

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Danielle Pipek

Thamy Alicia Freire Maciel

**CONTRIBUIÇÃO DA EPIGENÉTICA NA ÁREA DA ESTÉTICA PARA
ENTENDIMENTO E TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES FACIAIS CAUSADAS
PELO ENVELHECIMENTO PRECOCE**

São Paulo

2023

Danielle Pipek – RA: 014746
Thamy Alicia Freire Maciel – RA: 017904

**CONTRIBUIÇÃO DA EPIGENÉTICA NA ÁREA DA ESTÉTICA PARA
ENTENDIMENTO E TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES FACIAIS CAUSADAS
PELO ENVELHECIMENTO PRECOCE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Alex Kors Vidsiunas e coorientado pela Profa. Dra. Marjorie Mendes Marini e Souza, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo
2022

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Pipek, Danielle

Contribuição epigenética na área da estética para entendimento e tratamento das alterações faciais causadas pelo envelhecimento precoce / Danielle Pipek, Thamy Alicia Freire Maciel. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

56 p.

Orientação de Marjorie Mendes Marini e Souza.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Envelhecimento 2. Epigenômica 3. Pele 4. Raios ultravioleta 5. Técnicas cosméticas I. Maciel, Thamy Alicia Freire II. Souza, Marjorie Mendes Marini e III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 573.21

**Danielle Pipek
Thamy Alicia Freire Maciel**

**CONTRIBUIÇÃO DA EPIGENÉTICA NA ÁREA DA ESTÉTICA PARA
ENTENDIMENTO E TRATAMENTO DAS ALTERAÇÕES FACIAIS CAUSADAS
PELO ENVELHECIMENTO PRECOCE**

São Paulo, ____ de _____ de 2023

Professor Orientador (Prof. Dr. Alex Kors Vidsiunas)

Professor Examinador (Prof. Me. Guilherme Cotomacci)

Professor Examinador (Prof. Dr. Guilherme Oberto Rodrigues)

**São Paulo
2023**

AGRADECIMENTO

Agradeço aos meus pais, Sergio e Karine, por serem os maiores responsáveis por quem sou hoje. Por todo o amor, carinho, dedicação, e claro, por renunciarem a tudo para me ver alcançando os meus sonhos. Por me ajudarem em cada etapa da minha vida para que eu conseguisse chegar até aqui.

Ao meu namorado Abner, por tornar os meus dias mais leves. Por me incentivar, me apoiar, me tranquilizar e me fazer feliz. Obrigada por sempre se preocupar em me lembrar todos os dias que sou capaz de alcançar tudo o que eu quiser.

À minha irmã Ana Carolina, por querer ver o meu melhor e por me colocar acima de tudo em sua vida, principalmente acima dela mesma. Obrigada por ser quem é na minha vida e por torcer tanto pelo meu sucesso.

À minha amiga Thamy, que vivenciou cada etapa desse trabalho ao meu lado, passando por cima de todas as dificuldades, medos e inseguranças juntas. Obrigada por toda ajuda e conforto em momentos difíceis, sem você não seria a mesma coisa. E à minha amiga Gabriella, por se fazer presente em minha vida desde a primeira semana de aula. Por aliviar e dividir comigo todo o peso desse processo de formação, tornando minhas manhãs de aulas mais engraçadas e felizes.

A todos os professores da São Camilo que passaram na minha vida ao longo desses quatro anos, obrigada por cada aula, nada disso seria possível sem cada um de vocês. E um agradecimento especial ao nosso orientador Alex Kors, por ser um ótimo professor que esteve presente sempre que precisávamos de ajuda e nos auxiliou em todo o processo de desenvolvimento desse trabalho.

Obrigada,
Danielle.

Agradeço a Deus por Sua infinita graça e amor que me concedeu ao longo desses anos. Por me dar esperança, coragem e saúde para realizar os sonhos que Ele já sonhou por mim. Por fazer infinitamente mais do que tudo que eu pedi e pensei.

Agradeço aos meus pais Laudiu e Tatiana, por todo amor, oração, compreensão e dedicação que tiveram por mim. Sem o apoio de vocês eu não teria conseguido. Obrigada por todos os lanches em forma de amor, por fazerem silêncio para eu estudar e pelo conforto em seus braços em todos os momentos.

Aos meus irmãos Julia, Isaac e Matheus por me trazerem leveza em dias pesados, alegrias em dias tristes e muito amor. Sou mais feliz tendo vocês ao meu lado.

À minha grande família, por acreditarem em mim, por me incentivarem, por me amarem de diversas maneiras. Vocês foram essenciais ao longo dessa trajetória.

À minha amiga Danielle Pipek, por estar comigo nas manhãs de aulas e ao longo deste trabalho, sempre me fazendo rir, me inspirando e estando ao meu lado em momentos que tivemos medos, inseguranças e incertezas. Obrigada por tudo.

A todos os meus amigos que estiveram comigo ao longo da minha vida, sempre me ajudando, motivando e incentivando. Em especial: Raissa e Nayara, que desde a escola estão sempre ao meu lado e sonharam junto comigo. A Alessandra, que do técnico em diante nunca me deixou só. A Danielly e Carolina, minhas primeiras amigas da faculdade que sempre me ajudaram. A Danielle e Gabriella, que alegraram as minhas manhãs na faculdade depois da pandemia. A Rebeca e Gabrielle, presentes que a faculdade me proporcionou ao final dessa jornada, obrigada por toda ajuda ao longo deste trabalho.

A todos os professores que passaram por minha vida ao longo desses anos, em especial ao meu orientador Alex e minha coorientadora Marjorie, agradeço por todo esse processo de aprendizagem, paciência e ajuda.

Obrigada,
Thamy.

RESUMO

Por muitos anos, os procedimentos estéticos foram vistos com maus olhos, por transformarem a face das pessoas e retirarem a naturalidade de cada um, proporcionando rostos padronizados. Recentemente, a área da estética ganhou espaço, tendo mais procura tanto por parte de mulheres como de homens, que procuram tratamentos e formas de prevenir o envelhecimento cutâneo, de maneira natural, priorizando sua individualidade. O envelhecimento faz parte do processo evolutivo do ser humano; entretanto, existem circunstâncias ambientais e biológicas favoráveis para que ele se acelere e intensifique, como a exposição à radiação ultravioleta, que é capaz de interagir com a pele e causar alterações genômicas por meio da epigenética. Este trabalho teve como objetivo compreender como a exposição à radiação ultravioleta, um fator externo ambiental, possui a capacidade de modificar a expressão de fibroblastos e queratinócitos no organismo humano e como essas alterações epigenéticas podem ocasionar um envelhecimento precoce, resultando em mudanças na estrutura da face por meio da diminuição da síntese de colágeno. Trata-se de uma revisão bibliográfica em artigos acadêmicos publicados a partir de 1942, realizada nos principais bancos de dados virtuais, além de consultas a livros relevantes sobre o tema. Os resultados obtidos buscam reunir informações atuais sobre a associação da epigenética e as possíveis alterações faciais para aplicação efetiva de um protocolo estético personalizado, a fim de compreender o papel dos biomédicos estetas.

Palavras-chave: epigenética, envelhecimento, radiação ultravioleta, pele, colágeno, matriz extracelular, fibroblastos, bioestimuladores de colágeno, tratamentos estéticos, tecnologias.

ABSTRACT

For many years, aesthetic procedures were viewed with bad eyes, for transforming people's faces and removing the naturalness of each one, providing standardized faces. Recently, the area of aesthetics has gained space, having more demand from both women and men, who seek treatments and ways to prevent skin aging, in a natural way prioritizing their individuality. Aging is part of the evolutionary process of the human being, however, there are favorable environmental and biological circumstances for this process to accelerate and intensify, for example, through exposure to ultraviolet radiation that is able to interact with the skin and cause genomic changes through epigenetics. This study aimed to understand how exposure to ultraviolet radiation, an external environmental factor, has the ability to modify the expression of fibroblasts and keratinocytes in the human body and how these epigenetic changes can cause premature aging. This aging can generate changes in the structure of the face through the decrease in collagen synthesis. This is a bibliographic review of academic articles published since 1942, carried out in the main virtual databases, as well as consultations with relevant books on the subject. The results obtained seek to gather current information regarding the association of epigenetics and possible facial changes for the effective application of a personalized aesthetic protocol in order to understand the role of biomedical aesthetes.

Keywords: epigenetics, aging, ultraviolet radiation, skin, collagen, extracellular matrix, fibroblasts, collagen biostimulators, aesthetic treatments, technologies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Camadas da anatomia facial.....	17
Figura 2: Estratos e células da epiderme.....	18
Figura 3: Processo de envelhecimento da pele.....	24
Figura 4: Diferença visual do envelhecimento intrínseco e extrínseco.....	28
Figura 5: Mecanismo de interação dos filtros com a radiação solar.....	30
Figura 6: Diminuição da espessura epidérmica.....	33
Figura 7: Modelo proposto de senescência induzida por UVA na epiderme.....	34
Figura 8: Bioestimulador 2 em 1.....	36
Figura 9: Área de aplicação do Ellansé.....	36
Figura 10: Bioestimulador de colágeno Sculptra.....	37
Figura 11: Áreas tratadas com Sculptra.....	38
Figura 12: Radiesse Duo ou Plus.....	39
Figura 13: Áreas de aplicação do Radiesse.....	40
Figura 14: Ulthera.....	41
Figura 15: Ultraformer MPT.....	41
Figura 16: Ultraformer III.....	42
Figura 17: Fio de sustentação sculpt.....	43
Figura 18: Fio de PDO filler.....	43
Figura 19: Fio de PDO espiculado.....	44
Figura 20: Fio de PDO parafuso.....	44
Figura 21: Diferentes tipos de equipamentos (Dermapen vs Dermaroller).....	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Escala de Fitzpatrick dos fototipos da pele.....	23
Quadro 2: Alterações do sistema tegumentar com envelhecimento intrínseco.....	26
Quadro 3: Alterações do sistema tegumentar com envelhecimento extrínseco.....	27
Quadro 4: Envelhecimento intrínseco vs fotoenvelhecimento.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UV: Ultravioleta

