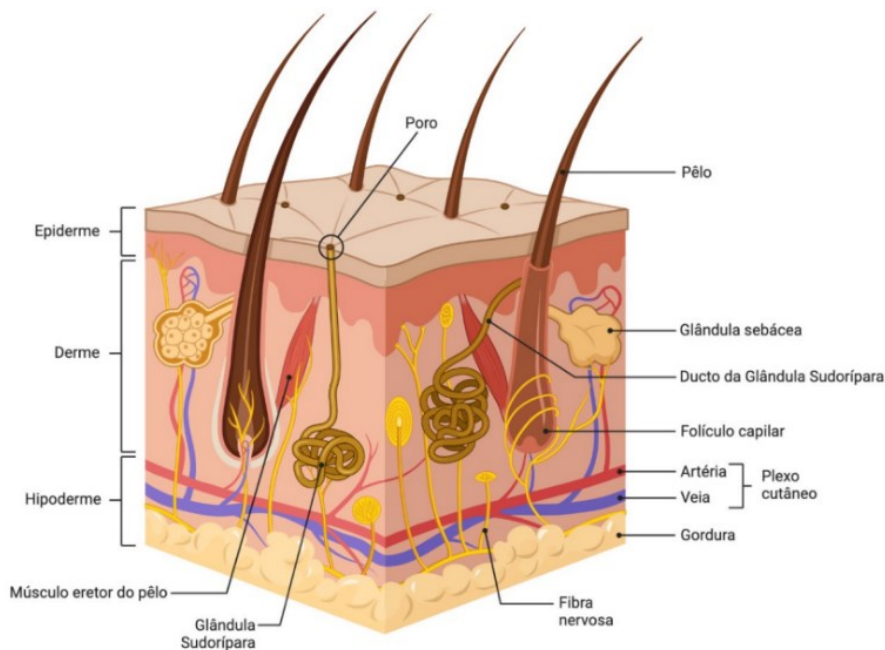


Figura 1- Constituição da pele (Imagem adaptada de BIORENDER)

A epiderme é o epitélio mais superficial da pele e é subdividida em várias camadas, que são, do mais externo ao mais interno: o estrato córneo, o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e a camada basal (Figura 2) (Yousef et al., 2024). É

nestas camadas que se encontram os vários tipos de células que constituem a epiderme, sendo as principais as **células de Merkel**, as **células de Langerhans**, os **melanócitos** e os **queratinócitos**, que representam o tipo celular predominante (Arda, Göksügür & Tüzün, 2014).

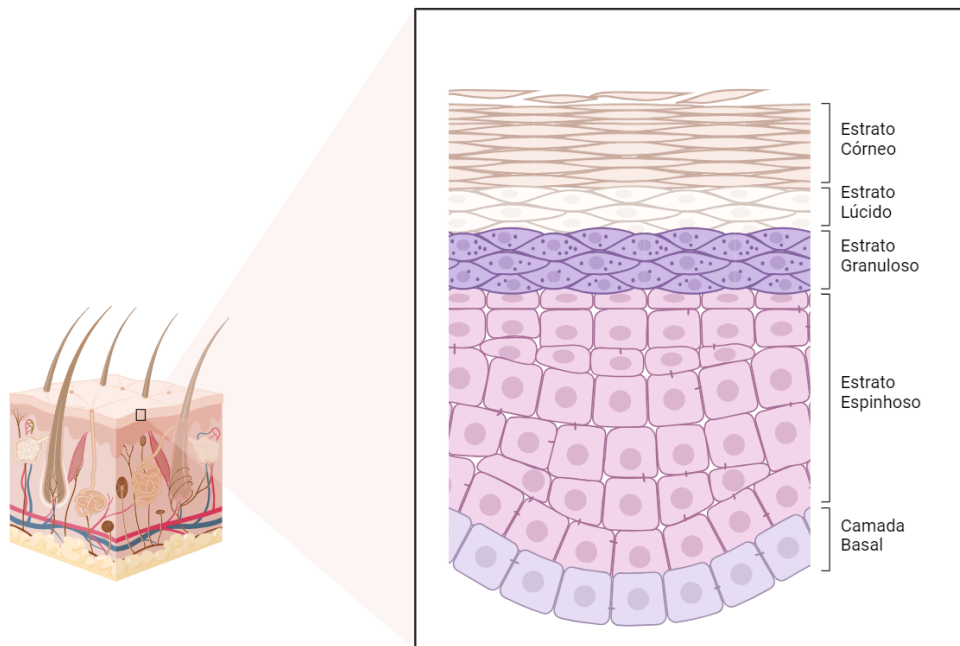


Figura 2- Camadas da Epiderme (Imagem adaptada de BIORENDER)

Começando pela camada mais profunda da epiderme, a **camada basal**, esta é constituída por uma camada de queratinócitos de forma cuboidal que se encontram firmemente ligados à membrana basal por meio de hemidesmossomas e às células laterais e superiores por meio de desmossomas (Yousef et al., 2024). Estes queratinócitos possuem um papel fulcral na síntese de queratina, uma proteína essencial para a resistência e proteção da pele (Kolarsick, Kolarsick & Goodwin, 2011). Para além disto, são essenciais na renovação contínua da pele, subindo através das camadas da epiderme mediante um processo de queratinização. Durante este processo, estas células sofrem diversas alterações, como a mudança de forma, o aumento do teor de queratina e a perda do núcleo, o que permite que atinjam a camada mais externa da epiderme como células

anucleadas e não viáveis. Posteriormente, estas células são removidas da epiderme por um processo denominado descamação (Yousef et al.,2024).

Além dos queratinócitos, esta camada abriga os melanócitos cuja função é a produção de melanina aquando da exposição a radiação ultravioleta (UV). A melanina recém-sintetizada é armazenada em vesículas denominadas melanosomas que, posteriormente, através de fagocitose, são transportados pelos queratinócitos até à superfície, permitindo o escurecimento da pele (Agarwal & Krishnamurthy, 2023). Nesta camada encontram-se ainda as células de *Merkel*, responsáveis pela inervação da pele e pela perceção sensorial (Barata, 2018).

O **estrato espinhoso** é a camada mais espessa da epiderme e é essencialmente constituído por células espinhosas de forma poliédrica. Nesta camada encontram-se as células de *Langerhans*, que participam em importantes reações imunológicas (Martins, Ascenso, Ribeiro, & Marto, 2020). A sua principal função é captar, processar e apresentar os antígenos aos linfócitos T (Barata, 2018).

Relativamente ao **estrato granuloso**, este é constituído por 3 a 5 camadas de células achatadas com grânulos de querato-hialina, essenciais para a formação da queratina (Yousef et al.,2024).

A camada subjacente, o **estrato lúcido**, é uma camada translúcida, constituída por 2 a 3 camadas de células eosinofílicas. Esta camada está presente em áreas da pele mais espessas, como as palmas das mãos e as plantas dos pés, mas não é encontrada na pele fina (Yousef et al.,2024).

Por fim, a **camada córnea** representa a camada mais superficial da epiderme e é composta por células mortas achatadas, ricas em queratina, que se encontram embebidas numa matriz lipídica. Esta camada é responsável tanto pela proteção contra agressões externas como pela impermeabilização da pele (Agarwal & Krishnamurthy, 2023).

A **derme**, que dá continuidade à camada basal, é composta por tecido conjuntivo e desempenha um papel vital na estrutura da pele. Esta camada é rica em células, como os fibroblastos, os macrófagos e os mastócitos. Os fibroblastos, que representam as células mais abundantes da derme, são fundamentais para a renovação da matriz extracelular, produzindo componentes chave, como o colagénio, as fibras de elastina e os proteoglicanos. O colagénio, especialmente os tipos I e III, está presente em grande quantidade e é vital para fornecer suporte estrutural e resistência mecânica à pele (Brown & Krishnamurthy, 2022).

A derme possui ainda uma rede complexa de vasos sanguíneos e linfáticos, que garantem a nutrição do tecido e terminações nervosas que são cruciais na percepção sensorial. Também estão presentes os folículos pilosos, que dão origem aos pelos, as glândulas sebáceas, responsáveis pela produção de sebo e as glândulas sudoríparas, que regulam a temperatura corporal (Brown & Krishnamurthy, 2022).

A **hipoderme**, é a região mais interna da pele e é constituída, principalmente por adipócitos. Estes conferem proteção contra choques mecânicos e desempenham um papel ativo no metabolismo e armazenamento de energia (Agarwal & Krishnamurthy, 2023).

4.1 O Microbioma da Pele

Ao explorarmos o universo do sistema cutâneo, torna-se inevitável abordar a temática do microbioma da pele, especialmente considerando que, nos últimos anos, as inovações cosméticas têm sido profundamente moldadas tanto por este tema como pela epigenética e pelos neurocosméticos (Liu, 2019).

O microbioma cutâneo compreende o conjunto de microrganismos que colonizam a superfície da pele humana e incluem agentes como bactérias, vírus e fungos. Assim como ocorre no intestino, estes microrganismos desempenham funções essenciais como a manutenção da saúde da pele, a proteção contra agentes patogênicos invasores, a educação do sistema imunitário e a decomposição de produtos naturais (Byrd, Belkaid & Segre, 2018).

Os organismos que constituem o microbioma normal da pele podem ser classificados em três categorias: os transitórios, que aparecem na pele de forma intermitente; os residentes temporários, que mantêm taxas de crescimento para permanecer na pele durante um curto período; e os comensais, que vivem continuamente na pele. Este último grupo inclui organismos como: *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Dermatococcus*, *Kocuria spp*, *Acinetobacter spp* e *Malassezia furfur* (Holland & Bojar, 2002).

É importante notar que a distribuição destes microrganismos não é uniforme e varia consoante a região da pele, dependendo de fatores como a densidade das glândulas sebáceas, a humidade, o pH e a presença de glândulas sudoríparas (Liu, 2019). As espécies *Propionibacterium*, por exemplo, são mais comuns em áreas sebáceas, como a face e o dorso, enquanto as espécies *Staphylococcus* e *Corynebacterium* predominam em regiões húmidas como as axilas (Abreu, Silva, Moreira & Lopes, 2022).

Para além disto, fatores como a radiação UV, a poluição, a dieta, a ansiedade, o stress, a idade e os hábitos de higiene também desempenham um papel crucial na configuração do ecossistema microbiano. No que diz respeito aos hábitos de higiene, um estudo realizado em 30 mulheres coreanas investigou o impacto do uso de cosméticos embelezadores no microbioma cutâneo. A pesquisa revelou que a pele da testa das mulheres utilizadoras de maquilhagem apresentava uma maior diversidade bacteriana em

comparação com as que não utilizavam, sendo a bactéria *Aquicella* encontrada exclusivamente na pele das usuárias deste tipo de cosméticos (Liu, 2019).

Em circunstâncias em que os diversos fatores mencionados conseguem perturbar a homeostase da pele podem surgir as patologias cutâneas. Por exemplo, uma pele que está sob constante *stress* psicológico pode ver o seu eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) ativado, resultando na liberação de cortisol, o que pode comprometer a barreira cutânea (Liu, 2019). Quando esta barreira é enfraquecida, o microbioma entra em desequilíbrio, permitindo que microrganismos patogênicos, como o *Staphylococcus aureus*, se proliferem e causem inflamações ou exacerbações de condições como a dermatite atópica (Abreu et al., 2022).

Esta interconexão entre as emoções, o cérebro, a pele e o microbioma abre novas perspectivas para inovações cosméticas, especialmente no desenvolvimento de neurocosméticos que exploram a relação entre o sistema nervoso e o sistema cutâneo. Estes produtos têm a capacidade de atenuar os efeitos prejudiciais do *stress* na pele, promovendo a restauração do equilíbrio microbiano (Liu, 2019).

Ainda no âmbito desta interconexão, um estudo inovador explorou o uso de células estaminais derivadas da planta *Cannabis sativa*, destacando o seu potencial no eixo microbiota-pele-cérebro. Esta planta dá origem ao ativo Kannabia Sense^{PLF}, rico em terpenos e polifenóis e sem a presença dos controversos canabinoides Tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD) (Expósito et al., 2020).

A pesquisa revelou que, à semelhança do sistema nervoso central, a pele é capaz de sintetizar moléculas neuroquímicas ligadas a sensações positivas, impactando tanto a saúde cutânea como o bem-estar geral dos indivíduos. Em particular, os queratinócitos mostraram-se capazes de produzir oxitocina, uma molécula associada ao conforto e ao bem-estar. Este estudo investigou a capacidade do microbioma da pele em metabolizar o ativo Kannabia Sense^{PLF}, originando um subproduto pós-biótico que amplifica significativamente a produção de oxitocina pelos queratinócitos (Expósito et al., 2020).

A figura 3 ilustra este processo, representando a conexão entre a pele e o cérebro, passando por componentes celulares como microrganismos e neurónios (Expósito et al., 2020).

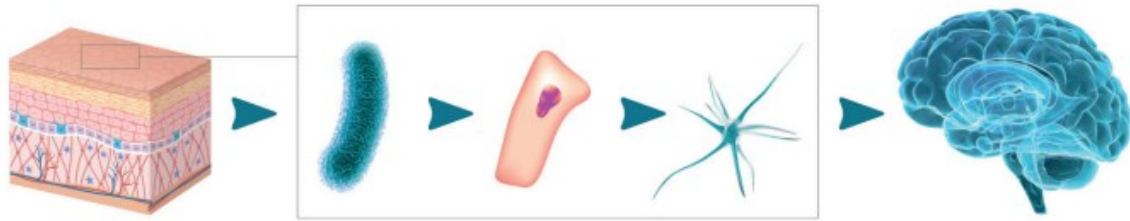


Figura 3- Eixo Microbiota-Pele-Cérebro (Expósito et al., 2020).

Para avaliar este efeito, o ativo começou por ser aplicado em diferentes culturas, sendo uma destas constituído por microbiota comensal. Os sobrenadantes destas culturas foram, posteriormente, adicionados a uma cultura de queratinócitos humanos, onde os níveis de oxitocina foram analisados e comparados com grupos controlo. Seguidamente, os sobrenadantes dos queratinócitos foram aplicados a neurónios sensoriais, e os níveis de oxitocina foram novamente medidos (Figura 4) (Expósito et al., 2020).