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

USP: Universidade de São Paulo

MEC: Matriz Extracelular

CIE: Comissão Internacional de Radiação

UVA: Ultravioleta A

UVB: Ultravioleta B

UVC: Ultravioleta C

ROS: Reactive Oxygen Species

FPS: Fator de Proteção Solar

OMS: Organização Mundial da Saúde

DEM: Dose Mínima de Eritema

FDA: Food and Drug Administration

RNA: Ácido Ribonucleico

miR-377: MicroRNA-377

DNMT1: DNA metiltransferase 1

scRNA-seq: sequenciamento de RNA de célula única

DEGs: Differentially Expressed Genes

FT: Fatores de transcrição

KLF6: Kruppel-like factor 6

HES1: hes family bHLH transcription factor 1

HaCaT: Immortalized nontumorigenic human epidermal

SMAS: Sistema Músculo Aponeurótico Superficial

MPT: Micro Point HIFU Technology

PDO: Polidioxanona

TGF- α : Fator de crescimento transformante alfa

TGF- β : Fator de crescimento transformante beta

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVO.....	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 DESENVOLVIMENTO.....	17
4.1 ANATOMIA DA PELE.....	17
4.1.1 PELE.....	17
4.1.2 EPIDERME.....	18
4.1.3 MEMBRANA BASAL.....	19
4.1.4 DERME.....	19
4.1.5 HIPODERME.....	19
4.1.6 TECIDO.....	20
4.2 MELANINA.....	21
4.3 RADIAÇÃO.....	22
4.3.1 RADIAÇÃO SOLAR.....	22
4.3.2 CLASSIFICAÇÃO DOS FOTOTIPOS DE PELE: TONALIDADES.....	23
4.4 ENVELHECIMENTO.....	24
4.4.3 CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE PELE: JOVEM VS MADURA.....	24
4.4.4 COLÁGENO.....	25
4.4.5 ENVELHECIMENTO.....	25
4.4.6 FOTOENVELHECIMENTO.....	28
4.5 EPIGENÉTICA.....	30
4.5.1 EPIGENÉTICA DA PELE.....	33
4.6 TRATAMENTOS.....	35
4.6.1 BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO INJETÁVEIS.....	35
4.6.2 TECNOLOGIAS CAPAZES DE ESTIMULAR COLÁGENO.....	40
4.6.3 FIOS DE PDO.....	42
4.6.4 MICROAGULHAMENTO.....	46
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão humano e tem a função de revestir e proteger o organismo. Ela é formada por duas camadas: a epiderme (superficial) e a derme (profunda). A epiderme é formada pelo tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado, que possui contato com fatores externos para proteger o organismo e evitar a desidratação. Logo abaixo da epiderme, encontramos a derme, uma camada profunda da pele cuja função é a termorregulação, constituída por fibras de colágeno, elastina e gel coloidal. Além disso, existe a hipoderme, que, apesar de não fazer parte da estrutura da pele, está localizada logo abaixo dela. Constitui anatomicamente o pânículo adiposo e é composta pelo tecido adiposo unilocular que se mistura com o tecido conjuntivo frouxo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

O colágeno é uma proteína estrutural que compõe o organismo humano. Ele é produzido na forma de fibras de colágeno pelos fibroblastos, que são componentes fundamentais do tecido conjuntivo. Sua função primordial é proporcionar resistência à tração/tensão aos órgãos que os contêm, tais como, por exemplo: pele, tendões, ligamentos, ossos e cartilagens. Além disso, o colágeno é essencial para manter a integridade e a firmeza da pele, contribuindo para sua aparência saudável e jovem. À medida que envelhecemos, a produção de colágeno no organismo diminui, o que pode resultar em rugas e flacidez. Portanto, a importância do colágeno consiste não apenas em sua função estrutural, mas também em seu papel na manutenção da saúde e do bem-estar ao longo da vida (ESTEVES, 2022).

Os fatores extrínsecos, que são as exposições ambientais como a radiação ultravioleta (UV), ocasionam o envelhecimento cutâneo, assim como fatores intrínsecos, sendo eles a genética, fisiologia e as possíveis doenças de cada indivíduo. Vale ressaltar que a radiação ultravioleta é uma das principais causas de envelhecimento cutâneo e o grau de dano depende do grau de exposição, da pigmentação da pele e dos hábitos diários de cada indivíduo (FLOOD, 2019).

O envelhecimento é um processo natural associado ao tempo que ocorre em todos os seres humanos. A pele é um dos órgãos mais afetados por esse processo e pode ser afetada por fatores que contribuem para um envelhecimento cutâneo precoce. As principais evidências da alteração estrutural na face é a formação de rugas, flacidez e hiperpigmentação em regiões da pele, que podem ser ocasionadas pela influência da radiação ultravioleta, gerando alterações epigenéticas (CANCELA, 2007).

As alterações epigenéticas são controladas por mecanismos da expressão gênica propagada pelo processo de meiose ou mitose, porém, as sequências de bases nucleotídicas da molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico) não sofrem alterações. No entanto, os fatores extrínsecos, como a radiação UV, influenciam nos padrões epigenéticos, promovendo o estímulo de alterações celulares e fisiológicas, como o desencadeamento do envelhecimento cutâneo (EGGER et al., 2004; SANDOVAL & ESTELLER, 2012; FEINBERG et al., 2001).

A compreensão de como as alterações epigenéticas causadas pela exposição à radiação ultravioleta se relacionam com o organismo é fundamental para o desenvolvimento de protocolos de tratamento estético. Isso visa estimular a produção de colágeno e promover cuidados diários, como o uso de protetor solar, levando em consideração as necessidades e queixas relatadas pelo paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2021).

Dessa forma, os protocolos estéticos com foco na prevenção e tratamento da flacidez são abordagens projetadas para minimizar e reverter a perda de firmeza e elasticidade da pele. Esses protocolos geralmente incluem uma combinação de técnicas e procedimentos. O objetivo principal é estimular a produção de colágeno e elastina, proteínas responsáveis pela sustentação e elasticidade da pele, a fim de prevenir o aparecimento precoce da flacidez ou melhorar significativamente a condição da pele já flácida, promovendo a longevidade da pele e do corpo. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Entender o envelhecimento cutâneo estimulado pela radiação ultravioleta e analisar as alterações epigenéticas. Abordar intervenções terapêuticas específicas para o estímulo de colágeno.

2.2 Objetivos específicos

- Apresentar a pele, suas camadas e células.
- Explicar como a exposição à radiação ultravioleta gera alterações em nosso organismo.
- Abordar a fotoproteção e sua importância.
- Explicar, por meio de estudos epigenéticos, as alterações ocasionadas na pele.
- Abordar os tratamentos existentes para o estímulo de colágeno e melhora da qualidade de pele.

3 METODOLOGIA

Para a realização do trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica em artigos acadêmicos pesquisados em bancos de dados digitais como NCBI, PubMed e Scielo, publicados a partir do ano de 1942, além de consultas a livros, monografias e teses consideradas relevantes sobre o tema, utilizando as seguintes palavras-chave: epigenética, envelhecimento, radiação ultravioleta, pele, colágeno, matriz extracelular, fibroblastos, bioestimuladores de colágeno, tratamentos estéticos, tecnologias.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Anatomia da pele

4.1.1 Pele

A pele, também conhecida como tegumento, é o maior órgão do corpo humano que, além de revestir e proteger todo o organismo contra agentes externos, como bactérias, vírus e a radiação solar, também mantém a temperatura corporal controlada e o equilíbrio de líquidos, sendo indispensável à vida. É composta por duas camadas firmemente unidas entre si, uma junção de tecidos que funcionam em conjunto e diferentes tipos celulares, demonstrando que a pele e todos os seus anexos se caracterizam como sistema tegumentar (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Figura 1 – Camadas da anatomia facial



Fonte: Adaptado de MAIPS, 2017

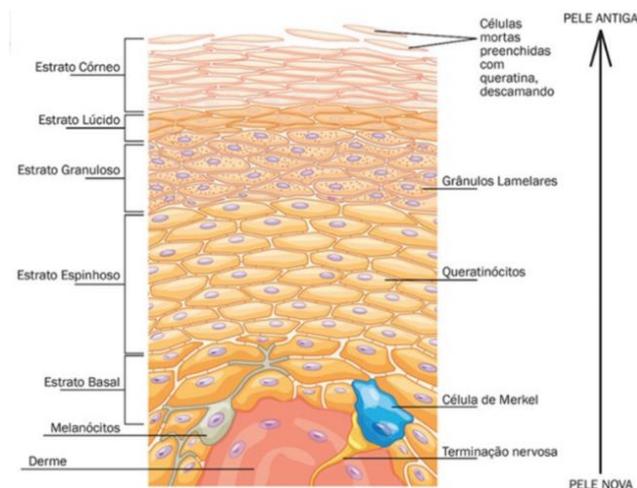
4.1.2 Epiderme

A epiderme é a camada mais superficial da pele, sendo avascular e tendo a função de uma barreira semipermeável. Ela mantém contato com fatores externos, protegendo o organismo e evitando a desidratação. A epiderme é formada pelo tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado, que é constituído de células epiteliais que estão em constante processo de renovação (Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti, 2014).

As camadas justapostas da epiderme dividem-se em cinco, sendo elas:

- Basal: a camada mais profunda da epiderme, formada por células basais que, por mitose, dão origem às demais células da epiderme. Além dessas, há os melanócitos, que se originam a partir das cristas neurais e encontram-se entre as células basais. Essas células produzem a melanina, que protege o DNA contra os raios ultravioleta, além de conferir a pigmentação da pele;
- Espinhosa: há inúmeros queratinócitos nessa camada, que se mantêm firmemente unidos uns aos outros pelos desmossomos. Além dos queratinócitos, estão presentes também as células de Langerhans, que participam da apresentação de antígenos;
- Granulosa: é o local onde inicia o processo de queratinização, constituída por células que contêm grânulos lamelares no citoplasma;
- Lúcida (facultativo): nesta camada, as células, ricas em queratina, já estão mortas, transparentes, achatadas e anucleadas. Essa camada está presente apenas em locais com bastante atrito, como a palma das mãos e a planta dos pés;
- Córnea: a camada mais superficial, constituída por células muito achatadas, mortas e ricas em queratina, que funciona como uma barreira de proteção contra patógenos e agentes químicos. Essa camada está constantemente em descamação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Figura 2 – Estratos e células da epiderme



Fonte: BARROS, 2022

4.1.3 Membrana Basal

Entre a epiderme e a derme, existe uma área de transição que as une, denominada membrana basal, que permite a passagem de nutrientes de uma para a outra por meio da vascularização presente na própria derme. A membrana basal é uma lâmina da matriz extracelular que está fixada à epiderme pelos hemidesmossomos, enquanto se fixa à derme por meio das fibrilas de ancoragem (Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti, 2014).

4.1.4 Derme

A derme é a segunda camada da pele, sendo mais profunda, espessa e vascularizada, cuja função é a termorregulação. Nela, encontram-se fibras de colágeno, elastina, gel coloidal, folículos pilosos, nervos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas. É na derme que se abrigam as terminações nervosas e os corpúsculos sensoriais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

A derme é constituída principalmente pelo tecido conjuntivo propriamente dito e se divide em duas subcamadas:

- Derme papilar ou superficial: é a camada superficial da derme, sendo menos espessa e constituída por tecido conjuntivo frouxo, na qual se encontram fibroblastos, fibrócitos, terminações nervosas, capilares sanguíneos e linfáticos, fibras elásticas, fibras reticulares e fibras colágenas;
- Derme reticular ou profunda: é a camada mais profunda da derme, sendo mais espessa e constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, na qual se encontram capilares sanguíneos, fibras elásticas e colágenas, fibroblastos, fibrócitos, vasos linfáticos e terminações nervosas (Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti, 2014).

4.1.5 Hipoderme

A hipoderme não faz parte da pele, mas anatomicamente constitui o panículo adiposo ou tela subcutânea. É composta de tecido conjuntivo frouxo associado ao tecido adiposo unilocular e apresenta adipócitos, fibras colágenas, vasos sanguíneos,

vasos linfáticos e nervos. Sua função inclui modelar o corpo, manter a temperatura e acumular energia para o desempenho das funções biológicas (Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti, 2014).

4.1.6 Tecido

O tecido é constituído pelo conjunto de células semelhantes que possuem funções específicas e apresentam um importante componente: a matriz extracelular (MEC), que consiste em uma rede complexa de proteínas sintetizadas e secretadas pelas células, com a finalidade de auxiliar na ligação das células para formação de tecido, controle de crescimento e diferenciação celular. A sua disponibilidade é distinta em cada tipo de tecido (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Os tecidos podem ser divididos em:

- Tecido epitelial: tem a finalidade de revestir o corpo humano, garantir a sensibilidade e secreção de substâncias. Suas células justapostas têm formas cilíndricas, achatadas e cúbicas; um exemplo é a epiderme da própria pele;
- Tecido conjuntivo: tem a finalidade de sustentar, preencher e transportar substâncias. É constituído por fibras colágenas e elastina, e é dividido em tecido conjuntivo propriamente dito e tecido conjuntivo especializado. Dentre os tecidos conjuntivos especializados, destacam-se o tecido adiposo (células que acumulam gordura), tecido cartilaginoso (sustenta e reveste de forma firme e ao mesmo tempo flexível - orelha, nariz, traqueia), tecido ósseo (torna os ossos rígidos por meio de sais minerais, cálcio e colágeno - compõe a maior parte do esqueleto humano) e tecido sanguíneo (células que defendem o organismo e transportam nutrientes - hemácias, leucócitos, plaquetas e plasma);
- Tecido muscular: tem a finalidade de gerar força motriz por meio da contração, utilizando proteínas contráteis, como a miosina e a actina. Apresenta inervação e vascularização, além de ser dividido em tecido muscular liso (movimentos involuntários - útero, bexiga, intestino), tecido muscular estriado esquelético (movimentos voluntários - músculos estriados esqueléticos) e tecido muscular

estriado cardíaco (movimentos involuntários - presente no miocárdio, camada média do coração);

- Tecido nervoso: tem a finalidade de transmitir impulsos nervosos, como os nervos, o cérebro e a medula espinhal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

4.2 Melanina

A melanina é o pigmento responsável por colorir a pele e aos pelos dos seres humanos, além de proteger a pele da agressão da radiação ultravioleta. Ela é produzida por células chamadas melanócitos, que estão localizadas na epiderme, a camada mais superficial da pele (PAULIN, 2021).

A melanogênese é um complexo processo em que a melanina é produzida pelos melanócitos. Esse processo ocorre a partir da ativação do melanócito que desencadeia a produção de melanina como uma resposta de proteção da pele. Essa produção ocorre no interior da célula, mais especificamente em organelas chamadas melanossomas. Os melanossomas contêm enzimas que catalisam as reações químicas necessárias para a síntese dos diferentes tipos de melanina, a eumelanina (melanina escura) e a feomelanina (melanina clara) (ZHOU, 2021).

Após a síntese desses diferentes tipos de melanina, os melanossomas são transferidos dos melanócitos para os queratinócitos que são as células predominantes na epiderme. O que é crucial para distribuir a melanina e proporcionar proteção uniforme à pele contra os efeitos nocivos da radiação UV. Esse processo é regulado principalmente pela exposição à radiação ultravioleta e por fatores genéticos, mas é importante saber que o melanócito é uma célula sensível e reativa, e qualquer estímulo pode ativá-lo, como o calor. A produção exacerbada de melanina pode resultar hiperpigmentação, que pode ocorrer devido a inflamação na pele, mudanças hormonais, envelhecimento, predisposição genética e exposição à radiação ultravioleta (ZHOU, 2021; KUMARI, 2018).

4.3 Radiação

4.3.1 Radiação solar

Os fatores extrínsecos, que são exposições ambientais, como a radiação ultravioleta (UV), ocasionam o envelhecimento cutâneo, assim como fatores intrínsecos, que incluem a genética, a fisiologia e as condições de saúde individuais. Vale ressaltar que a radiação ultravioleta é uma das principais causas do envelhecimento cutâneo, e o seu grau de dano depende da extensão da exposição, da pigmentação da pele e dos hábitos diários de cada indivíduo (KELSEY, 2019).

Para a vivência no planeta Terra, o sol possui um papel imprescindível na vida do ser humano e da natureza. O sol emite radiações solares que proporcionam benefícios, como a sensação de bem-estar físico e mental (devido a produção do hormônio da serotonina), estimula a produção de melanina e também é fonte de vitamina D, que atua nos ossos, por meio dos elementos químicos, como: cálcio (Ca^{2+}) e fósforo (P). Entretanto, as radiações solares podem causar efeitos nocivos ao ser humano, principalmente no sistema tegumentar, dependendo da exposição desse sistema aos raios solares (AMARO-ORTIZ et al., 2014; TEXEIRA et al., 2019).

As radiações eletromagnéticas são classificadas pela frequência da propagação do comprimento de onda. O sol emite diversas ondas eletromagnéticas, por exemplo, a radiação ultravioleta (UV), que possui o comprimento de onda entre 100 e 400 nanômetros, sendo responsável por reações fotoquímicas e fotobiológicas. Por essa razão, em 1930, o Comitê 41 da Comissão Internacional de Radiação (CIE) inseriu os termos UVA, UVB e UVC (ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA, 2014).

Dessa maneira, a radiação ultravioleta foi dividida em:

- UV-A, entre 315 e 400 nm;
- UV-B, entre 280 e 315 nm;
- UV-C, entre 100 e 280 nm.

Os raios A (UVA) são responsáveis pelo envelhecimento precoce da pele, estimulando a produção de melanina. Esses raios atuam na derme da pele e afetam as fibras colágenas e as fibras de elastina. Os raios B (UVB) atuam na epiderme, ocasionando queimaduras solares e lesões agudas e crônicas. E os raios C (UVC) são absorvidos pela camada de ozônio, então, por mais que sejam bioativos, os seres humanos não são expostos a níveis significativos desses raios, não prejudicando a pele (TEXEIRA et al., 2019).

4.3.2 Classificação dos fototipos de pele: tonalidades

A avaliação da resposta da pele à radiação ultravioleta tem grande importância na prática estética. Para isso é utilizada uma escala de fototipos de pele, especificamente a escala de Fitzpatrick. Ela foi criada em 1976 pelo médico norte-americano Thomas B. Fitzpatrick, que analisou a capacidade de cada pessoa em se bronzear, bem como a sensibilidade e vermelhidão quando exposta ao sol (SUZUKI, 2011).

A identificação do fototipo é importante para a realização de diversos procedimentos, já que uma pessoa com um fototipo alto, ou seja, que bronzeia com facilidade e não queima, pode, por exemplo, pigmentar após a realização de um microagulhamento de injúria profunda, ocasionando manchas na pele do paciente (SUZUKI, 2011).

Quadro 1 – Escala de Fitzpatrick dos fototipos da pele

Fototipo	Aparência	Reação à exposição solar	Pigmentação imediata	Pigmentação retardada
I	Pele muito branca, cabelo loiro ou ruivo, olhos claros e frequentemente sardas	Queima facilmente, nunca bronzeia	Nenhuma	Nenhuma
II	Pele branca, olhos claros, cabelo claro	Queima facilmente, bronzeia muito pouco	Fraca	Mínima a fraca
III	Pele clara, olhos e cabelos de cor variável	Queima pouco e bronzeia gradualmente	Pouca	Baixa

IV	Pele moderadamente a muito pigmentada	Raramente queima e bronzeia com facilidade	Moderada	Moderada
V	Escura ou do Sudoeste Asiático	Não queima e bronzeia	Intensa	Intensa
VI	Muito escura	Bronzeia facilmente	Muito intensa	Intensa

Fonte: Adaptado FITZPATRICK, 1976.

4.4 Envelhecimento

4.4.3 Classificação dos tipos de pele: jovem X madura

Ao longo da vida, a pele passa por significativas mudanças, passando de uma pele jovem para uma pele madura. Isso ocorre devido ao envelhecimento natural, alterações hormonais, estilo de vida e menor capacidade de repor proteínas importantes, como o colágeno e a elastina (ORÍÁ, 2003).