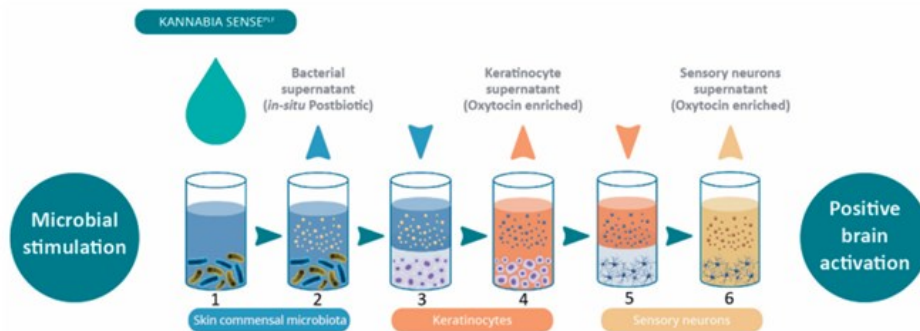


Figura 4- Análise das redes do eixo microbiota-pele-cérebro (Expósito et al., 2020).

Os resultados demonstraram que o ativo aumentou a síntese de oxitocina nos queratinócitos em até 1,5 vezes em comparação com o controlo não tratado. Já o sobrenadante bacteriano aumentou essa síntese em até 3 vezes. Isto indica que o Kannabia Sense^{PLF} ativa diretamente a produção de oxitocina, mas os seus efeitos são significativamente amplificados pela metabolização mediada por bactérias comensais da pele (Expósito et al., 2020).

Relativamente aos ensaios *in vivo*, o primeiro foi realizado em 40 voluntários, com idades entre 46 e 64 anos, onde o ativo foi aplicado duas vezes por dia, durante 28 dias. Os resultados demonstraram que a aplicação de um creme com 1% de ativo aumentou a

hidratação da pele em 8%, comparativamente com o início, e em 1,7 vezes após os 28 dias. Num outro ensaio, que avaliou a luminosidade da pele, participaram 30 voluntários que utilizaram um creme com 2% do ativo. Este grupo registou um aumento de 1,2 vezes na luminosidade em comparação com o placebo, e até 50% na intensidade de brilho após 28 dias (Expósito et al., 2020).

Além disto, a evolução emocional dos participantes foi medida através de Ressonância Magnética Funcional (fMRI), que analisou a atividade cerebral de 132 regiões. O ativo mostrou-se capaz de ativar regiões cerebrais associadas ao bem-estar, de forma semelhante à oxitocina, resultando num aumento da predisposição social e da atratividade. Observou-se ainda um aumento de até 29% nas emoções positivas dos voluntários, que relataram sentir-se mais relaxados, confiantes e felizes após o uso do ativo (Expósito et al., 2020).

As descobertas sobre o impacto do microbioma na saúde da pele representam uma verdadeira revolução no campo da cosmética, abrindo portas para intervenções cada vez mais precisas e personalizadas com o intuito de promover a saúde e a beleza (Liu, 2019).

4.2 Interação entre a Pele e o Sistema Nervoso

O sistema nervoso é uma estrutura altamente complexa e essencial na regulação e adaptação do organismo humano. Este é constituído pelo Sistema Nervoso Central (SNC), que incorpora estruturas como o encéfalo e a medula espinhal e pelo Sistema Nervoso Periférico (SNP) que engloba os nervos cranianos e espinhais (Santos et al., 2011).

Dada a importância desta estrutura para a sobrevivência humana, é natural compreender o crescente interesse pelo estudo de como este sistema opera e se relaciona com outras partes do organismo. Assim, surge o estudo da interação entre o sistema nervoso e a pele, que segundo alguns autores, é um dos temas mais fascinantes da dermatologia moderna (Paus, 2016).

O destaque desta área deve-se, em grande parte, a inúmeros relatos e estudos que sugerem que o desconforto psicológico pode desencadear ou exacerbar diversas patologias dermatológicas (Paus, 2016). De facto, se pensarmos na pele como uma extensão do sistema nervoso, então é compreensível que diversas emoções como o *stress*, o medo e a felicidade se manifestam fisicamente na pele, provocando reações cutâneas como palidez, devido à vasoconstrição, suor, arrepios, rubor causado pela vasodilatação ou até mesmo brilho. Embora estas manifestações sejam, na maioria dos casos, temporárias, algumas podem evoluir para condições patológicas. Assim, acredita-se que doenças da pele como a dermatite, a psoríase ou a rosácea possam ter origens psicossomáticas, sendo fortemente influenciadas pelo estado emocional do indivíduo (Rizzi et al., 2021).

Para compreender melhor a complexidade funcional da pele e a sua correlação com o cérebro, é fundamental explorar as suas origens embrionárias. Tanto a pele quanto o tecido nervoso, as glândulas exócrinas e os dentes derivam do ectoderma, que é uma das três camadas germinativas que dão origem aos diferentes tecidos do embrião (Pispa & Thesleff, 2003). Esta origem comum entre a pele e o cérebro ajuda a explicar a sua relação intrínseca, que se manifesta através de uma complexa rede de recetores e vias nervosas que possibilita a comunicação entre os dois sistemas (Pereira, Canei & Machado, 2023).

Esta interação começa com a capacidade da pele em detetar uma variedade de estímulos, o que permite uma comunicação contínua com o exterior (Barata, 2018). As estruturas cutâneas responsáveis por esta captação podem ser classificadas em três categorias: os **mecanorreceptores**, como os corpúsculos de Pacini, de Meissner e os discos de Merkel, que são responsáveis por captar estímulos de pressão ou outros estímulos mecânicos; os **termorreceptores** que detetam estímulos térmicos, sendo os corpúsculos de Krause especializados na deteção de frio e os de Ruffini na deteção do calor; e os **nociceptores**, que são responsáveis pela perceção da dor, desempenhando um papel crucial na defesa do organismo (Roosterman, Goerge, Schneider, Bunnett, & Steinhoff, 2006).

As informações captadas por estas estruturas são transmitidas ao cérebro através de fibras nervosas aferentes e de uma extensa rede nervosa. O cérebro, ao receber e processar estas informações sensoriais, coordena respostas apropriadas com o auxílio de hormonas, neuropéptidos e neurotransmissores, que são substâncias fundamentais na comunicação celular e em diversas funções a nível sensorial, imunológico e regulatório (Misery, 2002).

Diversos estudos revelaram que os neuromediadores e neurotransmissores, anteriormente considerados exclusivos do SNC, também são sintetizados pelas células da pele, como os queratinócitos, melanócitos e fibroblastos, e por células do sistema imunológico. Esta capacidade de síntese possibilita uma comunicação entre a pele, o cérebro e o sistema imunitário, formando o sistema neuro-imune-cutâneo-endócrino (NICE). Além de produzir estes mediadores, as células cutâneas expressam recetores para eles, permitindo que a ligação dos neurotransmissores aos seus recetores module as propriedades celulares e as funções da pele, como a imunidade, pigmentação, diferenciação e proliferação celular, entre outras (Misery, 2002).

Entre os neuromediadores presentes no sistema cutâneo, destacam-se os neuropéptidos como a substância P (SP) e o péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), que possuem papéis cruciais na inflamação, vasodilatação e na nocicepção. Para além destes, as neuro-hormonas como a hormona estimuladora de melanócitos (MSH), hormona libertadora de corticotrofina (CRH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH), as catecolaminas, encefalinas, endorfinas e acetilcolina, estão envolvidas em processos como a pigmentação da pele, resposta ao *stress*, entre outras funções fisiológicas (Rizzi et al., 2021).

Na tabela 1 estão apresentados alguns exemplos de mediadores presentes na pele, juntamente com as suas respetivas funções.

Tabela 1- Principais mediadores cutâneos e as suas funções (adaptado de Chen & Lyga, 2014); (Roosterman et al., 2006)

Mediador	Funções
CRH	Estimulação da produção de ACTH e cortisol; proliferação e diferenciação celular; apoptose; inflamação.
ACTH	Estimulação da produção de cortisol e corticosterona; Melanogénese; produção de citocinas; proliferação celular; regulação da imunidade e inflamação.
Cortisol	Impacto no sistema imunitário e nos processos inflamatórios; proliferação e sobrevivência celular
Neurotrofinas	Promovem a inervação cutânea; promovem a sobrevivência e a diferenciação de mastócitos; modificam a expressão de citocinas inflamatórias; promovem a proliferação de queratinócitos e fibroblastos;
Neuropéptido Y	Regulação do fluxo sanguíneo- vasoconstrição.
SP	Libertação de citocinas que induzem inflamação; ativação de mastócitos e proliferação de linfócitos; induz a permeabilidade vascular
Acetilcolina	Regula a proliferação, adesão, migração e diferenciação dos queratinócitos; inibe a libertação de citocinas
Catecolaminas	Regulam a proliferação, diferenciação e migração de queratinócitos; Promove a melanogénese nos melanócitos; Diminuem a migração dos fibroblastos e secreção de colagénio; Importantes para a circulação, proliferação e produção de citocinas
CGRP	Transmissão da dor Estimula a adesão de leucócitos e monócitos às células endoteliais. Vasodilatação e relaxamento das arteríolas; Papel potencial na angiogénese e na migração de queratinócitos.

Este complexo sistema de comunicação entre a pele e o sistema nervoso evidencia como estes dois sistemas, embora distintos, estão profundamente interligados. A pele não é apenas uma barreira física, mas também um órgão sensorial sofisticado que interage diretamente com o sistema nervoso para manter o equilíbrio do organismo. A compreensão desta relação abre novas perspectivas para o tratamento de doenças dermatológicas e psicossomáticas, sublinhando a importância de um enfoque holístico na cosmetologia (Rizzi et al., 2021).

5.Os Neurocosméticos

A neurocosmética representa uma área emergente e inovadora na indústria cosmética, tendo ganho relevância durante o congresso da *New York Society of Cosmetic Chemists*. Este evento desempenhou um papel crucial ao catalisar o interesse e o desenvolvimento de produtos que transcendem os cuidados tradicionais com a pele, inaugurando uma era na cosmética que integra a dermatologia e a neurociência (Rizzi et al., 2021).

Contudo, apesar do crescente interesse por estes produtos, a área da neurocosmética ainda é percebida como complexa, confusa e fragmentada. Esta percepção resulta, em certa parte, das diversas abordagens adotadas pelas empresas de marketing, que frequentemente apresentam definições divergentes e complicam a compreensão do que realmente são os neurocosméticos e como estes funcionam a nível cutâneo (Rizzi et al., 2021).

Neste sentido, a investigadora Michelle Niedziela tenta clarificar o conceito ao definir os neurocosméticos como “produtos tópicos, não tóxicos e bioativos que contêm ingredientes destinados a promover interações entre a pele e o sistema nervoso”. Contrariamente aos cosméticos convencionais, os neurocosméticos fundamentam-se em princípios que promovem uma interação mais complexa e profunda com a pele, para melhorar a aparência cutânea e o bem-estar (Niedziela, 2019).

Em termos práticos, estes produtos são constituídos por ingredientes ativos que incluem péptidos, extratos vegetais e extratos marinhos (Rizzi et al., 2021). Estes têm a capacidade de interagir com o sistema nervoso cutâneo, modulando a libertação de neurotransmissores e neuromediadores. Como exemplo destacam-se os *Botox-Like Peptides*, que ao inibirem a libertação do neurotransmissor acetilcolina, provocam o relaxamento dos músculos faciais e, conseqüentemente, a suavização de rugas. Para além disto existem ingredientes que inibem a resposta neuronal para tornar a pele hipersensível menos reativa a estímulos ambientais, como mudanças de temperatura e poluição atmosférica (Wanninger, 2020).

Adicionalmente, os neurocosméticos focam-se na percepção sensorial, com o intuito de estimular emoções positivas no utilizador. A base desta abordagem holística reside na ideia de que, se o cérebro e as emoções podem afetar a pele, então a pele também pode induzir sensações positivas, impactando o bem-estar (Dobos, 2024). Este bem-estar

é promovido tanto pela libertação de endorfinas como pela interação com os recetores cutâneos.

Uma parte fundamental deste processo envolve a estimulação dos nervos sensoriais, responsáveis por mediar a percepção de sensações como frio, calor, prurido, ardor e dor. Estes estímulos são captados por termorreceptores, mecanorreceptores e nociceptores, que ativam canais iónicos específicos conhecidos por recetores potenciais transitórios (TRP). A ativação destes canais resulta numa resposta sensorial que é interpretada pelo cérebro. Um exemplo é o ingrediente mentol, que ativa os recetores de frio TRPM-8 (membro 8 da subfamília de melastatina de canais catiónicos recetores de potencial transitório), proporcionando uma sensação refrescante que pode aliviar o prurido. Por essa razão, o mentol é amplamente utilizado em produtos cosméticos (Deckner, 2020). Por outro lado, ingredientes que promovem uma sensação de aquecimento são capazes de criar um efeito relaxante (Wanninger, 2020).

Um estudo realizado por Lombardi et al. (2017) analisou o impacto da textura dos cosméticos nas emoções dos utilizadores. Os resultados demonstraram que três bálsamos labiais, apesar de conterem os mesmos ingredientes, mas diferirem na textura, produziram impactos distintos no bem-estar dos consumidores. Vários outros estudos confirmam que além da textura, a cor e a fragrância dos cosméticos também desempenham um papel significativo na experiência sensorial, podendo induzir relaxamento ou excitação (Rizzi et al., 2021).

Estas conclusões são possíveis devido a técnicas avançadas de neurociência. Embora medir as emoções seja um desafio, é possível medir as suas manifestações fisiológicas por meio de ferramentas como eletroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG) e fMRI. A EEG, por exemplo, é uma técnica valiosa que permite detetar rapidamente alterações na atividade cerebral, sendo particularmente útil para estudar a dinâmica das respostas emocionais. Além disto, a sua natureza não invasiva e relativa acessibilidade tornam-na preferível em comparação com outras técnicas. Outras mudanças fisiológicas, como variações na atividade cardíaca, temperatura corporal, frequência respiratória e níveis de cortisol salivar, também podem ser monitorizadas. Adicionalmente, alterações no comportamento e nas expressões faciais são analisadas para oferecer uma compreensão mais abrangente das reações emocionais provocadas pelos neurocosméticos (Roso et al., 2023).

Os neurocosméticos oferecem uma ampla gama de aplicações, concentrando-se nos efeitos antienvhecimento, contudo também atuam no bem-estar, na redução de respostas inflamatórias, na sensibilidade e no aumento da hidratação da pele (Niedziela, 2019).

5.1 Os Péptidos

Os péptidos são pequenas moléculas constituídas por 2 a 50 aminoácidos, unidos entre si através de ligações peptídicas (Ngoc, Moon, & Lee, 2023). Estas substâncias são as precursoras das proteínas e participam em diversos processos biológicos como a comunicação, melanogénese, inflamação, proliferação e migração celular (Schagen, 2017). Assim, desempenham papéis cruciais no organismo como moléculas sinalizadoras e reguladoras da homeostase, do *stress*, da imunidade, defesa, crescimento e reprodução (Lima & Moraes, 2018).