Uma pele jovem é formada principalmente por ácidos e proteínas responsáveis pela firmeza, elasticidade, nutrição e hidratação, como o colágeno, a elastina e o ácido hialurônico. Porém, de acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina, estudos comprovam que a partir dos 25 anos, essa produção vai diminuindo, gerando o envelhecimento. A partir desse processo fisiológico da pele, observa-se a pele madura, que se caracteriza por ser mais fina, conter menos fibras de colágeno e elastina, e apresentar uma renovação celular mais lenta. Isso leva a uma pele sem viço, com rugas, sulcos, flacidez, manchas, ressecamentos, telangiectasias (pequenos vasos sanguíneos dilatados, se tornando visíveis), perda do contorno e da estruturação facial (ORÍÁ, 2003).

Figura 3 – Processo de envelhecimento da pele



Fonte: GALDERMA, 2020.

4.4.4 Colágeno

O colágeno é a proteína mais abundante produzida pelo organismo humano, cuja função na saúde da pele é proporcionar firmeza. Ele é produzido intracelularmente por diferentes tipos de células, como os fibroblastos, e secretado para que possa desempenhar as suas funções. Os fibroblastos são as principais células da derme, responsáveis por sintetizar o colágeno e a elastina, porém, quando não se estimula os fibroblastos, eles se tornam fibrócitos, células finas e quiescentes, que têm a capacidade de retornar ao estado de fibroblastos quando estimulados adequadamente (RODRIGUEZ, 2017).

Existem 28 tipos de colágeno, sendo os tipos I e o III os mais relevantes quando se trata de manter a pele hidratada, elástica e resistente. O colágeno tipo I é o mais abundante no organismo, sendo responsável pela flexibilidade e vigor da pele, destacando-se na pele jovem. Já o tipo III atua na formação de células, sendo responsável no processo de cicatrização e renovação, sobressaindo-se na pele madura (ESTEVEZ, 2022).

Estudos indicam que a síntese de colágeno no organismo humano é preservada até os 25 anos e que, após essa idade, a produção de colágeno diminui em média 1% ao ano. Assim, as rugas, a perda de volume e densidade ficam mais visíveis a cada ano que passa, sendo necessário um tratamento ou um protocolo de prevenção (SANTOS, 2021).

4.4.5 Envelhecimento

As fases da vida humana são cheias de etapas e mudanças, sendo separadas em infância, adolescência, fase adulta e terceira idade. O termo “senescência” abrange todas as modificações que o organismo humano teve ao longo do tempo de vida e que não corresponde a doenças. Em contrapartida, o termo “senilidade” abrange o efeito das doenças no organismo humano durante a fase idosa. Logo, o envelhecimento está associado à fase da senescência, sendo algo da natureza

humana e da cronologia. Entretanto, existem fatores que contribuem para um envelhecimento cutâneo precoce (ARAÚJO, 2016).

O envelhecimento cutâneo é um processo influenciado por alguns fatores, como a genética, o tempo, fatores ambientais, sendo os raios UVA e UVB do sol um dos principais contribuintes, e o estilo comportamental de cada indivíduo, por exemplo: tabagismo, consumo de álcool em excesso e má alimentação. Além disso, envolve alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas, como o surgimento de manchas, rugas, perda de tecido fibroso, redução da função da barreira protetora, diminuição de colágeno e mutação no DNA, que ocorrem ao longo da vida. A pele é um dos órgãos mais atingidos nesse processo, pois é vulnerável e está exposta a elementos ambientais externos que acarreta a diminuição do processo homeostático (RUIVO, 2014).

Envelhecimento intrínseco:

O envelhecimento intrínseco ou cronológico é um processo de senescência natural e fisiológico da pele no qual ocorre a diminuição da capacidade proliferativa de células epiteliais e, por isso, surgem as rugas, flacidez, redução na produção de colágeno e também o estresse oxidativo, que contribui para o acúmulo de radicais livres de oxigênio - espécies reativas de oxigênio (ROS – *Reactive Oxygen Species*, sigla em inglês). O envelhecimento intrínseco cutâneo pode começar a ser visualizado a partir dos 30 anos de idade (ARAÚJO, 2016).

Quadro 2 - Alterações do sistema tegumentar com o envelhecimento intrínseco.

Local da pele	Alterações clínicas
Epiderme	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da capacidade de renovação celular; • Menos Células de Langerhans (menos defesa); • Menos melanócitos; • Diminuição da espessura; • Menor capacidade mitótica da camada basal; • Perda de consistência da junção dermo-epidérmica (sensação de pele em excesso).

Derme	<ul style="list-style-type: none"> • Menor número de fibroblastos; • Diminuição do número de proteínas (colágeno e elastina); • Diminuição do número de células.
Anexos cutâneos	<ul style="list-style-type: none"> • Despigmentação do pelo (branqueamento); • Perda de pelo ou cabelo; • Diminuição da microcirculação; • Diminuição da produção de suor e sebo; • Diminuição da sensação de estímulos (por perda dos corpúsculos de Pacini e Meissner).

Fonte: (RUIVO, 2014).

Envelhecimento extrínseco:

O envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento acontece devido a fatores ambientais externos, como a radiação ultravioleta (UV), tabaco, poluição e nutrição; a idade não é um fator influente. A pessoa que se expõe a esses fatores externos sofrerá inúmeras alterações histológicas e estruturais na epiderme e na derme (RUIVO, 2014).

Quadro 3 - Alterações do sistema tegumentar com o envelhecimento extrínseco

Local da pele	Alterações clínicas
Epiderme	<ul style="list-style-type: none"> • Menos Células de Langerhans (menos defesa); • Alterações nos melanócitos resultando manchas senis; • Aumento da espessura. Espessamento actínico (ação do sol): resulta por aumento da mitose e menor descamação córnea; • Achatamento da lâmina dermo-epidérmica (sensação de excesso de pele) semelhante ao intrínseco.
Derme	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração principal a nível das fibras; • Fibras de elastina sofrem processo de elastose solar proliferando de forma amorfa; • Fibras de colágeno devido à estimulação de metaloproteinases aparecem degradadas; • Fibroblastos em menor número.

Fonte: (RUIVO, 2014).

Figura 4 - Diferença visual do envelhecimento intrínseco e extrínseco



Fonte: Adaptado RUIVO, 2014

O envelhecimento extrínseco tem como característica o ressecamento da pele, rugas profundas, atrofia na epiderme e pigmentações irregulares, causando alterações na matriz extracelular que pode levar a desorganização das fibras colágenas na derme (ARAÚJO, 2016).

Quadro 4 – Envelhecimento intrínseco vs Fotoenvelhecimento

	Envelhecimento Intrínseco	Fotoenvelhecimento
Epiderme	Pele mais fina com anomalias menores nos queratinócitos. Estrato córneo normal.	Pele mais grossa com atrofia nos queratinócitos. Com estrato córneo irregular.
Derme	As fibras de elastina tornam-se irregulares no seu arranjo e as fibras colágenas começam a diminuir em número e espessura.	Produção excessiva de fibras de elastina numa orientação incorreta e as fibras colágenas parecem engrossar.
Aparência da pele	A pele é lisa, sem mácula, mas com aparência flácida.	A pele apresenta aparência avermelhada com rugas leves que tendem a aprofundar.

Fonte: Adaptado de BENTO, 2015

4.4.6 Fotoenvelhecimento

O fotoenvelhecimento é um processo cumulativo que depende da exposição solar prolongada e recorrente, bem como da pigmentação cutânea, que sofre alteração na quantidade de distribuição de melanina. O tecido cutâneo exposto às

radiações solares sem proteção sofrerá alterações em sua histologia. Já na epiderme, ocorre diminuição na espessura da camada espinhosa, os queratinócitos envelhecidos ficam resistentes à apoptose e, logo, estão suscetíveis a sofrer mutações no DNA (MONTAGNER, 2009).

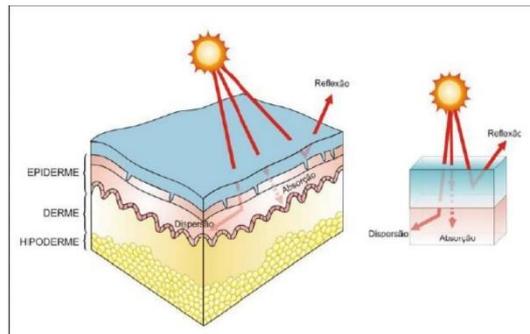
A radiação UVA é responsável pelo processo de oxidação de algumas moléculas do organismo, como ácido nucleico, lipídeos e proteínas celulares, levando à perda de elasticidade, deixando frágeis e fragmentadas as fibras de colágeno. O principal dano oxidativo que a radiação UVA causa é induzir a síntese de metaloproteinases, acarretando a degradação de colágeno e originando as rugas. É cientificamente comprovado que as fibras colágenas são danificadas com o passar do tempo, o que tem grande relação com o envelhecimento da pele (BERTOLDI, 2012).

O tecido cutâneo envelhecido possui algumas características em comum, como as rugas, manchas, flacidez e ressecamento. O fotoenvelhecimento geralmente se manifesta entre os 30 e 40 anos, mas vale ressaltar que muitos fatores interferem nesse aparecimento, como a intensidade e duração da exposição à radiação solar e o tipo de pele de cada indivíduo. Entretanto, pode acontecer influências genéticas, até mesmo no período da infância (BERTOLDI, 2012).

Fotoproteção:

No Brasil, a conscientização sobre a fotoproteção aumentou devido às divulgações no mercado. Os filtros solares antigamente eram utilizados apenas para evitar queimaduras causadas pelo sol, protegendo contra as radiações UVB. No entanto, atualmente eles também são desenvolvidos para proteger o tecido tegumentar das radiações UVA. Eles interagem com a radiação solar por meio de três mecanismos de interações: reflexão, dispersão e absorção. Podem ser classificados em dois tipos: orgânicos ou químicos e inorgânicos ou físicos (VINHAL, 2012; SCHALKA; REIS, 2011).

Figura 5 - Mecanismos de interação dos filtros com a radiação solar



Fonte: SCHALKA, 2009

Os filtros solares devem apresentar eficácia contra a radiação UVA e UVB, resistência à água e fator de proteção solar (FPS). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que o uso do protetor solar deve ser aplicado 20 minutos antes da exposição ao sol, e a reaplicação deve ocorrer a cada duas horas, especialmente após nadar ou tomar banho. A eficácia da proteção do filtro solar é determinada pelo fator de proteção solar (FPS), um método baseado na razão entre o tempo e a dose de exposição à radiação UV necessária para produzir uma dose mínima de eritema (DEM) na pele protegida. Com o tempo, a mesma quantidade de eritema pode surgir na pele desprotegida (OMS, 2018).

A dose mínima de eritema (DEM) é a quantidade de radiação ultravioleta (UV) necessária para provocar eritema (vermelhidão na pele). O FPS é calculado a partir da fórmula:

$$FPS = \frac{DEM \text{ na pele protegida}}{DEM \text{ na pele desprotegida}}$$

Segundo as diretrizes da *American Food and Drug Administration* (FDA, 2011) e da *International Organization for Standardization* (2010), a quantidade de filtro solar aplicada ao testar o FPS deve ser de 2 mg/cm².

4.5 Epigenética

Os fatores extrínsecos e intrínsecos estão associados à epigenética. O termo epigenética vem do grego, sendo que “epi” significa acima e “genética” significa gene,

resultando em “acima do gene”. A epigenética é descrita desde 1942 para se referir à interação entre genes e os fatores externos e internos mencionados há pouco (WADDINGTON, 1942).

A epigenética não modifica as sequências de bases nucleotídicas (adenina, guanina, citosina e timina) da molécula de DNA, no entanto afeta a atividade dos genes, ativando ou inativando alguns. O envelhecimento da pele, por meio da associação epigenética causada pela radiação ultravioleta, leva o DNA a uma hipometilação (MAIA, 2020).

As modificações das histonas possuem dois processos fundamentais: a acetilação e a metilação das histonas. Eles podem permitir ou não a transcrição dos genes. Além disso, são fatores essenciais para o desenvolvimento e morfogênese da pele. Segundo estudos sobre enzimas modificadoras de histonas no processo de ablação embrionária, a perda das histonas desacetilases ocasiona um aumento da proliferação de queratinócitos, ocasionando hiperplasia, epiderme mais espessa, apoptose e distrofia do folículo piloso (LEBOEUF, 2010; HUGHES, 2014).

Os microRNAs compõe mecanismos epigenéticos, moléculas de RNA (ácido ribonucleico) não codificantes que atuam regulando a expressão gênica no processo do envelhecimento cutâneo. A pele desprotegida exposta a estímulos externos, associada à epigenética, pode promover mudanças na metilação do DNA. Regiões que controlam a expressão gênica podem sofrer uma hipometilação, levando os genes metilados a não codificar certas proteínas. Logo, fatores extrínsecos interferem nos fatores intrínsecos do organismo humano (GRONNIGER, 2010).

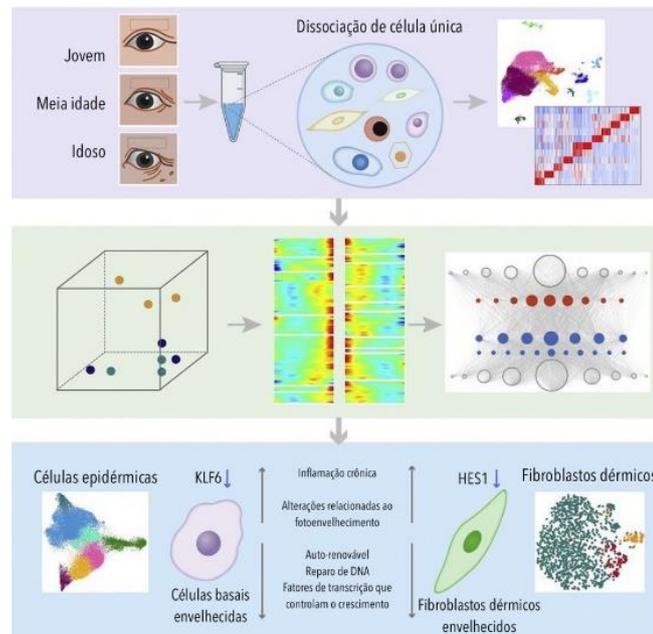
Um estudo demonstrou que a superexpressão de miR-377 (MicroRNA-377) em fibroblastos jovens proporcionou a diminuição da proliferação de fibroblastos e a senescência celular. Sendo assim, miR-377, via DNA metiltransferase 1 (DNMT1), é capaz de modular a metilação e expressão de genes, que desempenham um processo

de envelhecimento da pele, contribuindo para a morte de fibroblastos (XIE, 2017).

Em outro estudo, foi utilizado o sequenciamento de RNA de célula única para analisar os transcriptomas (um termo usado para descrever o conjunto de transcritos de uma linhagem celular ou tecido, incluindo RNA mensageiros, RNAs ribossômicos, RNAs transportadores e os microRNAs) de fibroblastos, por serem essenciais para a estrutura e funcionalidade da pele. Foram analisados mais de 5.000 fibroblastos de doadores humanos saudáveis. Foi descoberto que, com o passar da idade, o “priming” (termo utilizado para descrever um processo em que a pessoa exposta a um estímulo terá uma resposta a uma outra ação), a quantidade de fibroblastos sofre diminuição e o envelhecimento ocasiona uma redução substancial nas interações do fibroblasto dérmico e outras células da pele, como os queratinócitos indiferenciados na junção derme-epidérmica. Portanto, os fibroblastos recebem estímulos que influenciam no seu próprio comportamento, e no caso do envelhecimento, a diminuição dos estímulos dos fibroblastos resulta na capacidade de produção de colágeno (SOLÉ-BOLDO, 2020).

Ainda em relação à influência de microRNAs, um estudo realizou o sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq) tendo como amostras a pele das pálpebras superiores de pessoas do sexo feminino saudáveis, com diferentes idades. Por meio da análise, foram identificados genes expressos diferencialmente (DEGs - Differentially Expressed Genes, sigla em inglês) associados ao envelhecimento que tiveram alterações moleculares contidas no envelhecimento da pele humana. Houve também a inibição dos principais fatores de transcrição que regulam o desenvolvimento, como o gene Kruppel-like factor 6 (*KLF6*) em queratinócitos epidérmicos e o gene hes family bHLH transcription factor 1 (*HES1*) em fibroblastos dérmicos. Esses genes sofreram uma diminuição na capacidade de autorrenovação, promovendo, assim, fenótipos de senescência. A análise morfológica demonstrou que houve diminuição na espessura epidérmica e na densidade do colágeno dérmico, devido ao envelhecimento (ZOU, 2021).

Figura 6 - Diminuição da espessura epidérmica



Fonte: Adaptado ZOU, 2021.

4.5.1 Epigenética da pele

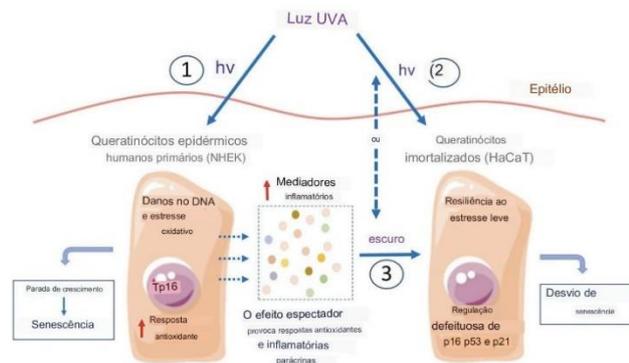
A pele é o maior órgão do corpo humano e sofre influências tanto internas, como o envelhecimento, quanto externas, como a radiação ultravioleta. Ao longo do tempo cronológico, as alterações na pele são facilmente perceptíveis. A fase de senescência não ocorre apenas externamente, pelas demarcações faciais dadas pelas rugas, flacidez e manchas, mas também internamente nos processos celulares de cada indivíduo (RAVAGNANI, 2022).

O efeito da epigenética nas células contribui para a fragilidade da pele ao longo do tempo. O fotoenvelhecimento cutâneo está relacionado com a radiação ultravioleta, tanto a nível da derme como da epiderme. Cerca de 5% da luz UVB e 95% da luz UVA atinge a Terra. Por mais que a porcentagem de UVB seja menor, foi comprovado há muitos anos seu mecanismo carcinógeno. Além disso, a UVA também foi classificada como “provavelmente cancerígeno para humanos” pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer da Organização Mundial da Saúde em 2009 (SETOW, 1962; GHISSASSI, 2009).

A UVA é mais eficiente em atingir a derme do que o UVB e estimula alterações na expressão gênica dos fibroblastos, modulando sua capacidade secretora, levando aos processos de apoptose e senescência. Na epiderme, o equilíbrio homeostático está interligado com a funcionalidade dos queratinócitos, entretanto, doses letais de UVA atuam no processo de apoptose em queratinócitos epidérmicos e melanócitos (VALERIO, 2021).

Em uma análise proteômica (estudo de um conjunto de proteínas) conduzida para identificar as respostas celulares induzidas por uma dose relevante de UVA em queratinócitos primários, foram investigados os efeitos da UVA em queratinócitos imortalizados não transformados (células HaCaT). Os resultados concluíram que a UVA induz a remodelação das proteínas e a senescência nos queratinócitos primários, ocasionando respostas antioxidantes e pró-inflamatórias. Portanto, a UVA age sobre os mecanismos celulares da pele, impulsionando ao fotoenvelhecimento (VALERIO, 2021).