O potencial biológico dos péptidos despertou grande interesse nas indústrias farmacêuticas, cosméticas e alimentares, levando ao desenvolvimento de compostos sintéticos cujas sequências de aminoácidos foram modificadas ou mimetizam as sequências dos péptidos fisiológicos (Lima & Moraes, 2018).

No contexto dos produtos cosméticos, os péptidos tópicos podem ser classificados de acordo com os seus mecanismos de ação em quatro categorias, sendo estas: **Péptidos de Sinalização**, (“signal peptides”), **Péptidos Transportadores** (“carrier peptides”), **Péptidos Inibidores de Neurotransmissores** (“neurotransmitter-inhibitor peptides”) e **Péptidos Inibidores de Enzimas** (“enzyme-inhibitor peptides”) (Ngoc et al.,2023).

Os **Péptidos de Sinalização** são capazes de promover a renovação dérmica através da estimulação direta dos fibroblastos, aumentando assim, a produção de substâncias essenciais como o colagénio e elastina. De facto, o nome deste grupo deriva da capacidade de sinalizar ou imitar o sinal que ocorre na síntese das proteínas da matriz extracelular. Um exemplo notável é o péptido Palmitoil-pentapéptido-4, que ao estimular a síntese de colagénio, melhora a aparência das rugas (Errante, Ledwoń, Latajka, Rovero & Papini, 2020).

Os **Péptidos Transportadores** são utilizados para o transporte de substâncias como o cobre, que participa em processos como reações enzimáticas, cicatrização de feridas e

angiogênese. Este oligoelemento atua como um cofator de enzimas como a Lisil oxidase, Superóxido dismutase e Tirosinase, que são fundamentais para a síntese de colágeno e elastina, para a atividade antioxidante e para o processo de melanogênese, respectivamente (Ngoc et al.,2023). Este grupo inclui o péptido tripéptido-1 de cobre (Cu-GHK) (Errante et al., 2020).

Os **Péptidos Inibidores de Neurotransmissores** atuam inibindo a liberação de acetilcolina (ACh) na junção neuromuscular. Este neurotransmissor provoca contrações musculares que impactam a aparência da pele. Assim, ao relaxar os músculos, estes produtos são capazes de suavizar rugas e linhas finas (Hadmed & Castillo, 2016). Este grupo foi desenvolvido com o propósito de mimetizar a toxina botulínica e inclui substâncias como Acetil-hexapéptido-3, Pentapéptido-3, Pentapéptido-18 e Acetil-octapéptido-3 (Errante et al., 2020).

Por fim, os **Péptidos Inibidores de Enzimas** têm como função a inibição direta ou indireta de enzimas existentes na pele. Dentro deste grupo, destacam-se os péptidos derivados das sementes de chia, cuja fração peptídica com peso molecular inferior a 3 kDa demonstra uma atividade inibitória significativa contra enzimas como colagenase, elastase e hialuronidase. Estas estão envolvidas na degradação de colágeno, elastina e ácido hialurônico, respectivamente. Estudos revelam que os péptidos de chia exercem um padrão de inibição misto sobre a elastase e hialuronidase, enquanto, em relação à colagenase, a inibição é do tipo não-competitivo (Toalá & Liceaga, 2020).

5.2 Os Extratos Vegetais

Os extratos vegetais, também denominados extratos botânicos, representam uma importante fonte de ingredientes utilizados nas indústrias farmacêuticas e cosméticas (Michalak, 2023). Essa utilização deve-se à notável versatilidade do reino vegetal, que é capaz de sintetizar uma ampla variedade de compostos químicos que têm sido utilizados desde a antiguidade (Barbulova, Apone & Colucci, 2014). Nos últimos anos, o interesse por essas matérias aumentou significativamente, não apenas pela sua reputação em termos de segurança e eficácia, mas também pela crescente procura dos consumidores por produtos naturais, orgânicos e sustentáveis (Xie, Jiang, Lin, & Wei, 2024).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), existem mais de 20.000 plantas medicinais distribuídas por 91 países, o que permite à indústria cosmética explorar e desenvolver ingredientes ativos a partir destas plantas e formular produtos mais ecológicos (Xie et al., 2024).

Os compostos bioativos derivados do reino vegetal podem ser divididos em duas principais categorias: os metabolitos primários e secundários. Os primeiros são fundamentais para o funcionamento básico da planta, abrangendo moléculas como proteínas, hidratos de carbono e lípidos. Por outro lado, os metabolitos secundários exercem funções adaptativas, sendo essenciais para a defesa da planta em períodos de *stress* causados pelo ataque de microrganismos ou depleção de nutrientes (Bocso & Butnariu, 2022). Este grupo inclui compostos como os terpenos, taninos, alcaloides, óleos voláteis, resinas, vitaminas e fenólicos. Habitualmente, a extração destes ativos é realizada a partir de diferentes partes das plantas como os frutos, folhas, raízes, caules, sementes e flores, utilizando solventes como água, álcool etílico, glicerina ou óleo vegetal (Michalak, 2023).

Os extratos vegetais apresentam uma vasta gama de propriedades, sendo aplicáveis tanto em tratamentos medicinais quanto em produtos para o cuidado da pele. Medicinalmente, são usados em condições dermatológicas como a acne, a psoríase ou a dermatite atópica (Michalak, 2023). No âmbito dos cuidados de pele, os ativos vegetais exercem diversas funções como hidratação, ação antioxidante, regeneração da barreira cutânea, proteção contra a radiação UV e clareamento cutâneo (Xie et al., 2024).

A hidratação da pele, por exemplo, pode ser otimizada por componentes hidrossolúveis, como polissacáridos e glicosídeos, que apresentam grupos hidroxilo

capazes de formar ligações de hidrogénio com moléculas de água, aumentando a retenção hídrica na epiderme. Por outro lado, a restauração da barreira cutânea é facilitada por óleos vegetais ricos em ácidos gordos essenciais, que reforçam a saúde e a função protetora da barreira da pele, ajudando a manter a sua integridade. Além disto, muitos ativos presentes nos extratos vegetais, como fenóis, carotenoides e vitaminas, desempenham um papel antioxidante crucial, neutralizando os danos oxidativos causados por espécies reativas de oxigénio (ROS) e ajudando a preservar ou restaurar o equilíbrio redox das células cutâneas. Relativamente à fotoproteção, compostos como quinonas fenólicas, flavonoides e carotenoides, são capazes de absorver eficazmente a luz UV, devido à presença de anéis de benzeno ou estruturas conjugadas (Xie et al., 2024).

No campo dos neurocosméticos, os extratos vegetais têm se demonstrado ferramentas promissoras, sendo que os principais ativos derivam de plantas como *Vitex agnus-castus*, *Rhodiola rosea*, *Tephrosia Purpurea*, *Agastache mexicana* e pinheiro-manso suíço. Os três primeiros extratos atuam estimulando a produção de endorfinas. A *Agastache mexicana*, por sua vez, desempenha um papel importante na redução de inflamação e vermelhidão associados ao *skin stress*. Já o extrato de pinheiro-manso suíço é utilizado na sensibilidade cutânea (Rizzi et al., 2021).

5.3 Os Extratos Marinhos

Conforme mencionado anteriormente, os consumidores estão cada vez mais inclinados a adotar comportamentos voltados para um estilo de vida saudável, assim como demonstram interesse por questões ambientais e de sustentabilidade. Essa preocupação leva a uma avaliação crítica sobre a origem dos diversos produtos do mercado, a segurança dos compostos utilizados, os processos de fabrico, bem como as suas implicações ecológicas. Como resultado desta consciencialização, observa-se uma procura crescente por cosméticos naturais e sustentáveis, com estimativas que indicam que o mercado global destes produtos alcance, aproximadamente, 54,5 biliões em 2027 (Silva, 2021).

Embora os ativos derivados do reino vegetal sejam amplamente utilizados em cosméticos, a sua aplicação enfrenta algumas limitações, nomeadamente, um crescimento lento e o facto da sua composição química variar de acordo com a estação e a região de cultivo. Em resposta a estes desafios, a indústria cosmética tem direcionado o seu interesse para substâncias bioativas de origem marinha (Silva, 2021).

Os oceanos albergam uma enorme biodiversidade, com mais de 250 000 espécies descritas e aproximadamente 8,5 milhões de espécies ainda por descobrir. Entre esses organismos encontram-se as macroalgas, microalgas, bactérias marinhas, fungos, peixes marinhos e plantas halófitas. Nas últimas décadas, a exploração do ecossistema marinho levou à identificação de múltiplos habitats previamente desconhecidos, muitos dos quais são caracterizados por condições extremas. Estes ambientes promovem o desenvolvimento de adaptações específicas nos organismos que os habitam, permitindo-lhes produzir diversas biomoléculas ativas como péptidos, proteínas, micosporinas, aminoácidos do tipo micosporina (MAAs), glicosídeos, entre outras (Corinaldesi, Barone, Marcellini, Dell'Anno, & Danovaro, 2017). Estas substâncias apresentam um grande potencial nos cosméticos possuindo, à semelhança das plantas, atividades fotoprotetoras, clareadoras, antioxidantes, hidratantes e de antienvhecimento (Guillerme, Couteau, & Coiffard, 2017).

A pele está continuamente exposta à radiação UV, particularmente nas faixas de radiação UVA (320–400 nm) e UVB (280–320 nm). Diversas evidências científicas demonstram que a exposição prologada a esta radiação, pode causar efeitos agudos e/ou crónicos na pele e na saúde humana. Da mesma forma, os organismos marinhos também

estão expostos a esta radiação, o que os levou a desenvolver mecanismos de defesa, incluindo a produção de compostos como as micosporinas, MAAs, carotenoides e melanina. As micosporinas e MAAs são moléculas de baixo peso molecular, solúveis em água, produzidas por uma ampla gama de organismos como cianobactérias, fungos e algas. As micosporinas possuem uma estrutura que as permite absorver a radiação UV na faixa de 310-320nm enquanto as MAAs absorvem na faixa de 320–360 nm. Assim, os MAAs são preferíveis em relação às micosporinas como fotoprotetores, devido ao seu amplo espectro de absorvância, bem como à capacidade de dissipar a radiação sem produzir ROS. Os carotenoides, por sua vez, são obtidos através de bactérias heterotróficas, fungos marinhos e protistas semelhantes a fungos. Entre os carotenoides mais comuns estão o licopeno, o β -caroteno, a astaxantina, a zeaxantina e a luteína. Estes compostos possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, fotoprotetoras e clareadoras (Corinaldesi et al., 2017).

No que diz respeito à atividade clareadora, esta está intimamente relacionada com a atividade e regulação da melanina. Embora esta desempenhe um papel crucial na proteção do organismo, o desequilíbrio de melanina pode resultar em problemas estéticos, como a hiperpigmentação. Posto isto, existe uma grande procura de cosméticos clareadores para o tratamento de lentigo, melasma, ou até mesmo hiperpigmentação induzida por fármacos. Para prevenir estes problemas pode-se intervir no metabolismo e proliferação dos melanócitos ou inibir a enzima tirosinase, que é crucial para a formação de melanina. Os extratos marinhos atuam, principalmente, neste último ponto, sendo os carotenoides, como fucoxantina e zeaxantina, bem como os compostos fenólicos como florotanino, alguns exemplos de metabolitos bioativos que apresentam esta propriedade (Gil, 2023).

Para além desta atividade, o efeito antienvelhecimento desempenha um papel fundamental na manutenção da aparência cutânea. Uma das estratégias utilizadas no combate ao envelhecimento envolve a inibição de enzimas responsáveis pela degradação de componentes estruturais da pele, como a colagenase e a elastase, que degradam o colagénio e a elastina, respetivamente. Compostos como os fucoidanos, que estão presentes em algas marinhas, podem ser utilizados na inibição destas enzimas. Além disto, estimular a síntese de glicosaminoglicanos (GAGs) e colagénio, através do uso de extratos de *Chlorella vulgaris*, é uma abordagem promissora para fortalecer a estrutura dérmica (Gil, 2023).

A hidratação é crucial tanto para retardar o envelhecimento quanto para manter a saúde geral da pele. A epiderme é constituída aproximadamente por 60% de água, sendo retida através de substâncias higroscópicas conhecidas por *Natural Moisturizing Factor* (NMF). O NMF é constituído por aminoácidos (como a serina), ácido láctico, ureia, ácido pirrolidona carboxílico e minerais. As algas marinhas, por sua vez, são fontes ricas de diversas moléculas com propriedades hidratantes, como os polissacáridos, os ácidos gordos e proteínas, além de disporem de vários compostos pertencentes ao grupo do NMF. Dentro do grupo dos polissacáridos destacam-se o alginato, o agar e fucoidanos, que apresentam uma grande capacidade de armazenamento de água, ligando-se à queratina através de ligações de hidrogénio que, por sua vez, facilitam a hidratação da pele. Adicionalmente, alguns carotenoides (β -caroteno, luteína, astaxantina, etc) têm demonstrado a capacidade de induzir a síntese de ácido hialurónico, potencializando o efeito hidratante (Gil, 2023).

Embora já existam alguns produtos cosméticos de origem biológica no mercado, apenas uma pequena percentagem das algas e bactérias marinhas foi identificada e descrita como tendo propriedades neurocosméticas. Entre os exemplos conhecidos, destacam-se a microalga vermelha *Rhodorus marinus*, reconhecida por apresentar um papel na modulação da sensibilidade cutânea. Além disso, o extrato proveniente de *Pancreatium maritimum*, é capaz de reduzir a área e a pigmentação das manchas escuras, podendo ser um aliado no tratamento de hiperpigmentação. Adicionalmente, as algas *Laminaria hyperborea* e *Lessonia nigrescens* são utilizadas em formulação anti-envelhecimento (Rizzi et al., 2021).

Com o crescente interesse da indústria cosmética nos extratos marinhos, há um grande potencial para novas descobertas que beneficiarão tanto os cuidados com a pele quanto a saúde dermatológica (Alves, Sousa, Kijjoa, & Pinto, 2020).

6. A Aplicação dos Neurocosméticos na Cosmética

6.1 Os Neurocosméticos e o *stress* cutâneo

O *stress* pode ser entendido como uma resposta natural do organismo a uma variedade de fatores internos e externos que interferem com a sua homeostase. Embora, em determinadas situações, esta resposta possa ser benéfica, favorecendo a sobrevivência,

o problema surge quando os níveis de *stress* permanecem constantemente elevados, passando de uma resposta adaptativa para uma ameaça significativa ao equilíbrio físico, mental e social dos indivíduos (Pondeljak & Lugović-Mihić, 2020).