Figura 7 - Modelo proposto de senescência induzida por UVA na epiderme



Fonte: Adaptado VALERIO, 2021

LEGENDA: O estresse genotóxico e oxidativo são efeitos biológicos da luz UVA que levam ao acúmulo de células senescentes na pele ao longo do tempo. Utilizando modelos de cultura celular, mostramos que o UVA induz senescência em queratinócitos primários (1). As células HaCaT pré-malignas não são tão suscetíveis aos efeitos da exposição direta aos UVA como as células primárias, provavelmente devido às adaptações desenvolvidas por estas células durante a imortalização (2). No entanto, as células HaCaT são suscetíveis aos efeitos de mediadores inflamatórios secretados pelos queratinócitos senescentes (3). Reconhecemos a Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) por fornecer as ilustrações das células.

4.6 Tratamento do envelhecimento precoce

Atualmente, um pilar importante entre as mulheres é ter uma pele com aspecto jovial, mas vale ressaltar que os homens também estão procurando tratamentos estéticos com o mesmo objetivo que as mulheres. A área da estética está em destaque, principalmente em compreender cientificamente de que maneira tratar as alterações da pele causada pelo envelhecimento, a partir de procedimentos estéticos com estímulos naturais, levando em consideração a necessidade e queixa relatada do paciente (SANTOS, 2021).

Além disso, a diminuição da síntese de colágeno causada pela exposição à radiação ultravioleta tem como solução o início do tratamento por meio de procedimentos que estimulam a produção de fibras colágenas, tendo o objetivo de prevenir e/ou tratar queixas. Atualmente, existem diferentes procedimentos, técnicas e marcas que podem induzir a neocolagênese, processo responsável pela formação de novo colágeno a partir de uma resposta inflamatória localizada, que ocorre de forma gradual (SANTOS, 2021).

4.6.1 Bioestimuladores de colágeno injetáveis

Os bioestimuladores de colágeno injetáveis são procedimentos realizados por meio de injeções minimamente invasivas. O objetivo é depositar os devidos produtos em locais estratégicos para ativar os fibroblastos, resposta que é capaz de estimular a síntese de colágeno por meio de uma inflamação tecidual localizada. Isso resulta em um *lifting* facial, oferecendo uma maior sustentação e melhora da qualidade e aparência da pele. Sua aplicação é realizada na camada reticular da derme reticular, tendo um efeito promissor no rejuvenescimento, estimulando a síntese das fibras colágenas (SANTOS, 2021).

As substâncias utilizadas são absorvíveis e biocompatíveis com o organismo, e podem ser formadas por diferentes princípios ativos, como a Policaprolactona, o Ácido Poli-L-Lático e a Hidroxiapatita de Cálcio (SANTOS, 2021).

- Policaprolactona ou Ellansé:

Um bioestimulador de colágeno tipo I que estimula por meio das microesferas de policaprolactona e também é capaz de proporcionar volume em áreas específicas pela carboximetilcelulose (SANTOS, 2021).

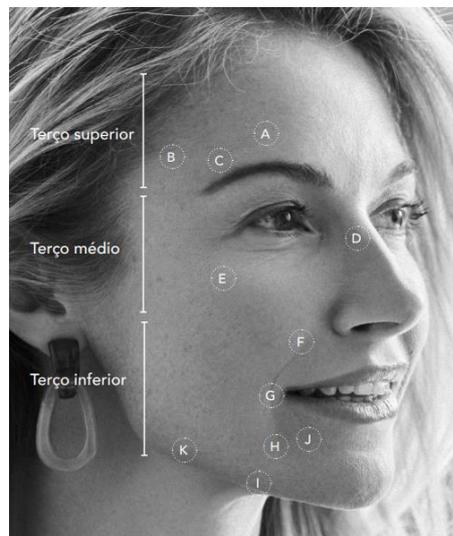
Figura 8 – Bioestimulador 2 em 1



Fonte: SINCLAIR PHARMA, 2021

De acordo com Sinclair Pharma, esse produto pode ser aplicado em terço superior (fronte, têmporas e supercílio), médio (região malar, região submalar, sulco nasolabial) e inferior (comissura labial, sulco labiomentoniano, sulco mental, ângulo e linha da mandíbula) da face (SINCLAIR PHARMA, 2021).

Figura 9 - Áreas de aplicação do Ellansé



Fonte: SINCLAIR PHARMA, 2021.

Ao ser injetado nas áreas adequadas, seu mecanismo de ação começa a agir: o colágeno substitui o gel da carboximetilcelulose e, em seguida, transforma-se em colágeno de longa duração pela ação das microesferas de policaprolactona, gerando uma cápsula em torno destas mesmas microesferas (SANTOS, 2021).

É considerado um produto de aplicação prática e segura, comprovada cientificamente. Além de proporcionar resultados eficazes, duradouros e naturais, proporcionando aos pacientes harmonia e rejuvenescimento, estimulando o colágeno, reestruturando a face e o volume perdido e, claro, promovendo contorno (SANTOS, 2021).

- **Ácido Poli-L-Lático ou Sculptra:**

Um bioestimulador de colágeno cuja composição consiste em Ácido Poli-L-Lático, carboximetilcelulose de sódio e manitol não pirogênico, tem o objetivo de estimular a neocolagênese por meio de uma resposta inflamatória localizada, controlada e desejada, que leva a lenta degradação do produto injetado e a sua substituição pelo colágeno no tecido (SANTOS, 2021).

Figura 10 – Bioestimulador de colágeno Sculptra



Fonte: GALDERMA, 2023

É um tratamento inovador, seguro e muito eficaz para o rejuvenescimento, pois aumenta a espessura e a firmeza da pele, tratando flacidez e proporcionando volume em áreas deprimidas, como sulcos, rugas, depressões, cicatrizes atróficas e/ou remodelação óssea (SANTOS, 2021).

De acordo com a Galderma, sua aplicação se faz em diferentes planos, sendo eles o supraperiosteal, subcutâneo e subdérmico. Essa variação está relacionada com as regiões a serem tratadas, sendo elas temporal e zigomática, além do contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do mento e correção de sulcos de marionetes (SANTOS, 2021).

Figura 11 - Áreas tratadas com Sculptra



Fonte: CARTAXO, 2023

- Hidroxiapatita de Cálcio ou Radiesse:

Um bioestimulador de colágeno cuja composição são pequenas microesferas à base de cálcio suspensas em um gel à base de água, pode ser utilizado para repor a perda de volume e reestruturar a face média e inferior (SANTOS, 2021).

No mercado atual, existem duas variações desse produto, que se diferenciam no quesito concentração, sendo eles:

- Radiesse Duo: mais utilizado para estimular colágeno dos tipos 1 e 3, bem como de elastina em toda a face, acentuando a sua produção;
- Radiesse Plus: apesar de estimular colágeno, é mais utilizado para sustentar e demarcar regiões, como a mandíbula, malar, mento, pescoço e mãos (SANTOS, 2021).

Figura 12 – Radiesse Duo e Plus



Fonte: VELASCO, 2023

O seu mecanismo de ação é que, quando injetado na derme profunda, induz uma resposta inflamatória, atraindo macrófagos, linfócitos e fibroblastos que identificam as partículas do produto como corpos estranhos, formando assim, uma cápsula fibrosa em torno das microesferas de cálcio, aumentando a deposição de fibras colágenas e elastina e, assim, gerando um aumento do espessamento da derme ao longo dos meses (SANTOS, 2021).

Esse produto pode ser aplicado nas dobras nasolabiais, linhas de marionete, comissuras orais, pregas pré-maxilares, rugas do queixo, rugas faciais, além da região da mandíbula e malar para contorno facial (SANTOS, 2021).

Figura 13 - Áreas de aplicação do Radiesse



Fonte: BREUEL, 2021

Com isso, é possível perceber que a principal diferença entre esses três produtos utilizados para estimular a síntese de colágeno para tratar e prevenir o envelhecimento cutâneo é a sua composição e o seu tempo de meia vida. Porém, cada produto é mais indicado para pacientes específicos e deve ser levado em consideração o tipo de pele, as queixas apresentadas, a área de aplicação e o objetivo do tratamento (SANTOS, 2021).

4.6.2 Tecnologias capazes de estimular colágeno

Existem tecnologias, como o ultrassom microfocado, que possibilita a formação de micropontos de coagulação. Esses pontos possuem a função de estimular colágeno e queimar gordura, trabalhando no SMAS (Sistema Muscular Aponeurótico Superficial), procurando promover um *lifting* facial por impulsos em forma de energia, tratando e prevenindo a flacidez não só na pele, mas também no músculo (NERÍ, 2023).

Existem diferentes marcas desse ultrassom, sendo eles:

- Ulthera:

Uma das primeiras tecnologias de *lifting* não invasivo do mercado da estética, que foi desenvolvida com o objetivo de amenizar e prevenir a flacidez moderada na face, pescoço e área dos olhos. Esta opção consegue chegar até as camadas mais profundas da pele (NERÍ, 2023).

Figura 14 - Ulthera



Fonte: POMPERMAIER, 2018

- *Ultraformer.*

Surgiu no mercado da estética como uma alternativa mais moderna ao Ulthera, o Ultraformer III combina uma tecnologia macro e microfocada, não tratando apenas as áreas da face e pescoço, mas também as regiões corporais, promovendo o estímulo de colágeno, a diminuição de gordura e um efeito lifting (NERÍ, 2023).

Procurando inovação, surgiu então o Ultraformer MPT, que vem com uma nova tecnologia chamada “Micro-Pulsed Technology”, que permite ser atuado de diferentes modos e de forma mais rápida, sendo mais potente e atingindo camadas mais profundas da pele, como o SMAS (NERÍ, 2023).

Figura 15 – Ultraformer MPT



Fonte: MEDSYSTEMS, 2022

Figura 16 – Ultraformer III



Fonte: MEDSYSTEMS, 2022

4.6.3 Fios de Polidioxanona - PDO

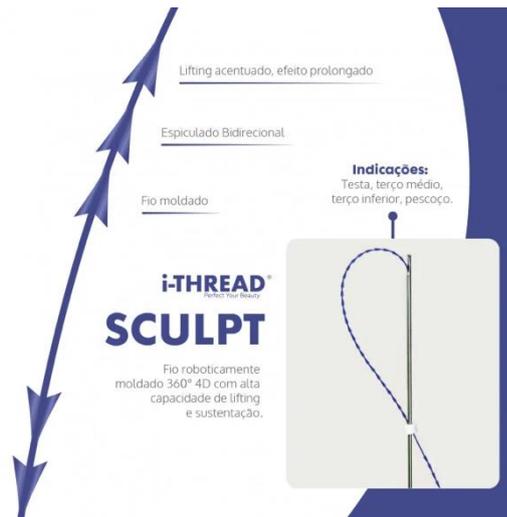
Os fios absorvíveis de Polidioxanona, também conhecidos como fios de PDO, são biocompatíveis com o organismo e podem ser encontrados em diferentes classificações, utilizados cada um para uma queixa do envelhecimento, sendo elas a revitalização, o rejuvenescimento e a melhora de sulcos e linhas de expressão (DIAS, 2022).

Esse procedimento é realizado a partir da inserção de fios absorvíveis que, ao serem colocados em locais específicos, geram uma resposta inflamatória local, assim formando uma deposição de fibras de colágeno ao redor dos fios, contribuindo para a espessura da derme e amenizando certas queixas, causando também um efeito lifting (DIAS, 2022).

O plano correto de aplicação dos fios de PDO somente para estimular o colágeno é na derme profunda, já os fios de tração que também reposicionam a estrutura facial são no tecido subcutâneo profundo. As regiões exatas de aplicação dependem do tipo de fio e podem incluir:

- Fio de PDO – *sculpt*: uma tecnologia avançada na qual se trata de um fio espiculado, as suas garras estão posicionadas em lados opostos, proporcionando um melhor efeito de tração para melhorar o terço inferior da face e oferecer um lifting acentuado;

Figura 17 - Fio de sustentação sculpt



Fonte: DERMASHOP, 2023

- Fio de PDO - *filler*: uma tecnologia avançada que envolve 10 fios lisos dentro da cânula aplicada, com o objetivo de promover intenso estímulo de colágeno e volumizar áreas com alguma depressão, como bigode chinês, marionete, olheiras e glabella;

Figura 18 - Fio de PDO filler.



Fonte: DERMASHOP, 2023

- Fio de PDO – liso: estimulam a síntese de colágeno a fim de reparar, firmar e melhorar a qualidade de pele, podendo ser aplicado nas olheiras, pescoço, papada e áreas com cicatrizes de acne;

- Fio de PDO – espiculado: pequenas garras que, além de estimular a produção de colágeno, também são capazes de provocar efeito lifting por meio da tração, combatendo a flacidez e amenizando a formação do bigode chinês e marionete;

Figura 19 - Fio de PDO espiculado



Fonte: MEDBEAUTY, 2021

- Fios de PDO – parafusos: possuem a função não só de estimular colágeno, mas também de preencher sulcos e rugas geradas pelo processo de envelhecimento (DIAS, 2022).

Figura 20 – Fio de PDO parafuso



Fonte: MEDBEAUTY, 2021

4.6.4 Microagulhamento

O microagulhamento é um procedimento realizado de forma não invasiva por microagulhas passadas pela pele, quebrando a barreira cutânea e causando uma inflamação local, ocasionando regeneração celular por meio do processo de cicatrização e estímulo de elastina e colágeno, amenizando sinais de envelhecimento (LIMA, 2013).

Essa inflamação local gerada é dividida em três fases, sendo elas:

- Fase 1 - Injúria:

Após o sangramento, ocorre a liberação de plaquetas e neutrófilos, responsáveis pela liberação de fatores de crescimento TGF- α e TGF- β , derivados das plaquetas, a proteína III ativadora do tecido conjuntivo e o fator de crescimento do tecido conjuntivo (LIMA, 2013).

- Fase 2 - Cicatrização:

Diminuição do número dos neutrófilos e presença de monócitos. Também acontece a angiogênese, epitelização e proliferação de fibroblastos, seguidas da produção de colágeno tipo III, elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Paralelamente, o fator de crescimento dos fibroblastos, o TGF- α e o TGF- β , são secretados pelos monócitos (LIMA, 2013).

- Fase 3 - Remodelação:

Fase principal de ação dos fibroblastos. O colágeno tipo III vai sendo gradualmente substituído pelo colágeno tipo I, que é mais duradouro (de 5 a 7 anos) (LIMA, 2013).

Existem diferentes tipos de equipamentos para esse procedimento, sendo essencial que sejam estéreis e tenham registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os tamanhos das agulhas presentes nos diferentes equipamentos vão diferenciar a injúria provocada, portanto é indispensável uma

avaliação individual do paciente, para identificar a necessidade da sua queixa, por exemplo:

- Para um clareamento leve, rugas finas e melhora da qualidade da pele: é realizado na epiderme, pela injúria leve, com agulha de 0,25 a 0,50 mm;
- Para rejuvenescimento, flacidez e manchas profundas: é realizado na camada papilar da derme, por meio da injúria moderada, com agulha de 1 a 1,5 mm;
- Para cicatrizes de acne e estrias: é realizado na derme reticular, para ocorrer uma remodelação das fibras e estímulo de fibroblastos; pela injúria profunda, com agulha de 2 a 2,5 mm (LIMA, 2013).

Figura 21 – Diferentes tipos de equipamento (Dermapen vs Dermaroller)



Fonte: RIBEIRO, 2023

Esse procedimento, além de estimular naturalmente a produção de colágeno, pode ser associado a um "*drug delivery*", sendo inserido ativos capazes de auxiliar no tratamento das queixas relatadas. Isso ocorre já que durante o procedimento são gerados microcanais formados pelas agulhas, que permitem a absorção facilitada dos ativos escolhidos dependendo das queixas apresentadas (FERREIRA, 2020).

Como qualquer procedimento, o microagulhamento também possui contraindicações, sendo elas:

- Herpes;
- Rosácea;
- Qualquer lesão inflamatória ou infecção;
- Acne ativa;

- Verrugas;
- Lesões cancerígenas;
- Doenças autoimunes que atinge a pele;
- Distúrbios de coagulação;
- Uso de anticoagulantes;
- Diabetes descontrolada;
- Hipertensão descontrolada (FERREIRA, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento, apesar de ser um processo natural, é uma preocupação crescente na sociedade à medida que as pessoas buscam manter uma pele jovem e saudável ao longo dos anos. Ainda mais quando ele pode ser antecipado por fatores internos e externos, principalmente quando há exposição à radiação ultravioleta sem proteção.

Quando há essa exposição, ocorrem mudanças epigenéticas em nosso organismo, que geram o envelhecimento precoce cutâneo, causando alterações estruturais em nossa face, proporcionando diversas queixas nos pacientes, como a flacidez e o aparecimento de manchas.

No decorrer desta pesquisa, foi explorado o intrigante campo da epigenética e sua interseção com a estética facial. Por meio desta investigação, foi destacado a importância da compreensão de como as modificações epigenéticas podem influenciar a resposta da pele ao envelhecimento precoce, abrindo portas para terapias inovadoras e estratégias preventivas, utilizando tratamentos estéticos específicos, mas sempre prezando pela individualidade e necessidade de cada paciente.

Dessa forma, esta pesquisa atingiu os objetivos esperados de realizar a análise e interpretação das informações acerca do envelhecimento cutâneo estimulado através da radiação ultravioleta, obtendo a compreensão das alterações epigenéticas ocasionadas principalmente nos genes KLF6 e HES1. O estudo sobre a epigenética e o envelhecimento cutâneo é uma ferramenta promissora para proporcionar uma visão mais profunda sobre como os sinais de envelhecimento são desencadeados e como os procedimentos estéticos, focados em bioestimular colágeno, são utilizados para amenizar, tratar e prevenir queixas causadas pelas tais alterações faciais.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTS, Bruce. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre ArtMed, 2017. ISBN 9788582714232.

ARAÚJO, Giovana Barbosa. et al. Envelhecimento cutâneo precoce e seus fatores desencadeantes em mulheres de 20 a 30 anos. **Semesp**. 2016. Trabalho apresentado no 16º Congresso Nacional de Iniciação Científica. Disponível em: <https://www.conic-semesp.org.br/anais/files/2016/trabalho-1000023551.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2023.

AURICCHIO, AM; MASSAROLLO M. Procedimentos estéticos: percepção do cliente quanto ao esclarecimento para a tomada de decisão. **Rev. esc. enferm. USP**. Mar. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/zLTHkCLPtHyBcd6xYt4PVnp/?lang=pt#>. Acesso em: 12 dez. 2022.

BARROS, Amanda Beatriz. **Quantificação de substâncias do fator de hidratação natural (NMF) do estrato córneo ex vivo em função do fototipo e idade**. Dissertação para a obtenção do título de mestre. São Paulo. 2022. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-27102022-170305/publico/Amanda_Beatriz_Barros_ME_Corrigida.pdf. Acesso em: 09 set. 2023.

BENTO, Bruna Silva. **Fotoenvelhecimento cutâneo: processo, produtos**. Tese de Doutorado. f.78 Instituto superior de ciências da saúde Egas moniz. 2015. Disponível em: [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10981/1/Bento%2c%20Bruna%20Silva.p](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10981/1/Bento%2c%20Bruna%20Silva.pdf)
[df](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10981/1/Bento%2c%20Bruna%20Silva.pdf). Acesso em: 17 jun. 2023.

BERTOLDI, Rafael. **Efeitos da radiação solar na pele e a incorporação de benzofenona-3 em lipossomas**. Trabalho de conclusão de curso. Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA. Assis. 2012. Disponível em:

<https://cepein.femanet.com.br/BDigital/arqTccs/0911290084.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2023.

BOLDO, Llorenç Solé. et al. "Single-cell transcriptomes of the human skin reveal age-related loss of fibroblast priming". **Communications biology**. vol. 3,1 188. 23 Apr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181753/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

CANCELA, Diana M. Gomes. O processo de envelhecimento. **Porto: Edições Lusíada**. 2007. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0097.pdf>. Acesso em: 19 out. 2022.

CHAINIAUX, Florence Debacq. et al. Repeated exposure of human skin fibroblasts to UVB at subcytotoxic level triggers premature senescence through the TGF- β 1 signaling pathway. **J Cell Sci**. 2005. Disponível em: <https://journals.biologists.com/jcs/article/118/4/743/28701/Repeated-exposure-of-human-skin-fibroblasts-to-UVB>. Acesso em: 05 set. 2023.