Entre os principais fatores que contribuem para a desregulação do organismo destacam-se: a poluição, a radiação UV, a exposição à luz azul emitida por dispositivos eletrônicos, a má qualidade do sono, os problemas nas relações interpessoais e as crescentes preocupações com o trabalho (Rizzi et al., 2021).

Quando estes estímulos estão presentes, o SNC deteta esta informação e desencadeia uma série de respostas biológicas coordenadas (Pondeljak & Lugović-Mihić, 2020). O processo inicia-se com os neurónios do hipotálamo a segregarem a hormona CRH, que é transportada para a glândula pituitária, onde se liga ao recetor CRH tipo 1 (CRH-R1). Esta ligação estimula a libertação do precursor polipeptídico propiomelanocortina (POMC), que dá origem à ACTH. Por sua vez, a ACTH viaja até à camada exterior do córtex suprarrenal através da corrente sanguínea, liga-se aos recetores MC2 (MC2-R) e estimula a produção de glicocorticoides (GC), incluindo o cortisol e a corticosterona. O cortisol é a principal hormona de *stress* no ser humano e atua ligando-se ao recetor de glicocorticoides (Chen & Lyga, 2014).

A nível cutâneo, as células da pele também podem desencadear a produção local de CRH, ACTH e glicocorticoides, culminando na formação de cortisol. A enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) desempenha um papel crucial ao converter cortisona inativa em cortisol biologicamente ativo, aumentando assim os níveis desta hormona no organismo. Quando estes níveis estão elevados, o cortisol pode ativar o fator de transcrição Nf-kB, que promove a libertação de citocinas pró-inflamatórias, o que leva à inflamação da pele (Figura 5). Com o intuito de combater a produção excessiva destas substâncias, as células cutâneas ativam o fator de transcrição Nrf2, que estimula a produção de marcadores como a heme oxigenase-1 (HMOX-1) e a NAD(P)H desidrogenase 1 (NQO-1), com importantes atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, respetivamente (De Tollenaere et al., 2019).

Os níveis crónicos de cortisol podem desencadear uma série de efeitos adversos que afetam profundamente a saúde e a aparência da pele. Entre estes destacam-se: a atrofia dos tecidos, a dificuldade de cicatrização, a redução da produção de colagénio e lípidos, o aumento da perda de água transepidérmica (TEWL) e a aceleração do envelhecimento (Dunn & Koo, 2013). Para além disto, diversos estudos apontam para

uma relação entre os níveis elevados de *stress* e cortisol e a exacerbação de patologias cutâneas como psoríase, rosácea e a dermatite atópica (Rizzi et al., 2021).

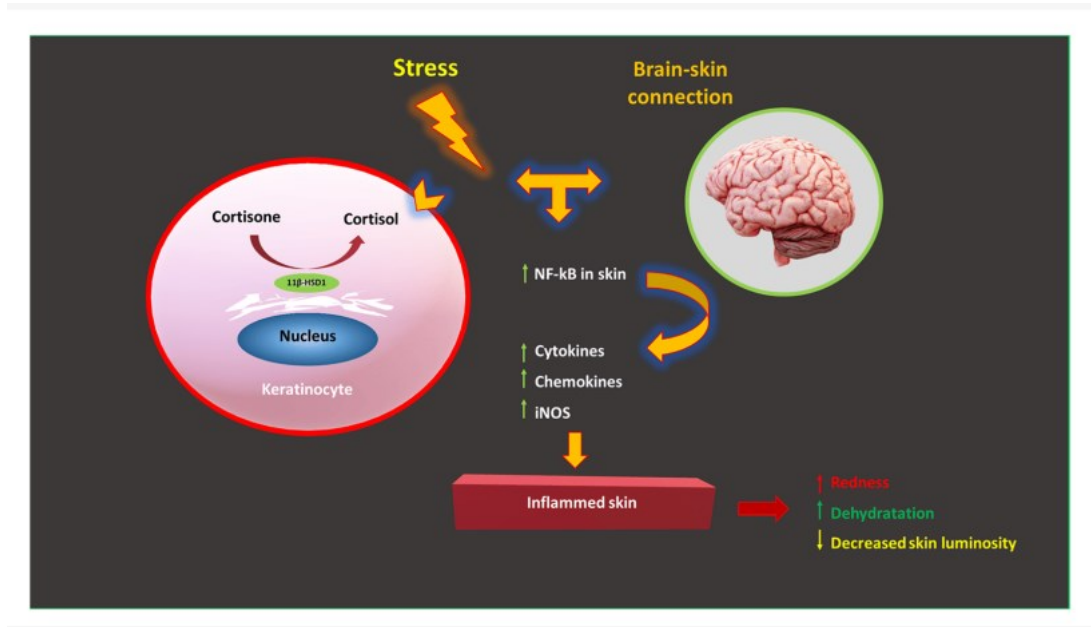


Figura 5 – O impacto do *stress* no processo inflamatório cutâneo (Rizzi et al., 2021).

Dado o impacto negativo do excesso de cortisol na pele, torna-se fundamental desenvolver novas formulações cosmetológicas que restabeleçam o equilíbrio dos níveis desta hormona. Neste contexto surgem os neurocosméticos, que visam modular a resposta da pele ao *stress* e ao cortisol.

Um avanço significativo nesta área foi o desenvolvimento da molécula **Bel-Even®**, que atua inibindo reversivelmente a enzima 11β-HSD1, responsável pela conversão de cortisona em cortisol ativo. A inibição desta enzima impede a produção excessiva de cortisol, evitando os seus efeitos prejudiciais na pele. Para testar a sua eficácia, foram realizados estudos em culturas celulares de pele humana, expostas a diferentes tipos de *stress*. No primeiro estudo, as células foram submetidas a radiação UV e os resultados demonstraram que a molécula **Bel-Even®** foi capaz de proteger o colagénio tipo III dos danos induzidos por este tipo de radiação. No segundo estudo, as células foram tratadas com cortisona e observou-se que, nas amostras desprotegidas a cortisona foi convertida em cortisol, contudo, nas células expostas à molécula a conversão foi significativamente inibida (Rizzi et al., 2021).

Para completar os estudos *in vitro*, testes *in vivo* foram realizados com **Bel-Even®** a 1% e foram conduzidos para avaliar parâmetros como a elasticidade. Após 12 semanas a elasticidade melhorou em 15,7% em comparação com o placebo. Também se observou uma melhoria na densidade da pele após 4 a 12 semanas, atribuída ao aumento da produção de proteínas dérmicas, especialmente o colagénio (Rizzi et al., 2021).

Outro exemplo é o ativo neurocosmético **Neurophroline™**, enriquecido com açúcares obtidos a partir das sementes de *Tephrosia purpurea*. Estudos *in vitro* demonstraram que este ativo pode reduzir a produção de cortisol nas células da pele em até 70%, em duas horas. Além disto, demonstrou ser capaz de estimular a libertação de β -endorfinas, moléculas que estão associadas ao bem-estar, em até 163% em 24 horas (Carli, 2016). Estudos adicionais indicaram que a incubação de queratinócitos e fibroblastos com 1% de **Neurophroline™**, num período de 24 a 48 horas, resultou numa estimulação significativa da expressão de marcadores “anti-stress”. A expressão de HMOX1 aumentou em até 3.000%, enquanto a NQO1 teve um incremento de 200%, sugerindo uma forte ação anti-inflamatória e antioxidante (Rizzi et al., 2021).

A produção destes marcadores foi igualmente avaliada em estudos *ex vivo* utilizando epiderme humana reconstruída (RHE). Após dois dias de tratamento tópico com o ativo a 1%, a análise por imunofluorescência revelou uma melhoria significativa na matriz epidérmica, evidenciada pela redução da inflamação e vermelhidão. Observou-se um aumento expressivo dos níveis de HMOX em 888% e de NQO1 em até 528% (Rizzi et al., 2021). Adicionalmente, os estudos *in vivo* demonstraram que o ativo promoveu a recuperação da luminosidade da pele, além de reduzir visivelmente os sinais desencadeados pelo *skin stress*, como inchaço e vermelhidão (Carli, 2016).

Além de **Neurophroline™**, outro ativo neurocosmético promissor é **Agascal™**, um extrato obtido das folhas, flores e caules de *Agastache mexicana*. Este atua inibindo a ativação do fator de transcrição NF- κ B nos queratinócitos, reduzindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias em até 104%, *in vitro*. Estes efeitos contribuem para a diminuição da inflamação, vermelhidão e desidratação induzidas pelo *stress*, promovendo um tom de pele mais uniforme, uma barreira cutânea restaurada e uma aparência mais radiante e rejuvenescida (Rizzi et al., 2021).

6.2 Os Neurocosméticos e a sensibilidade cutânea

A pele sensível é uma condição clínica caracterizada por uma resposta exacerbada do sistema cutâneo a diversos estímulos que, em condições normais, não causariam tal reação. Embora a pele possa apresentar um aspeto visualmente saudável, são frequentemente observados sinais como eritema, secura, descamação e sensações desconfortáveis como picada, dor, ardor, formigueiro e prurido (Resende, Ferreira, Lobo, Sousa & Almeida, 2021). Além disto, a pele sensível é frequentemente associada a uma barreira epidérmica comprometida e/ou a um estado de inflamação crónica (Misery, Loser & Ständer, 2016).

Diversos fatores podem agravar ou desencadear os sintomas mencionados, incluindo a exposição aos raios UV, a poluição, as variações de temperatura, o uso de cosméticos, a dieta, o consumo de álcool, o *stress* e as alterações hormonais (Rizzi et al., 2021).

A hipótese de que esta condição está intimamente ligada à atividade das fibras nervosas cutâneas, em particular à hiperatividade do recetor TRPV1, também designado recetor vanilóide 1, é amplamente aceite (Misery et al., 2016). Este recetor encontra-se tanto nas células nervosas sensoriais como nos fibroblastos e queratinócitos e responde a estímulos como o calor, o pH ácido e a algumas substâncias químicas como a capsaicina. Quando estimulado, o recetor TRPV1 desencadeia a abertura de canais na membrana celular, permitindo a entrada de iões de cálcio (Ca^{2+}), o que desencadeia uma cascata de sinalização que leva à libertação de neuromediadores, que provocam inflamação, dor e sensações de prurido (Rizzi et al., 2021).

Posto isto, o controle da pele sensível pode ser eficazmente alcançado por meio da redução da reatividade do recetor TRPV1. Neste sentido, o neurocosmético **Mariliance®**, extraído da alga *Rhodosorus marinus*, apresenta resultados promissores ao regular negativamente a expressão deste recetor e ao inibir a libertação de mediadores inflamatórios (Carli, 2016).

Geralmente este processo inflamatório inicia-se com a libertação de citocinas como a interleucina-1 α (IL-1 α), que provocam uma resposta inflamatória imediata. Posteriormente, os queratinócitos comunicam com as fibras neuronais através do fator de crescimento nervoso (NGF), que se encontra hiperexpresso durante os processos inflamatórios. Este fator ativa o recetor de tropomiosina quinase A (trkA) que, por sua

vez, interage com o recetor TRPV1, aumentando a sua expressão nas fibras nervosas (Rizzi et al., 2021).

Estudos *in vitro* demonstraram que o **Marilince®** é capaz de inibir tanto a IL-1 α quanto o NGF, o que resulta numa diminuição significativa na inflamação e sensibilidade cutânea (Carli, 2016). Os estudos *in vivo* foram realizados em 46 participantes de pele reativa, que aplicaram um creme de **Marilince®** a 3% duas vezes por dia, durante 28 dias. A pele dos voluntários foi exposta a capsaicina e a sensibilidade cutânea foi avaliada no primeiro, no décimo quarto e no vigésimo oitavo dia (Givaudan, 2014). Como resultado, houve uma redução na sensação de dor e os participantes relataram que o neurocosmético acalma e suaviza a pele, proporcionando uma sensação geral de conforto (Carli, 2016).

O ativo **Pinolumin™**, um extrato obtido do pinheiro manso suíço, atua de maneira semelhante ao inibir o recetor TRPV1. Esta propriedade foi avaliada num modelo experimental, no qual os neurónios sensoriais foram estimulados com capsaicina (um agonista do recetor), tanto na presença quanto na ausência do neurocosmético. No caso dos neurónios “irritados”, isto é, na ausência do ativo, estes reagiram libertando CGRP, provocando uma vasodilatação e uma libertação de histamina, bem como a ativação de vias inflamatórias. No entanto, na presença de **Pinolumin™**, a libertação de CGRP foi significativamente reduzida, indicando um efeito calmante. De facto, estudos *in vivo* demonstraram que numa concentração de 2%, o ativo melhora a uniformidade do tom de pele, conferindo um aspeto visivelmente mais radiante (Rizzi et al., 2021).

Os tetrapéptidos **Skinasensyl® LS 9749** e **Skinasensyl® LS 9852** inibem a libertação do neuromediador CGRP pelos neurónios sensoriais e aumentam o limiar de tolerância da pele. Com isto, aumentam o conforto cutâneo e reduzem as sensações de ardor e picada (Rizzi et al., 2021).

Outro péptido de grande interesse é o péptido *N-Acetyl-Tyr-Arg-Hexadecyl ester* (NATAH), desenvolvido com base na ação da quitorfina, um péptido endógeno que estimula a libertação de encefalinas, responsáveis por induzir analgesia. Embora este efeito no alívio da dor pudesse parecer promissor para tratar a sintomatologia da pele sensível, a quitorfina não é adequada para aplicações cosméticas devido à sua hidrofilicidade, o que limita a sua penetração na epiderme (Lintner, Chamberlin, Mondon, Peschard & Lamy, 2009). Assim, criou-se NATAH, um lipopéptido com uma biodisponibilidade melhorada e comercialmente conhecido como **Calmosensine™** (Rizzi et al., 2021).

Para compreender o seu funcionamento, é importante mencionar que os queratinócitos possuem a capacidade de sintetizar POMC. A POMC é uma proteína precursora que, por meio de várias etapas enzimáticas, origina péptidos biologicamente ativos como as β -endorfinas, que contêm a sequência do péptido encefalina (Lintner et al., 2009).

Como referido, o péptido quitorfina tem um efeito analgésico ao estimular a produção de encefalinas. Se o NATAH for capaz de aumentar a produção de POMC, isso poderá levar a um incremento nas β -endorfinas e, conseqüentemente, a um aumento de encefalinas, ajudando assim a controlar as sensações desconfortáveis da pele sensível. Para avaliar os efeitos deste péptido, os queratinócitos humanos foram incubados com diferentes concentrações de NATAH durante 24 horas. Observou-se que, na presença deste péptido, houve uma regulação positiva do gene responsável pela síntese de POMC, o que contribui para o alívio da sintomatologia (Lintner et al., 2009).

Para além das β -endorfinas, o precursor POMC também origina a MSH e ACTH, que desempenham funções cruciais nas células cutâneas, regulando respostas imunitárias e inflamatórias (Fatemi, Dehkordi, Hajhashemi & Mahabadi, 2016). Em particular, a α -MSH, que é responsável por reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α , exerce a sua ação anti-inflamatória ao ativar o recetor melanocortina 1 (MC1-R) (Rizzi et al., 2021).

Com base nestas descobertas, foi desenvolvido o neurocosmético **Neutrazen™**, derivado da sequência de α -MSH. Este é formado por três aminoácidos ligados ao ácido palmítico (Palmitoil Tripéptido-8), que facilita a sua absorção pela pele. Estudos *in vitro* demonstraram que o **Neutrazen™** apresenta uma alta afinidade para o recetor MC1-R, à semelhança de α -MSH e apresenta uma potente atividade anti-inflamatória, sem induzir o aumento da produção de melanina. Em queratinócitos estimulados com radiação UVB, o **Neutrazen™** foi capaz de inibir a produção de IL-8 até 32%, efeito comparável ao da α -MSH (Resende et al., 2021). Em modelos *ex vivo*, com explantes de pele expostas ao neuromediador SP, o neurocosmético reduziu significativamente o número de capilares dilatados e o tamanho dos vasos dilatados até 30% e 51%, respetivamente. Para além disto, o edema das células também foi reduzido em até 60% (Resende et al., 2021). Estudos clínicos adicionais utilizaram o agente químico dodecil sulfato de sódio (SDS) com uma concentração de 0,5%, como agente irritante. Os resultados indicaram que o neurocosmético reduz eficazmente a vermelhidão e inflamação induzidas pelo SDS (Rizzi et al., 2021).

Uma abordagem alternativa para atuar na sensibilidade cutânea, envolve a modulação da rede sensorial, responsável por detetar e responder a estímulos externos. Ao aplicar produtos cosméticos, a pele torna-se altamente reativa a estímulos, como variações de temperatura, ativando nervos sensoriais que transmitem essa informação para a medula espinhal e para o cérebro (Rizzi et al., 2021).

Neste contexto, ingredientes que induzam sensações como frescura, são amplamente utilizados. Um exemplo é o **HydroSal™ SalCool**, que utiliza um sistema de libertação gradual de substâncias ativas, que interagem com diferentes terminações sensoriais, proporcionando uma experiência duradoura e refrescante. Da mesma forma, o produto **Evercool Skin**, com uma concentração de 2%, demonstrou ser capaz de ativar o recetor sensorial de frio TRMP8, proporcionando um efeito de frescura após 2 horas da aplicação na pele (Rizzi et al., 2021).

6.3 Os Neurocosméticos e o bem-estar

Diversas situações de *stress* podem desencadear a libertação de moléculas que perturbam o equilíbrio hormonal, impactando negativamente o organismo. Em contrapartida, atividades como o exercício físico, massagens, abraços e o consumo de alimentos prazerosos promovem a libertação de substâncias benéficas, como as endorfinas (Carli, 2016).

As endorfinas, identificadas na década de 1970, são neurotransmissores peptídicos sintetizados pelo SNC e desempenham funções essenciais (McLaughlin & Zagon, 2013). Estas substâncias atuam, principalmente, na modulação da dor, ligando-se a recetores opioides centrais e periféricos, o que resulta na inibição da transmissão dos sinais da dor dos nociceptores até à medula espinhal. Além das suas propriedades analgésicas, as endorfinas também são capazes de induzir sensações positivas (Rizzi et al., 2021). O próprio termo “endorfina” é uma abreviatura de “morfina endógena”, que pode ser definida como uma morfina produzida naturalmente no organismo (Mibelle Biochemistry, 2022). A interação das endorfinas com os "centros de prazer" do cérebro, resulta em sensações de conforto e segurança, destacando a sua importância no bem-estar emocional (Rizzi et al., 2021).

Os queratinócitos também sintetizam β -endorfinas, uma vez que expressam o gene POMC, que codifica moléculas bioativas, incluindo MSH, ACTH e as β -endorfinas, conforme mencionado anteriormente. Para além disto, também expressam os recetores destas substâncias (McLaughlin & Zagon, 2013).

As β -endorfinas desempenham diversas funções na pele, o que torna o sistema β -endorfina/recetor opioide- μ uma estratégia promissora na formulação de neurocosméticos. Este sistema não só melhora a aparência da pele, acelerando a regeneração cutânea e auxiliando na cicatrização de feridas, mas também induz sensações positivas (Rizzi et al., 2021).

Um exemplo é o neurocosmético **Endorphin®**, que combina polifenóis extraídos do cacau e extrato da flor *Tephrosia purpurea*. Estudos científicos indicam que estes compostos botânicos estimulam os queratinócitos a libertar endorfinas, proporcionando sensações de relaxamento e bem-estar. Esta formulação é utilizada numa ampla gama de produtos como cremes pós-depilação, pós-barba, *after sun* e emulsões corporais, justamente pelas suas propriedades calmantes e de promoção de conforto (Pereira et al., 2023).

Outro exemplo notável é o **Happybelle-PE®**, um neurocosmético derivado do extrato de *Vitex agnus-castus*, popularmente conhecida como pimenta-de-monge. As bagas desta planta são ricas em fitoendorfinas, moléculas semelhantes às β -endorfinas. Adicionalmente, este neurocosmético incorpora antioxidantes que são encapsulados num sistema vetorial de penetração rápida. Assim, para além de proporcionar sensações positivas, esta formulação melhora a luminosidade da pele e ajuda a combater os sinais de envelhecimento (Rizzi et al., 2021).

A produção de **Happybelle-PE®** inicia-se com a extração das bagas secas da pimenta-de-monge, utilizando etanol, glicerina e β -ciclodextrina (Rizzi et al., 2021). Após a secagem, a formulação incorpora dois potentes antioxidantes: vitamina E (Tocoferol) e vitamina C (Tetraisopalmitato de ascorbilo), que combatem os sinais de envelhecimento. Este neurocosmético possui um sistema de duplo vetor eficaz e de penetração rápida, onde as fito-endorfinas da pimenta-de-monge são incorporadas em anéis de ciclodextrina, que por sua vez, são encapsuladas em lipossomas. Este sistema é integrado numa nanoemulsão que contém o complexo antioxidante (Mibelle Biochemistry, 2022).

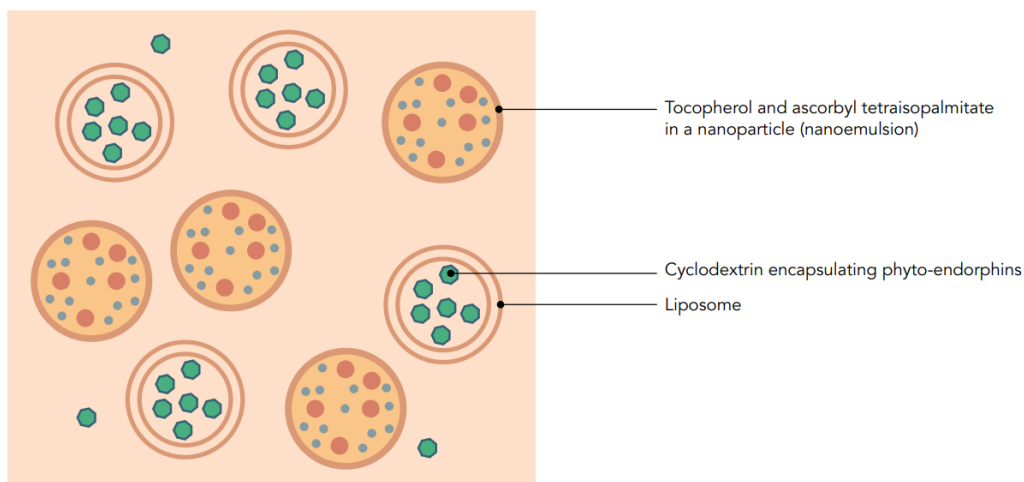


Figura 6- Representação esquemática do sistema de Happybelle-PE® (Mibelle Biochemistry, 2022).

Os estudos *in vitro* demonstraram que este complexo estimula a proliferação celular dos queratinócitos e aumenta a produção dos colágenos tipo I e III, essenciais para a firmeza e elasticidade da pele. Além disto, testes *in vivo* demonstraram que este neurocosmético é capaz de aumentar a hidratação cutânea até 28% em 28 dias, melhorar a firmeza da pele em até 20% e reduzir a profundidade de rugas em mais de 20%. (Rizzi et al., 2021).

Outro exemplo é **Happy Skin®** que utiliza o extrato da raiz de *Rhodiola rosea* para estimular a produção de β -endorfinas, promovendo o bem-estar e a luminosidade da pele (Rizzi et al., 2021).

Estes exemplos destacam como os neurocosméticos combinam a ciência e biotecnologia para oferecer benefícios que vão além do simples cuidado superficial, agindo também no equilíbrio emocional e na saúde geral da pele.

6.4 Os Neurocosméticos e o envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo é um processo fisiológico natural que afeta a pele, os tecidos moles e as estruturas ósseas, resultando em alterações visíveis na aparência facial. Estas transformações começam ainda na infância, quando a face apresenta um formato mais arredondado devido à maior elasticidade da pele e à distribuição uniforme de gordura subcutânea. Durante a adolescência, o crescimento dos ossos e cartilagens contribui para contornos faciais mais definidos. A partir da quarta década de vida, as alterações tornam-se mais evidentes, com a queda das sobrancelhas, fazendo com os olhos pareçam mais pequenos, aumento da flacidez palpebral, ressecamento da pele e o surgimento de rugas, que se tornam mais evidentes nas décadas posteriores. Além disto, ocorrem alterações na região mandibular, com acúmulo de gordura no queixo e flacidez (Silva, Celem, Silva & Costa, 2013).

Estas alterações estão frequentemente relacionadas com envelhecimento da derme, que se caracteriza pela redução no número de fibroblastos e pela menor capacidade de produção de proteínas estruturais, que afetam a estrutura e elasticidade cutânea (Iwamoto, Amorim, Paula, Gomes & Moraes, 2016).

Existem dois principais tipos de envelhecimento, o **intrínseco** e o **extrínseco** e embora possuam causas distintas, os seus efeitos atuam de forma sinérgica, contribuindo para a aparência envelhecida da pele. O primeiro tipo de envelhecimento, denominado intrínseco ou cronológico, é inevitável e ocorre naturalmente com o passar do tempo, estando relacionado com o encurtamento dos telómeros, mutações no material genético, bem como uma diminuição da capacidade de reparação das células. Este envelhecimento é influenciado por fatores como a etnia, as variações anatómicas e as mudanças hormonais (Tabela 2). Já o envelhecimento extrínseco está relacionado com fatores controláveis,

como a exposição solar, o tabagismo, a dieta, o sono e a saúde geral (Tabela 3) (Silva et al., 2013).

Tabela 2- Fatores relacionados com o envelhecimento intrínseco (Silva et al., 2013)

Fatores Intrínsecos do envelhecimento cutâneo	
Etnia:	Relacionado com a pigmentação da pele. Níveis elevados de melanina protegem dos efeitos cumulativos do fotoenvelhecimento.
Variações anatómicas:	Algumas zonas da pele são mais finas, como as pálpebras, e nessas o envelhecimento torna-se mais evidente.
Mudanças hormonais	Os estrogénios influenciam a síntese de colagénio pelos fibroblastos, levam ao aumento da síntese de ácido hialurónico e promovem a retenção de água. Em condições em que os níveis de estrogénio estão baixos, como acontece na menopausa, a pele torna-se mais fina e menos hidratada.

Tabela 3- Fatores relacionados com o envelhecimento extrínseco (Silva et al., 2013)

Fatores Extrínsecos do envelhecimento cutâneo	
Fármacos	Os agentes hipocolesterolémicos podem induzir xerose e descamação, afetando a aparência da pele.
Tabagismo	Induz modificações prejudiciais como a diminuição do fluxo sanguíneo nos vasos capilares, o que resulta na privação de nutrientes nos tecidos cutâneos; Redução das fibras de colágeno e elastina na derme; Aumento de radicais livres.
Exposição solar	Induz uma avalanche de alterações moleculares e celulares que desencadeiam uma desordem rápida e dinâmica na pele. Entre estas alterações temos: um aumento pronunciado nos processos metabólicos; pigmentação da pele irregular; diminuição na produção de colagénio; resposta inflamatória exacerbada.

Embora o envelhecimento cutâneo seja um processo inevitável, este pode ser retardado, em certa medida, por meio do uso de cosméticos. Retardar este processo implica minimizar os danos aos componentes celulares e melhorar a morfologia dos tecidos, mantendo assim uma aparência jovem (Xie et al., 2024). Diante o envelhecimento progressivo da população, existe um interesse crescente por produtos que combatam os sinais de envelhecimento. Paralelamente, o aumento da competitividade entre as diferentes marcas cosméticas tem impulsionado a indústria a investir no desenvolvimento de produtos inovadores, com ingredientes ativos que apresentam propriedades promissoras (Errante et al., 2020).

Um dos focos dos neurocosméticos, no âmbito do envelhecimento cutâneo, está relacionado com a neurodegeneração. As células neuronais, tal como qualquer outro tipo

celular, estão sujeitas aos processos de envelhecimento. Neste contexto, destaca-se o papel do péptido neurotóxico beta-amilóide (A β), que se deposita nas terminações nervosas, formando placas que prejudicam a atividade neuronal. Este péptido advém da clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP), que pode seguir duas rotas enzimáticas distintas, a via amiloidogénica e a não amiloidogénica. A primeira dá origem a A β e a segunda à proteína solúvel do precursor amiloide-alfa (sAPP α), que possui propriedades neuroprotetoras. Geralmente, estas duas vias coexistem de maneira equilibrada, porém com o processo de envelhecimento e o aumento do *stress* oxidativo ocorre um desequilíbrio que resulta na elevação da neurotoxina A β , intensificando o neuroenvelhecimento. Este processo constitui um problema, uma vez que o envelhecimento dos neurónios afeta a comunicação entre os nervos e os fibroblastos, reduzindo a atividade e a vitalidade do colagénio e da elastina, o que contribui para a perda de firmeza e elasticidade (Rizzi et al., 2021).