CUNHA, Ana Flávia. et al. Pele: Alterações Anatômicas e Fisiológicas do Nascimento à Maturidade. **Revista Saúde em Foco**. edição nº11, Minas Gerais, 2019. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERA%C3%87%C3%95ES-ANAT%C3%94MICAS-E-FISIOLOGICAS-DO-NASCIMENTO-%C3%80-MATURIDADE-1.pdf>. Acesso em: 05 fev. 2023.

DIAS, Andressa Bassani Macauba. et al. A utilização de fios de polidioxanona (PDO) para indução de colágeno: revisão de literatura. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano. 07, Ed. 05, Vol. 04, pp. 99-119. Maio de 2022. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/fios-de-polidioxanona>. Acesso em: 20 ago. 2023.

ESTEVEES, Maria Luiza D'Agostini Borges. Colágeno e o envelhecimento cutâneo. **BWS Journal**. 2022. Julho. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/download/161/177/1187> - . Acesso em: 20 abr. 2023.

FERREIRA, Adriana da Silva. Microagulhamento: uma revisão. **Rev. Bras. Cir. Plást.** 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/SzC89Jd9gHyT8WBPf5x9MrB/?lang=pt>. Acesso em: 07 ago. 2023.

FISCHER, GJ. et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. **Arch Dermatol.** nov. 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12437452/>. Acesso em: 11 dez. 2022.

FONSECA, Pedro Emilio Rodrigues. **Epigenética e sua relação com algumas doenças.** 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/17246/1/Epigenetica%20e%20sua%20rela%C3%A7%C3%A3o%20com%20algumas%20doen%C3%A7as..pdf>. Acesso em: 01 set. 2023.

FLOOD, KS. et al. Genetic basis for skin youthfulness. **Clin Dermatol.** aug. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345318/>. Acesso em: 06 set. 2022.

GHISSASSI, Fatiha El; et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. **Lancet Oncol.** 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19655431/>. Acesso em: 01 set. 2023.

GRONNIGER, E. et al. Aging and Chronic Sun Exposure Cause Distinct Epigenetic Changes in Human Skin. **PLOS Genetics.** May. 2010. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1000971>. Acesso em: 12 dez. 2022.

HUGHES, MW. et al. Disrupted ectodermal organ morphogenesis in mice with a conditional histone deacetylase 1, 2 deletion in the epidermis. **J Invest Dermatol.** Jan. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23792463/>. Acesso em: 13 dez. 2022.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2018.

KUMARI, Sulekha. Melanogenesis Inhibitors. **Acta Derm Venereol.** 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972222/>. Acesso em: 01 set. 2023.

LEBOEUF, M. Hdac1 and Hdac2 act redundantly to control p63 and p53 functions in epidermal progenitor cells. **Dev Cell.** dec. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21093383/>. Acesso em: 13 dez. 2022.

LESNIAK, W. Epigenetic Regulation of Epidermal Differentiation. **Epigenomes.** jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34968254/>. Acesso em: 06 set. 2022.

MAIA, Maria de Mascena Diniz; SILVA, Isaura Isabelle Fonseca Gomes da. **Conceitos básicos de epigenética para universitários.** 1 ed. Recife: EDUFRPE, 2020. 87 p. Disponível em: <https://www.dropbox.com/s/kj0n1o0qrszx6wu/ConceitosBasicosdeEpigeneticaparUniversitarios.pdf?di-O>. Acesso em: 12 dez. 2022.

MARTENDAL, Eduarda. **Efeitos cutâneos da radiação ultravioleta e a importância do filtro solar.** Palhoça/SC. 2018. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/7941/1/artigo%20finalizado%202018%20-%20j%20c3%20balia%20e%20Eduarda%202018%20-%20corre%20a7%20a3o%20final.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2023.

MENEGOCCHI, Isadora Parente Barbosa. **Comparação entre tratamentos estéticos contra o envelhecimento em mulheres no período da perimenopausa.** Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo. São Paulo. 2022. Disponível em: <https://pergamum.saocamilo-sp.br/pergamumweb/vinculos/00000b/00000b64.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2023.

MONTAGNER, Suelen. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **An. Bras. Dermatol.** Jul. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/NyVcHQRMsnYx6v5TDTbJmGz/?lang=pt>. Acesso em: 11 mai. 2023.

MORAIS, Yara Sabrina Ferreira. **O envelhecimento precoce relacionado a alta exposição à radiação solar: o olhar da fisioterapia em dermatofuncional.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) – UniAGES. Paripiranga. 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/17866/1/MONOGRAFIA%20-%20YARA%20SABRINA%20FERREIRA%20DE%20MORAIS%20-%20UNIAGES%20%281%29.pdf>. Acesso em: 11 mai. 2023.

NÉRI, Júlia dos Santos Vianna. Aplicação do ultrassom microfocado no rejuvenescimento facial: uma revisão da literatura. **Rev. Fluminense de Odontologia.** 2023. Niterói (RJ). Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1411348/13.pdf>. Acesso em: 18 jun. 2023.

ORIÁ, Reinaldo B. et al. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **An bras Dermatol.** Rio de Janeiro. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/M35YXMfr8MXyQgr36h4NMP/?format=pdf>. Acesso em: 21 mai. 2023.

PAULIN, João V. **Melanina: um pigmento natural multifuncional**. Departamento de Física, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Bauru - SP. Disponível em: <https://arxiv.org/pdf/2107.12481.pdf>. Acesso em: 01 set. 2023.

PEREIRA, Antônio Francisco Machado. **Efeitos da radiação solar no envelhecimento da pele humana avaliados pela espectroscopia raman**. São Paulo. 2019. Tese (Doutorado em Engenharia Biomédica) - Universidade Brasil. Disponível em: <https://universidadebrasil.edu.br/portal/biblioteca/uploads/20200316195713.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2023.

PORTO, Jarbas Anacleto. Senescência cutânea. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Volume 65 Número 3. 1990. Rio de Janeiro. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/767/Senescencia-cutanea>. Acesso em: 17 jun. 2023.

RAVAGNANI, Felipe Gustavo; et al. A single, low UVA exposure induces DNA damage signaling response. **iScience**. April. 2022. Disponível em: [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(22\)00363-7#articleInformation](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)00363-7#articleInformation). Acesso em: 01 set. 2023.

RODRÍGUEZ, Maria Isabela Ávila. et al. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. **J Cosmet Dermatol**. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29144022/>. Acesso em: 12 jul. 2023.

RUIVO, Adriana Pessoa. **Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação**. Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2014. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG_21481.pdf. Acesso em: 11 mai. 2023.

SANTOS, Paula Siqueira Piloto. **Bioestimuladores de colágeno na harmonização facial: Ellansé, Sculptra, Radiesse.** Santos/SP. 2021. Disponível em: <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/files/original/f9c624d1a2757639c0e1f81bc8b3405b.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SANTOS, Flávia Heloísa. Envelhecimento: um processo multifatorial. **Psicol. Estud.** Mar. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pe/a/FmvzytBwzYqPBv6x6sMzXFq/>. Acesso em 05 mar. 2023.

SCHALKA, Sérgio et al. Brazilian consensus on photoprotection. **Anais brasileiros de dermatologia.** vol. 89,6 Suppl 1 (2014). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365470/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

SENHORELLO, Igor Luiz Salardani. et al. Histone epigenetic modifications and their relationship with cancer: a comparative medicine view. **Ciência Rural.** v.53, n.11, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/KPh7MwLHBxGZHsfFCFMF8b/?lang=en>. Acesso em: 01 set. 2023.

SETLOW, RB. et al. Evidence that ultraviolet-induced thymine dimers in DNA cause biological damage. **Proc Natl Acad Sci USA.** 1962. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13910967/>. Acesso em: 01 set. 2023.

SLOMINSKI, Andrzej T. et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. **Cell Mol Life Sci.** 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693733/>. Acesso em: 01 set. 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Envelhecimento.** Rio de Janeiro. 2021. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/doencas/envelhecimento/>. Acesso em: 12 dez. 2022.

SOUZA, Sabrina. **Estética facial e avaliação facial**. Indaial: UNIASSELVI, 2015. 231 p.: il. ISBN 978-85-7830-928-2. Disponível em: <https://www.uniasselvi.com.br/extranet/layout/request/trilha/materiais/livro/livro.php?codigo=21654>. Acesso em: 18 jun. 2023.

STEINER, Denise. **Envelhecimento cutâneo**. Rio de Janeiro AC Farmacêutica 2014 1 recurso online ISBN 978-85-8114-285-2.

SUZUKI, Sanae. et al. Comparação do fototipo entre caucasianos e orientais. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. vol. 3, núm. 3, 2011, pp. 193-196 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265522087005.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2023.

VALERIO, Helen Paula. et al. A single dose of Ultraviolet-A induces proteome remodeling and senescence in primary human keratinocytes. **Scientific Reports**. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-02658-5#Abs1>. Acesso em: 01 set. 2023.

VILHENA, M. Mapeamento genético da pele: Dermagenética. **Revista Biotec Dermocosméticos**. São Paulo, ano 05, n.14, p. 19, 2013.

VILHENA, M. Os genes a favor da saúde da pele. **Revista Biotec Dermocosméticos**. São Paulo, ano 05, n.15, p. 18-19, 2013.

WATSON, James D.; BAKER, Tania A.; BELL, Stephen P. **Biologia molecular do gene**. Porto Alegre: Artmed, 2015. ISBN 978-858271-208-5.

XIE, Hong-Fu et al. miR-377 induces senescence in human skin fibroblasts by targeting DNA methyltransferase 1. **Cell death & disease**. vol. 8,3 e2663. 9 Mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386568/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

ZHOU, Shihang. et al. Epigenetic regulation of melanogenesis. **Ageing Res Rev.** 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33984527/>. Acesso em: 17 ago. 2023.

ZOU, Zhiran et al. A Single-Cell Transcriptomic Atlas of Human Skin Aging, **Developmental Cell.** Volume 56, Issue 3, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1534580720308777>. Acesso em: 19 jun. 2023.