Com base nestes dados foi desenvolvido o ativo **Neuroguard®**, um oligossacárido extraído das algas *Laminaria hyperborea* e *Lessonia nigrescens*. O principal objetivo deste ativo é estimular a síntese da substância neuroprotetora sAPP α e assim estabelecer uma comunicação saudável entre os nervos e os fibroblastos, o que promove a regeneração das proteínas dérmicas. As experiências *in vitro* demonstraram que o **Neuroguard®** aumentou a produção da proteína neuroprotetora em 87% em 24 horas, protegendo os neurónios da neurodegeneração. Adicionalmente, os estudos *in vitro* revelaram que o ativo promoveu a expressão dos genes que codificam o colagénio tipo III (+40%) e a elastina (+17%). Os testes *in vivo* foram realizados com um grupo de vinte voluntários, com idades entre 62 e 74 anos, que aplicam um creme contendo 1,5% do ativo. A profundidade e extensão das rugas perioculares, assim como o grau de suavidade da pele, foram avaliados ao longo de 56 dias, durante os quais os voluntários aplicaram o creme duas vezes ao dia. Os resultados destes estudos revelaram uma redução média de 25% do volume das rugas e uma melhoria de 11% na suavidade da pele (Rizzi et al., 2021).

A senescência celular, caracterizada pela diminuição da capacidade proliferativa das células, também é um fator crucial a ser considerado ao abordar esta temática. Este processo é acompanhado pelo aumento da atividade das MMPs e ao acúmulo da proteína tóxica progerina, também conhecida como "biomarcador do envelhecimento". O aumento dos níveis desta proteína resulta em danos no DNA, contribuindo para o aparecimento de sinais visíveis de envelhecimento. Com base neste conhecimento, foi desenvolvido

Progeline™, um péptido biomimético composto por três aminoácidos (trifluoroacetil tripéptido-2), projetado para reduzir a síntese e o acúmulo de progerina, além de inibir a ação das MMPs. Os estudos *in vivo* realizados com **Progeline™** numa concentração de 2%, e aplicado na face e no pescoço durante 56 dias, demonstraram uma redução no volume da linha mandibular, destacando a sua importância na diminuição da flacidez cutânea. Este neurocosmético aparenta desempenhar um papel significativo na reconstrução das matrizes de colagénio e na remodelação do contorno facial, melhorando a arquitetura da pele, elevando os maxilares e diminuindo a queda das bochechas (Rizzi et al., 2021).

Outro aspeto relevante do envelhecimento cutâneo é o surgimento da hiperpigmentação e distribuição irregular de manchas. Este fenómeno está intimamente ligado à atividade do gene POMC, responsável pela codificação de α -MSH que participa na ativação da melanogénese. Este processo, conforme discutido anteriormente, ocorre nos melanócitos, que são responsáveis pela produção e exportação de melanina. Para que estas células exportem a melanina, elas não só interagem com os queratinócitos por meio dos seus dendritos, como também estabelecem conexões com fibras nervosas que libertam neuropéptidos essenciais na regulação deste processo. Um desses neuropéptidos é a Substância P, que ao ligar-se ao recetor de taquicinina 1 (TacR1) na superfície dos dendritos dos melanócitos, promove a exportação da melanina para as camadas superiores da epiderme. Caso o comprimento dos dendritos ou a síntese dos recetores da substância P sejam reduzidos, há uma diminuição na quantidade de melanina transportada para a superfície da pele, o que pode contribuir para a redução da hiperpigmentação (Rizzi et al., 2021).

Com base nesta premissa, foi desenvolvido o **Neurolight.61 G®**, um extrato aquoso de *Pancreatium maritimum*, capaz de reduzir a área e a pigmentação das manchas escuras em até 61%. Quando este ativo é utilizado a 0,33%, pode inibir a expressão de POMC em 65%, reduzindo tanto a síntese de melanina (-73%) como a transferência da mesma em até 62%. Foi também observada uma redução de 50% do recetor TacR1 da substância P, reduzindo assim os efeitos deste neuropéptido. Estes testes demonstraram que o **Neurolight.61G®** pode ser considerado como uma solução para clarear a pigmentação das manchas escuras sem clarear toda a pele (Rizzi et al., 2021).

Uma abordagem alternativa para combater o envelhecimento cutâneo envolve o uso de péptidos inibidores de neurotransmissores para regular o processo de contração muscular. A contração muscular é desencadeada pela libertação do neurotransmissor

acetilcolina (ACh), que é armazenado em vesículas dentro das terminações nervosas. Estas vesículas são capturadas pelos complexos SNARE (proteínas solúveis de ligação ao fator sensível à N-etilmaleimida), que facilitam a fusão das vesículas com a membrana do neurónio, permitindo que a ACh seja libertada na junção neuromuscular, onde se liga aos seus recetores e provoca a contração muscular. Este processo é regulado pela SNAP-25, uma proteína presente na membrana neuronal que desempenha um papel crucial na ligação das vesículas ao complexo SNARE e na subsequente fusão com a membrana, coordenando a libertação de ACh. Os péptidos inibidores de neurotransmissores atuam neste processo, promovendo a redução da atividade muscular facial, tornando-os componentes promissores em formulações de cosméticos de antienvhecimento (Ngoc et al.,2023).

Um dos péptidos mais populares é **Argireline®** (Acetil-hexapéptido-3), que é capaz de imitar a extremidade N-terminal da proteína SNAP-25 e competir por um local no complexo SNARE. Este processo resulta na desestabilização da sua formação, bem como na inibição da libertação de ACh e, eventualmente, na diminuição da contração muscular (Ngoc et al.,2023). Testes clínicos realizados com mulheres de 44 anos, que aplicaram um creme contendo 10% de **Argireline®**, duas vezes por dia ao redor dos olhos, demonstraram uma redução da profundidade das rugas de até 16,9% em 15 dias e de até 27% em 30 dias. Adicionalmente, estudos realizados com mulheres entre os 35 e 45 anos, que aplicaram uma formulação contendo 2% do ativo na zona periorbital, mostraram uma redução do volume das rugas (até 20,6%) e do seu comprimento (até 15,9%) no prazo de 7 dias (Rizzi et al., 2021).

O ativo **Vialox®** (pentapéptido-3) é um péptido derivado do veneno de cobra que atua como um antagonista competitivo do recetor da acetilcolina na membrana pós-sináptica. Os estudos *in vitro* realizados com este ativo demonstraram uma redução significativa da contração das células musculares, enquanto os estudos *in vivo* indicam uma diminuição de 49% do tamanho das rugas e de 47% da rugosidade da pele após 28 dias. Este ativo é capaz de suavizar eficazmente as rugas periorbitais, da testa e das pregas nasolabiais, sendo a sua concentração recomendada de 0,05 a 0,3%. Apesar dos resultados obtidos, a eficácia deste pentapéptido requer avaliação adicional por meio de ensaios clínicos mais extensos, a fim de comprovar os seus efeitos numa maior amostra de pacientes (Nguyen et al., 2024).

O **Leuphasyl®** (Pentapéptido-18) foi desenvolvido para atuar de forma semelhante às encefalinas. Estes opióides endógenos inibem a atividade neuronal através

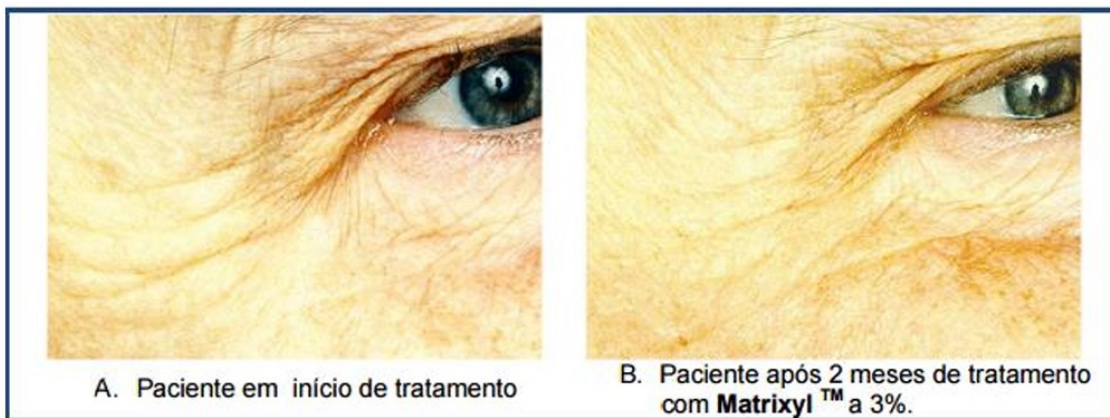
da ligação a recetores inibitórios acoplados à proteína G, inibindo assim, a libertação de acetilcolina da sinapse para o músculo e impedindo a contração muscular (Pai, Bhandari, & Shukla, 2017). A utilização deste ativo numa concentração de 2% resulta em reduções significativas da profundidade das rugas, incluindo uma diminuição de 34,7% na região frontal e 28,4% na área periorbital. Adicionalmente, a avaliação deste pentapéptido em associação com **Argireline®**, demonstrou um efeito sinérgico, que contribui para a eficácia na redução das linhas de expressão e rugas (Nguyen et al., 2024).

O Acetil-octapéptido-3, comercialmente conhecido como **Snap 8**, é uma versão alongada do péptido **Argireline®**, com uma sequência otimizada que aumenta a sua capacidade de mimetizar a proteína SNAP-25. Assim, compete por um sítio de ligação no complexo SNARE, inibindo a libertação de neurotransmissores e reduzindo a contração muscular. Os estudos clínicos indicam que este ativo pode atingir uma redução de até 38% na profundidade das rugas após 28 dias, podendo ser utilizado com uma alternativa não invasiva aos tratamentos tradicionais como o Botox, visando mecanismos de ação semelhantes, mas sem a necessidade de injeções (Nguyen et al., 2024).

O **Matrixyl®**(Palmitoil-pentapéptido-4) é um pentapéptido pertencente ao grupo dos péptidos sinalizadores, reconhecido por estimular a síntese de componentes como elastina, fibronectina, glucosaminoglicano e colagénios, especificamente os tipos I, III e IV. Num estudo duplo-cego controlado por placebo, o ativo foi aplicado na área periocular direita duas vezes por dia durante 28 dias. Como demonstrado pela perfilometria ótica, isto resultou numa diminuição quantitativa da profundidade e espessura das rugas e da rigidez da pele, em 18%, 37% e 21%, respetivamente (Schagen, 2017).

A Figura 7 demonstra uma redução significativa nas rugas periorculares, evidenciando a eficácia do ativo Matrixyl® (Iwamoto et al., 2016).

Figura 7-Ação do ativo Matrixyl® na redução das rugas periorculares (Iwamoto et al., 2016)



6.5 Desafios na formulação dos neurocosméticos

A introdução dos neurocosméticos no mercado representa um avanço significativo no mundo dos cosméticos, oferecendo benefícios que ultrapassam os cuidados básicos com a pele. Contudo, a eficácia destes produtos enfrenta desafios complexos, como a barreira física imposta pelo estrato córneo, limitações na estabilidade dos ativos, entre outros fatores que, frequentemente, dificultam a sua biodisponibilidade. Com o intuito de contornar estes obstáculos, diversos avanços científicos têm sido implementados (Rodríguez, Félix & Ricardo, 2022).

A pele, constituída por múltiplas camadas com diferentes propriedades físico-químicas, é predominantemente lipofílica e rica em enzimas, o que torna a penetração de substâncias uma tarefa desafiadora. Assim, para que uma molécula penetre eficazmente na pele, deve idealmente, possuir um baixo peso molecular (até 500 Da), ponto de fusão inferior a 200 °C, perfil lipofílico moderado e boa solubilidade em água, sendo o logP ótimo para permeação entre 1 e 3. No entanto, existem moléculas que não possuem estas características, o que limita a sua ação na pele (Schagen, 2017).

Neste contexto, a penetração transdérmica de macromoléculas apresenta um desafio significativo para a indústria cosmética. Diversas técnicas foram desenvolvidas para superar este obstáculo, incluindo a adição de moléculas como álcoois, ácidos gordos livres e tensoativos, que atuam como intensificadores químicos de penetração. Um exemplo comum na formulação de neurocosméticos, é a conjugação com ácido palmítico ou palmitoilação, que consiste numa modificação estrutural que aumenta consideravelmente a permeabilidade dos péptidos. Diferentes estudos mostram que as moléculas que sofrem esta mudança apresentam uma penetração significativamente maior em comparação com as suas versões não-palmitoiladas. Outro intensificador relevante é o ácido mirístico, um ácido gordo composto por 14 átomos de carbono, amplamente utilizado na forma de miristato de isopropilo. Este ingrediente, além de funcionar como emoliente, melhora a permeabilidade dos ativos nas formulações tópicas (Ledwoń, Errante, Papini, Rovero & Latajka, 2021).

Além dos intensificadores químicos, são utilizadas abordagens físicas, como o uso de microagulhas e hidrogéis, para superar os desafios impostos pela barreira cutânea. As microagulhas constituem uma técnica avançada que, por meio da perfuração controlada

da camada superficial da pele, promovem a absorção e penetração dos ingredientes ativos, otimizando a eficácia das formulações cosméticas. Por outro lado, os hidrogéis funcionam como matrizes tridimensionais baseadas em interações não covalentes, como ligações eletrostáticas, que proporcionam um ambiente favorável à penetração dos ingredientes ativos. Esta estrutura não apenas protege os compostos ativos contra a degradação rápida, como também aumenta a sua biodisponibilidade, ampliando o potencial terapêutico e cosmético dos ingredientes encapsulados (Ledwoń et al., 2021).

A degradação química dos péptidos é outro desafio significativo na formulação de produtos cosméticos. Modificações estruturais, como a conjugação de ácidos gordos no terminal N do péptido, têm demonstrado aumentar a permeabilidade das moléculas, mas também introduzem novas ligações covalentes, que podem ser vulneráveis à degradação enzimática. Para superar essas limitações e aumentar a estabilidade e a semi-vida dos péptidos, o desenvolvimento de peptidomiméticos emerge como uma estratégia promissora. Os peptidomiméticos contêm modificações nas ligações peptídicas, tornando-as menos suscetíveis à degradação por peptidases, o que confere maior resistência à clivagem enzimática, além de aprimorar as propriedades físico-químicas. A ciclização de péptidos é uma técnica adicional que contribui para a estabilidade dos compostos ativos, modificando a estrutura dos péptidos lineares e conferindo-lhes propriedades físico-químicas diferenciadas. Esta abordagem favorece interações específicas com os sítios ativos dos alvos biológicos, aumentando, assim, a eficácia dos péptidos (Ledwoń et al., 2021).

No contexto dos extratos naturais, surgem diversas dificuldades devido às particularidades destes ingredientes, que requerem uma atenção especial. Entre os principais desafios estão os problemas relacionados com a coloração, já que muitos produtos botânicos são naturalmente ricos em pigmentos fenólicos e compostos como carotenóides. Um exemplo é o açafrão-da-terra, cujo composto ativo, os curcuminóides, possui uma coloração amarela intensa. Embora esta tonalidade seja característica deste ingrediente, a sua integração em produtos de higiene pessoal pode ser complexa, pois muitos consumidores receiam que cores intensas possam causar manchas indesejadas na pele. Outro desafio está relacionado com a suscetibilidade dos extratos naturais à oxidação. Em certa medida, esta vulnerabilidade está relacionada com a presença de ligações insaturadas, como as ligações duplas presentes em ácidos gordos ou polifenóis, que os tornam especialmente sensíveis à oxidação causada por espécies reativas de oxigênio, presentes no ambiente. Esta exposição pode acarretar alterações na

cor, odor e eficácia, sendo essencial realizar testes específicos para garantir a estabilidade dos produtos (Romero, 2024). Adicionalmente, manter a atividade biológica dos ingredientes naturais ao longo das várias etapas como a preparação da matéria-prima, processamento, extração, embalagem e armazenamento é outro grande desafio. Compostos como as vitaminas, aminoácidos, flavonoides, pigmentos e óleos essenciais são propensos à degradação em contato com o oxigênio ou em condições subótimas de temperatura e pH. Esta degradação compromete a eficácia dos ativos naturais nas formulações cosméticas (Prakash & Majeed, 2006).

A dispersibilidade, também é um fator crítico, pois os extratos botânicos frequentemente apresentam baixa solubilidade ou dispersibilidade em solventes comumente usados na indústria cosmética. Isto representa um desafio considerável para os formuladores, que, em alguns casos, precisam de realizar modificações nos processos de formulação para melhorar esta característica. Fatores como a ordem de adição dos ingredientes, o tipo de solvente utilizado, as condições de temperatura e pH, além da natureza do processo de mistura, influenciam diretamente a dispersibilidade dos extratos botânicos (Prakash & Majeed, 2006).

Por fim, a qualidade, segurança e eficácia destes extratos são fatores que merecem atenção rigorosa. As matérias-primas vegetais disponíveis comercialmente, como pós e extratos, frequentemente não atendem aos padrões globais de qualidade, eficácia e segurança. Para manter a autenticidade e a credibilidade de produtos que contenham ativos botânicos, é essencial que estes ingredientes contenham quantidades adequadas de compostos biologicamente ativos. Contudo, os materiais vegetais são matrizes complexas, que podem variar de acordo com a origem geográfica, práticas de cultivo e colheita, além das condições de processamento e armazenamento. Essa variabilidade constitui um problema, pelo que, a consistência composicional dos ativos é fundamental para garantir a eficácia dos produtos e manter a confiança dos consumidores (Prakash & Majeed, 2006).

7. Cosmecêuticos

Conforme mencionado no início deste trabalho, de acordo com a legislação da União Europeia, mais especificamente, com o artigo nº2 do Regulamento (CE) nº1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” (Jornal Oficial da União Europeia, 2009).

Embora esta definição se aplique a uma extensa variedade de produtos, os avanços científicos e tecnológicos, juntamente com a descoberta de novos ingredientes ativos, têm impulsionado o surgimento de cosméticos inovadores capazes de provocar mudanças na fisiologia da pele, superando assim, o conceito tradicional de "cosmético" (Morganti & Coltelli, 2019).

Neste contexto, em 1984, o Dr. Albert Kligman introduziu o termo “Cosmecêutico” para descrever produtos que se situam numa categoria híbrida, entre cosméticos e medicamentos. Segundo Kligman, um cosmecêutico é uma “preparação tópica comercializada como cosmético, mas que apresenta características de desempenho que sugerem uma ação farmacêutica” (Pandey, Jatana & Sonthalia, 2023). Por outras palavras, enquanto os cosméticos tradicionais limitam-se a embelezar ou cuidar superficialmente da pele, os cosmecêuticos oferecem benefícios adicionais que promovem a saúde cutânea. No entanto, como não se destinam a curar dermatoses não são classificados como medicamentos e, portanto, não estão sujeitos à regulamentação farmacêutica (Martin & Glaser, 2011).

Os cosmecêuticos oferecem uma ampla gama de benefícios, sendo utilizados em indicações terapêuticas como a despigmentação da pele, hidratação, envelhecimento cutâneo, cicatrização, fortalecimento capilar, entre outros. Entre os ingredientes utilizados destacam-se as vitaminas, como a vitamina A que promove a produção de colagénio tipo I e III, bem como, inibe as enzimas responsáveis pela degradação desta proteína, o que resulta no espessamento da derme e na diminuição de linhas de expressão e rugas. Para além das vitaminas, esta categoria também abrange os hidroxiácidos, como o ácido glicólico e láctico, que são amplamente utilizados em *peelings* químicos para

acelerar a exfoliação e estimular a renovação cutânea, contribuindo assim para a melhoria da hiperpigmentação e da textura da pele (Martin & Glaser, 2011).

Os péptidos como Acetil-hexapéptido-3, que suavizam as rugas ao induzir o relaxamento muscular através da inibição da libertação de neurotransmissores, também são considerados cosmecêuticos (Martin & Glaser, 2011).

No que diz respeito aos ativos neurocosméticos, alguns especialistas, como Belinda Carli, descrevem-nos como “ingredientes ativos cosmecêuticos que atuam em várias vias nervosas e/ou relacionadas com o *stress* para reduzir a sensibilidade e a inflamação, tendo também um efeito benéfico no bem-estar da pele, na suavidade e na redução das rugas” (Carli, 2016). Com base nesta definição e no mecanismo de ação dos neurocosméticos, que se diferencia dos cosméticos tradicionais, faz sentido posicioná-los nesta categoria intermediária entre cosméticos e medicamentos. Contudo, ainda há um debate em torno da sua categorização.

É importante notar que, embora o termo “cosmecêutico” seja amplamente utilizado na literatura e discutido em simpósios e palestras, continua a ser uma fonte de controvérsia. Estes produtos não se enquadram no regulamento nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do conselho, 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos, nem na regulamentação aplicável aos medicamentos. Persistem dúvidas sobre os ingredientes ativos utilizados nestes produtos, principalmente em relação ao seu mecanismo de ação, formulação, concentração ideal, penetração e retenção cutânea. Embora alguns ensaios clínicos tenham sido conduzidos para investigar estas questões, a falta de validação científica robusta limita o suporte às alegações dos cosmecêuticos, o que contribui para a ausência de reconhecimento formal desta categoria de produtos pela Food and Drug Administration (US-FDA) nos Estados Unidos ou pela União Europeia (Pandey et al., 2023).

8. Enquadramento Legal

O Regulamento (CE) nº1223/2009 do Parlamento Europeu e do conselho, 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos, estabelece um conjunto de regras que os produtos cosméticos devem seguir para assegurar o funcionamento do mercado interno e, ao mesmo tempo, proteger os consumidores (Portal Info Cosméticos, 2017). Um dos focos desta norma estabelece que “o consumidor deverá ser protegido contra alegações enganosas em relação à eficácia e a outras características dos produtos cosméticos”. Em particular, é aplicável a Diretiva 2005/29/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de maio de 2005, relativa às práticas comerciais desleais das empresas face aos consumidores no mercado interno” (Jornal Oficial da União Europeia, 2009).

Neste sentido, o artigo 19º deste regulamento, que é relativo à rotulagem dos produtos, afirma que estes só podem ser comercializados se apresentarem as seguintes informações: o nome ou a firma e o endereço da pessoa responsável; o país de origem, no caso de produtos importados; o conteúdo da embalagem, expresso em peso ou em volume, exceto no caso de embalagens que contenham menos de cinco gramas ou cinco mililitros, amostras gratuitas e embalagens de aplicação única; a data de durabilidade mínima, se inferior a 30 meses ou o período após abertura, para produtos com durabilidade superior a 30 meses; a função do produto e a lista de ingredientes. Adicionalmente, o artigo 20º estabelece que não devem ser atribuídas características ou funções que os produtos cosméticos não possuam, garantindo a transparência e a veracidade das informações fornecidas ao consumidor. Desta forma, para assegurar que estas são precisas, confiáveis e fundamentadas em métodos que permitam aos utilizadores tomar decisões informadas sobre os produtos que melhor atendem às suas necessidades, as autoridades de fiscalização devem avaliar as declarações que são feitas, com base em critérios comuns estabelecidos a nível da União Europeia (Comissão Europeia, 2013).

Com este objetivo, o Regulamento (UE) nº 655/2013 da Comissão, de 10 de julho de 2013 que estabelece critérios comuns para as alegações relativas a produtos cosméticos, juntamente com o *Technical document on cosmetic claims*, estabelecem os seguintes critérios:

- **Conformidade legal:** Determina-se que "alegações que sugerem que um produto oferece um benefício específico, quando esse benefício corresponde apenas ao cumprimento de requisitos legais mínimos, não devem ser permitidas". Um exemplo dado no *Technical Document on Cosmetic Claims* menciona que a alegação de que um "produto de cuidado da pele não contém hidroquinona" não é permitida, visto que a hidroquinona é proibida pela legislação da União Europeia, sendo essa exclusão uma exigência regulatória e não um diferencial do produto (Comissão Europeia, 2017).
- **Veracidade:** Tanto a apresentação geral do produto cosmético quanto as alegações individuais não devem basear-se em factos falsos ou irrelevantes (Comissão Europeia, 2017).
- **Sustentação de prova:** As alegações relativas aos produtos cosméticos, quer explícitas ou implícitas, devem ser apoiadas por provas adequadas e verificáveis (Comissão Europeia, 2017).
- **Honestidade:** A descrição do desempenho de um produto não deve exceder as provas disponíveis que o sustentam (Comissão Europeia, 2017).
- **Imparcialidade:** As alegações relativas aos produtos cosméticos devem ser objetivas (Comissão Europeia, 2017).
- **Tomada de decisão informada:** As alegações devem ser claras e compreensíveis para o utilizador final, fornecendo informações que permitam uma escolha informada (Comissão Europeia, 2017).

Estes critérios são aplicáveis exclusivamente a produtos cosméticos, o que enfatiza a importância de eliminar lacunas de conhecimento e garantir a correta categorização de cada produto (Rizzi et al., 2021) No contexto dos neurocosméticos, surgem questões sobre a sua classificação como cosméticos, conforme o Regulamento (CE) 1223/2009. Este estabelece que para um produto ser considerado como tal deve atender a três requisitos: 1) "Ser uma substância ou mistura de substâncias", 2) "Entrar em contacto com as partes externas do organismo", 3) Ter como função "exclusiva ou principalmente limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais" Embora os neurocosméticos sejam constituídos por substâncias ou misturas e entrem em contacto com a superfície do organismo, o seu mecanismo de ação parece não atender ao terceiro critério. Estes produtos podem estar

associados a efeitos de relaxamento ou à melhoria do bem-estar, funções que ultrapassam as de um cosmético convencional.

Com base nestas considerações, Rizzi et al (2021) levantam três questões:

1. Como podemos definir os neurocosméticos?
2. Deveríamos considerá-los como medicamentos?
3. Deveriam ser classificados como "produtos de fronteira"?

Os chamados "produtos de fronteira" são aqueles cuja classificação é incerta devido à sua composição, modo de aplicação, apresentação e mecanismo de ação. No caso destes produtos, pode não ser evidente se eles se enquadram na definição de cosméticos ou se estão sujeitos a outras regulamentações. Assim, a classificação deverá ser realizada caso a caso, levando em consideração fatores como absorção, concentração, via de administração, frequência e local de aplicação, bem como o grau de penetração (Rizzi et al., 2021).

Para auxiliar na categorização destes produtos, a Comissão Europeia produziu diversos documentos de orientação, incluindo o "Manual Borderline para Produtos Cosméticos". Este manual fornece exemplos práticos aplicáveis a cada caso e pode ser uma ferramenta útil tanto para a indústria cosmética quanto para as autoridades competentes. Contudo, é importante ressaltar que este manual não tem força legal e não constitui um documento oficial da Comissão Europeia (Comissão Europeia, 2023).

A harmonização das regulamentações de produtos cosméticos a nível global permanece um desafio complexo. Cada mercado como o da União Europeia, Estados Unidos e Japão possuem regras específicas para a categorização, segurança e comercialização de cosméticos (Pandey et al., 2023). Este cenário é particularmente complexo quando se trata de produtos inovadores, como os neurocosméticos. Estes são difíceis de categorizar porque as suas propriedades muitas vezes ultrapassam as dos cosméticos tradicionais, exercendo efeitos fisiológicos mais profundos, o que os pode colocar numa "zona cinzenta" regulatória, onde a definição clara de "cosmético" torna-se ambígua.

A complexidade de categorização dos neurocosméticos reflete a necessidade urgente de atualizações contínuas nos regulamentos que acompanhem os avanços

científicos e tecnológicos, garantindo a segurança e eficácia dos produtos, além de estabelecer diretrizes claras para a sua classificação (Morganti & Paglialunga, 2008).

9. Conclusão

Os neurocosméticos surgem como uma categoria emergente e inovadora no setor cosmético, trazendo uma abordagem que alia a ciência neurológica aos cuidados com a pele. Estes produtos, além de se focarem no combate ao envelhecimento cutâneo, também podem ser utilizados para reduzir respostas inflamatórias, diminuir a sensibilidade e promover o bem-estar. Assim, ao explorar a complexa conexão entre o sistema nervoso e a pele, não apenas oferecem benefícios estéticos, mas também promovem um impacto positivo a nível emocional.

No entanto, como qualquer inovação recente, os neurocosméticos enfrentam desafios significativos, sobretudo no que se refere à precisão das alegações e à escassez de dados científicos. A informação disponível sobre os ingredientes ativos, é frequentemente fornecida apenas pelas próprias empresas que os desenvolvem, o que levanta preocupações sobre a transparência e confiabilidade destas informações.

Adicionalmente, ainda existem lacunas consideráveis na compreensão dos mecanismos de ação dos ingredientes neurocosméticos e na identificação de novas substâncias eficazes. Para que estes atinjam o seu verdadeiro potencial e ganhem a confiança tanto dos consumidores quanto da comunidade científica, é crucial que sejam realizados mais estudos clínicos. Somente com base em evidências científicas robustas e regulamentações claras será possível consolidar os neurocosméticos como uma categoria transformadora, não apenas no cuidado da pele, mas também na promoção de um equilíbrio entre corpo e mente.

Referências Bibliográficas

- Abreu, D., Silva, D., Moreira, A., & Lopes, C. (2022) Microbioma cutâneo e dermatite atópica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 170–171
<https://doi.org/10.32932/rpia.2022.09.086>
- Agarwal, S., & Krishnamurthy, K. (2023). *Histology, Skin*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
- Alves, A., Sousa, E., Kijjjoa, A., & Pinto, M. (2020). Marine-Derived Compounds with Potential Use as Cosmeceuticals and Nutricosmetics. *Molecules*, 25(11), 25.
<https://doi.org/10.3390/molecules25112536>
- Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clinics in Dermatology*, 32(1), 4–5.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- Barata, E. (2018) *Cosméticos- A Cosmética, Inovações e Enquadramento Legal*. 2018. 2º ed., vol. 328, Lidel- Edições técnicas
- Barbulova, A., Apone, F., & Colucci, G. (2014). Plant Cell Cultures as Source of Cosmetic Active Ingredients. *Cosmetics*, 1(2), 94–95.
<https://doi.org/10.3390/cosmetics1020094>
- Bocso, N.-S., & Butnariu, M. (2022). The biological role of primary and secondary plants metabolites. *Nutrition and Food Processing*, 5(3), 01.
<https://doi.org/10.31579/2637-8914/094>
- Brown, T. M., & Krishnamurthy, K. (2022). *Histology, Dermis*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143-144.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Carli, B. (2016, dezembro). Feeling good about neuro-cosmetics. *H&PC Today - Household and Personal Care Today*, vol. 11(6), 9–10.

- Charpentier, A. (2023). NEUROSENSORY EVALUATION A NEW APPROACH FOR COSMETICS. *NEUROCOSMETICS HPC Today*, 18(1), 59.
https://www.teknoscienze.com/tks_article/neurosensory-evaluation-a-new-approach-for-cosmetics/
- Chen, Y., & Lyga, J. (2014). Brain-Skin Connection: Stress, Inflammation and Skin Aging. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*, 13(3), 178–179.
<https://doi.org/10.2174/1871528113666140522104422>
- Comissão europeia. (2013). *REGULAMENTO (UE) N.º 655/2013 DA COMISSÃO de 10 de julho de 2013 que estabelece critérios comuns para justificação das alegações relativas a produtos cosméticos.*
- Comissão europeia. (2017). *Technical document on cosmetic claims* (pp. 4–8).
<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/24847>
- Comissão Europeia. (2023, November). MANUAL OF THE WORKING GROUP ON COSMETIC PRODUCTS (SUB-GROUP ON BORDERLINE PRODUCTS) ON THE SCOPE OF APPLICATION OF THE COSMETICS REGULATION (EC) NO 1223/2009 (ART. 2(1)(A)).
- Corinaldesi, C., Barone, G., Marcellini, F., Dell’Anno, A., & Danovaro, R. (2017b). Marine Microbial-Derived Molecules and Their Potential Use in Cosmeceutical and Cosmetic Products. *Marine Drugs*, 15(4), 1–14.
<https://doi.org/10.3390/md15040118>
- De Tollenaere, M., Meunier, M., Scandolera, A., Sandre, J., Lambert, C., Chapuis, E., Auriol, D., & Reynaud, R. (2019). Well-aging: A new strategy for skin homeostasis under multi-stressed conditions. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(2), 445.
<https://doi.org/10.1111/jocd.13047>
- Deckner, G. (2020,). *Cool Off or Warm Up with Neurocosmetics*. Prospector Knowledge Center. <https://www.ulprospector.com/knowledge/10629/pcc-cool-off-or-warm-up-with-neurocosmetics/>
- Dobos, K. A. (2024). *NEUROCOSMETICS - Beauty and the brain: How the nervous system shapes neurocosmetic innovations - HPC_TODAY_2_2024*. H5mag.com.

https://tks-hpc.h5mag.com/hpc_today_2_2024/neurocosmetics_-_beauty_and_the_brain_how_the_nervous_system_shapes_neurocosmetic_innovation

Dunn, J. H., & Koo, J. (2013). Psychological Stress and skin aging: A review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatology Online Journal*, 19(6), 6. <https://doi.org/10.5070/d3196018561>

Errante, F., Ledwoń, P., Latajka, R., Rovero, P., & Papini, A. M. (2020). Cosmeceutical Peptides in the Framework of Sustainable Wellness Economy. *Frontiers in Chemistry*, 8, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.572923>

Expósito, Ò., Guirado, A., Robustillo, D., Gallego, A., Mas, M., Riera, P., Luna, D., Laplana, S., Ruiz, T., & Lingen, K. (2020). *First Generation of Cannabis sativa Stem Cells: Nourishing the Skin Microbiota*. SOFW Journal. <https://www.sofw.com/images/Interviews/2006-vytrus-en.pdf>

Fatemi, S., Dehkordi, A. J. -, Hajhashemi, V., & Asilian-Mahabadi, A. (2016). Biomimetic proopiomelanocortin suppresses capsaicin-induced sensory irritation in humans. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 11(6), 484. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.194890>

Gil, C. F. (2023). *Aplicações de Algas como Ingredientes Cosméticos* (pp. 25–31) [Dissertação de Mestrado].

Givaudan. (2014). *Soliance -Mariliance Marine neuro-soother for extreme skin comfort* (p. 2). https://www.rahn-group.com/en/rahn/download-document/20810d32-4ace-4a41-8de9-42bb9ec75136/170403_rahndistribution_workshop_defensil-soft_competition.pdf

Guillerme, J.-B., Couteau, C., & Coiffard, L. (2017). Applications for Marine Resources in Cosmetics. *Cosmetics*, 4(3), 1–5. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4030035>

Hadmed, H., & Castillo, R. F. (2016). Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15(4), 514–519. <https://doi.org/10.1111/jocd.12229>

Holland, K., & Bojar, R. (2002b). Cosmetics What is Their Influence on the Skin Microflora? *J Clin Dermatol*, 3(7), 446–448. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203070-00001>

<https://doi.org/10.1007/s00726-020-02879-4>

Iwamoto, J. D. R., Amorim, T. C. D., Paula, A. C. V. D., Gomes, J. P. C., & Moraes, C. A. P. (2016a). Neurocosméticos: a cosmetologia a favor do bem-estar na terceira idade. *InterfacEHS – Saúde, Meio Ambiente E Sustentabilidade*, 11(2).

Jornal Oficial da União Europeia. (2009). REGULAMENTO (CE) N.º 1223/2009 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. <https://www.inem.pt/wp-content/uploads/2017/05/04-Regulamento-Europeu-1223-2009-de-30-de-novembro.pdf>

Kolarsick, Paul A. J. BS; Kolarsick, Maria Ann MSN, ARHP-C; Goodwin, Carolyn (2011) APRN-BC, FNP. Anatomy and Physiology of the Skin. Journal of the Dermatology Nurses' Association

Lima, T., & Moraes, C. (2018). Bioactive Peptides: Applications and Relevance for Cosmeceuticals. *Cosmetics*, 5(1), 21. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5010021>

Lintner, K., Mas-Chamberlin, C., Mondon, P., Peschard, O., & Lamy, L. (2009). Cosmeceuticals and active ingredients. *Clinics in Dermatology*, 27(5), 464–466. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.05.009>

Liu, Y. (2019). *The Human Skin Microbiome A New Way to Beauty* (pp. 1–5). <https://ifsc.org/wp-content/uploads/2019/08/2019-Maison-G-de-Navarre-winning-essay-Yan-Liu.pdf>

Martin, K., & Glaser, A. (2011). *SCIENCE OF MEDICINE Cosmeceuticals: The New Medicine of Beauty* “Cosmeceuticals” blur the line between drug and cosmetic, doctor and aesthetician, and patient and consumer (pp. 1–3).

Martins, A. C. D. (2020). Caracterização da inovação na indústria cosmética: estudo de caso L'Oréal [Dissertação de mestrado, Iscte - Instituto Universitário de Lisboa]

Martins, A. M., Ascenso, A., Ribeiro, H. M., & Marto, J. (2020). The Brain–Skin Connection and the Pathogenesis of Psoriasis: A Review with a Focus on the Serotonergic System. *Cells*, 9(4), 796. <https://doi.org/10.3390/cells9040796>

McLaughlin, P. J., & Zagon, I. S. (2013, January 1). *POMC-Derived Opioid Peptides*. ScienceDirect; Academic Press.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123850959002177>

- McMullen, R. L., & Dell'Acqua, G. (2023). History of Natural Ingredients in Cosmetics. *Cosmetics*, *10*(3), 2–3. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030071>
- Mibelle Biochemistry. (2022). *Happybelle-PE Phyto-endorphins for a youthful glow*. Ulprospector.com.
- Michalak, M. (2023). Plant Extracts as Skin Care and Therapeutic Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(20), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms242015444>
- Misery, L. (2002). Les nerfs à fleur de peau. *International Journal of Cosmetic Science*, *24*(2), 111–116. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.2002.00134.x>
- Misery, L., Loser, K., & Ständer, S. (2016). Sensitive skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *30*, 2–4. <https://doi.org/10.1111/jdv.13532>
- Morganti, P., & Coltelli, M.-B. (2019). A New Carrier for Advanced Cosmeceuticals. *Cosmetics*, *6*(1), 1. <https://doi.org/10.3390/cosmetics6010010>
- Morganti, P., & Paglialunga, S. (2008). EU borderline cosmetic products review of current regulatory status. *Clinics in Dermatology*, *26*(4), 392–397. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2008.04.002>
- Ngoc, L. T. N., Moon, J.-Y., & Lee, Y.-C. (2023c). Insights into Bioactive Peptides in Cosmetics. *Cosmetics*, *10*(4), 1–5. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10040111>
- Nguyen, T. T. M., Yi, E.-J., Jin, X., Zheng, Q., Park, S.-J., Yi, G.-S., Yang, S.-J., & Yi, T.-H. (2024). Sustainable Dynamic Wrinkle Efficacy: Non-Invasive Peptides as the Future of Botox Alternatives. *Cosmetics*, *11*(4), 7–9. <https://doi.org/10.3390/cosmetics11040118>
- NIEDZIELA, M. (2019). Designing (Neuro) cosmetics for healthy mind, healthy body. *H&PC Today - Household and Personal Care Today*, 21–22.
- Nugrahadi, P. P., Hinrichs, W. L. J., Frijlink, H. W., Schöneich, C., & Avanti, C. (2023). Designing Formulation Strategies for Enhanced Stability of Therapeutic Peptides in Aqueous Solutions: A Review. *Pharmaceutics*, *15*(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030935>

- Pai, V., Bhandari, P., & Shukla, P. (2017). Topical peptides as cosmeceuticals. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 83(1), 9. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.186500>
- Pandey, A., Jatana, G. K., & Sonthalia, S. (2023, November 11). *Cosmeceuticals*. Nih.gov; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/>
- Paus, R. (2016). Exploring the “brain-skin connection”: Leads and lessons from the hair follicle. *Current Research in Translational Medicine*, 64(4), 207–214. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2016.10.003>
- Pispa, J., & Thesleff, I. (2003). Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Developmental Biology*, 262(2), 195–205. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(03\)00325-7](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(03)00325-7)
- Pondeljnak, N., & Lugović-Mihić, L. (2020). Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clinical Therapeutics*, 42(5), 757–770. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.008>
- Portal Info Cosméticos. (2017). *Quais as principais alterações introduzidas pelo regulamento europeu que entrou plenamente em vigor em 2013?* <https://portalinfocosmeticos.pt/regulamentacao/quais-as-principais-alteracoes-introduzidas-pelo-regulamento-europeu-que-entrou-plenamente-em-vigor-em-2013/>
- Ramos-e-Silva, M., Celem, L. R., Ramos-e-Silva, S., & Fucci-da-Costa, A. P. (2013). Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 31(6), 751–752. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.013>
- Resende, D. I. S. P., Ferreira, M. S., Lobo, J. M. S., Sousa, E., & Almeida, I. F. (2021). Usage of Synthetic Peptides in Cosmetics for Sensitive Skin. *Pharmaceuticals*, 14(8), 2–7. <https://doi.org/10.3390/ph14080702>
- Rizzi, V., Gubitosa, J., Fini, P., & Cosma, P. (2021c). Neurocosmetics in Skincare—The Fascinating World of Skin–Brain Connection: A Review to Explore Ingredients, Commercial Products for Skin Aging, and Cosmetic Regulation. *Cosmetics*, 8(3), 1–61. <https://doi.org/10.3390/cosmetics8030066>

Rodríguez, A. J., Félix, D. G., & Ricardo, M. A. (2022). Challenges and Strategies for Topical and Transdermal Delivery of Bioactive Peptides. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 39(1), 1–12. <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2021038141>

Roosterman, D., Goerge, T., Schneider, S. W., Bunnett, N. W., & Steinhoff, M. (2006). Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ. *Physiological Reviews*, 86(4), 1309–1379. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2005>

Roso, A., Aubert, A., Cambos, S., Vial, F., Joanna G.B. Schafer, Belin, M., Gabriel, D., & Cécile Bize. (2023). Contribution of Cosmetic Ingredients and Skin Care Textures to Emotions. *International Journal of Cosmetic Science*. <https://doi.org/10.1111/ics.12928>

Santos Pereira, L., Canei, T. C., & Machado, K. (2023). BENEFÍCIOS DOS NEUROSCOSMÉTICOS NA ESTÉTICA. *Revista Científica de Estética & Cosmetologia*, 1–10. <https://doi.org/10.52051/rcec.v3i1.116>

Santos, J., Cavacas, A., Silva, A., Zagalo, C., Evangelista, J., & Oliveira, P. (2011). *Anatomia Geral Moreno* (6ª ed., pp. 371–371; V. Tavares, Ed.). Egas Moniz Publicações.

Schagen, S. K (2017). Topical Peptide Treatments with Effective Anti-Aging Results. *Cosmetics*, 4(2), 1–10. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4020016>

Silva, I. A. B. (2021). *Organismos marinhos na Cosmética* (pp. 37–38) [Dissertação de Mestrado].

Toalá, J. E. A., & Liceaga, A. M. (2020). Identification of chia seed (*Salvia hispanica* L.) peptides with enzyme inhibition activity towards skin-aging enzymes. *Amino Acids*, 52(8). <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02879-4>

Wanninger, A. (2020b, September 16). Well-being with Neurocosmetics? Retrieved from COSSMA website: <https://www.cossma.com/ingredients/article/well-being-with-neurocosmetics-36213.html>

Xie, M., Jiang, Z., Lin, X., & Wei, X. (2024). Application of plant extracts cosmetics in the field of anti-aging. *Journal of Dermatologic Science and Cosmetic Technology*, 1(2), 100014. <https://doi.org/10.1016/j.jdsct.2024.100014>

Yousef, H., Alhaji, M., Fakoya, S. O., & Sharma, S. (2024). *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*. PubMed; StatPearls Publishing.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>