

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Mariana Parralo Dias**

**O USO DO FILTRO SOLAR E VITAMINA C CONTRA O  
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO OCACIONADO  
PELO ESTRESSE OXIDATIVO**

**São Paulo**

**2019**

**Mariana Parralo Dias – RA: 003179**

O USO DO FILTRO SOLAR E VITAMINA C CONTRA O  
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO OCASIONADO PELO ESTRESSE  
OXIDATIVO

**O USO DO FILTRO SOLAR E VITAMINA C CONTRA O  
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO OCASIONADO  
PELO ESTRESSE OXIDATIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. Renato Borges Tesser, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**

**2019**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Dias, Mariana Parralo

O uso do filtro solar e vitamina C contra o envelhecimento cutâneo ocasionado pelo estresse oxidativo / Mariana Parralo Dias. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.  
54 p.

Orientação de Renato Borges Tesser.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

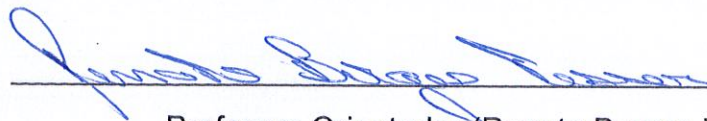
1. Ácido ascórbico 2. Envelhecimento da pele 3. Pele 4. Protetores solares 5. Radicais Livres I. Tesser, Renato Borges II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.5

Mariana Parralo Dias

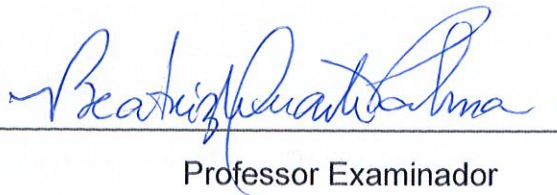
O USO DO FILTRO SOLAR E VITAMINA C CONTRA O  
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO OCASIONADO PELO ESTRESSE  
OXIDATIVO

São Paulo, 21 de maio de 2019



---

Professor Orientador (Renato Borges Tesser)



---

Professor Examinador

Dedico esse trabalho aos meus pais, Marcelo e Alessandra, e à minha irmã Marina, por incentivarem a realizar meus sonhos e acreditarem em mim.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus e todos aqueles que me protegem.

Aos meus pais, por todo apoio, amor, segurança e tudo que fazem. E, à minha irmã, obrigada por ser minha melhor amiga, me oferecer os melhores conselhos e saber me ouvir quando preciso. Eu amo vocês.

À todos meus familiares, por serem tão presentes na minha vida, e me passar tanta força.

Ao meu namorado Murilo por todos esses anos de companheirismo, e me encorajar a realizar meus sonhos.

À todos meus amigos de sala, mas em especial as minhas melhores amigas Carolina Oliveira, Julia Mattos, Letícia Oliveira e Maria Luiza. Foi muito importante tê-las nessa fase, vocês estão no meu coração.

Aos meus amigos infância Luisa, Luis, Marina, Renata, Jessica e Raissa, por nossa amizade maravilhosa e serem fundamentais na minha vida.

Aos meus professores, por todo conhecimento e paixão que transmitiram sem vocês nada disso seria possível, muito obrigada por tudo. Em especial ao Professor Renato Tesser pela paciência, atenção e apoio.

Ao Centro Universitário São Camilo e por todos funcionários que trabalham na instituição, por proporcionar um lugar tão maravilhoso, que tive a oportunidade de estudar e descobrir que fiz a escolha certa.

1998, Maria Helena. O uso do tempo e a vivência da velhice. In: *Revista de Geriatria e Gerontologia*, vol. 13, nº 1, p. 1-10. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1998.

Velhice é um processo contínuo e não se limita ao fim da vida. É uma etapa da existência humana que se caracteriza por mudanças físicas, psicológicas e sociais. A velhice é uma condição que envolve a perda de capacidades físicas e cognitivas, a diminuição da produtividade e a redução da participação social. No entanto, a velhice também é uma etapa de sabedoria, experiência e realização pessoal. É importante reconhecer a velhice como uma fase da vida e não apenas como um estado de deficiência. A sociedade deve proporcionar condições para que os idosos possam viver com dignidade e qualidade de vida. Isso inclui acesso a serviços de saúde, educação, lazer e participação social. A velhice é uma etapa da vida que merece respeito e valorização.

Peterson, Charles. *Age and Aging*. New York: Basic Books, 1981.

*"Viver é envelhecer, nada mais."*

Simone de Beauvoir.

## RESUMO

DIAS, Mariana Parralo. **O uso do filtro solar e vitamina C contra o envelhecimento cutâneo ocasionado pelo estresse oxidativo**. 2019. 54f. Dissertação (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Sabe-se que envelhecer é algo inevitável, e que irá ocorrer em todos os tecidos, inclusive o cutâneo. A pele é uma grande estrutura visível que reveste e protege todo corpo. O envelhecimento naturalmente trará alterações em seu metabolismo que causam impactos em sua composição histológica, provocando mudanças externas visíveis. Tais mudanças podem ser maiores quando ocasionadas pelo fotoenvelhecimento, já que este gera o estresse oxidativo no organismo. A busca por uma aparência rejuvenescida é cada vez mais presente no dia a dia da vida de homens e mulheres, além disso, o Brasil é um país tropical com média de 40% de dias ensolarados e o câncer de pele não melanoma é o mais frequente no país, então é de suma importância à utilização de substância que irão promover proteção contra a radiação UVA e UVB. Em razão disso, as pesquisas sobre este assunto estão sendo avançadas, e é possível ver a eficácia do filtro solar e da vitamina C como prevenção para a pele exposta a radiação solar, e que a associação entre estes componentes são ainda melhores para obter a proteção necessária contra a formação de espécies reativas de oxigênio, e ainda amenizar a fisionomia envelhecida do tecido cutâneo.

**Palavras-chave:** Ácido ascórbico. Envelhecimento da pele. Pele. Protetores solares. Radicais Livres.

## ABSTRACT

DIAS, Mariana Parralo. **The use of sunscreen and vitamin C against skin aging caused by oxidative stress.** 2019. 54f. Completion of coursework (Graduation in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Based on a narrative review, it is known that aging is inevitable, and will occur in all tissues, including the cutaneous. The skin is a large visible structure that covers and protects the whole body. Aging will naturally bring changes in your metabolism that impact on your histological composition, causing visible external changes. Such changes may be greater when caused by photoaging, since it generates oxidative stress in the body. The search for a rejuvenated appearance is increasingly present in the daily life of men and women; in addition, Brazil is a tropical country with an average of 40% sunny days, so it is of utmost importance to use a substance that will promote protection against UVA and UVB radiation. Because of this, research on this subject is being advanced, and it is possible to see the effectiveness of sunscreen and vitamin C as a prevention for skin exposed to solar radiation, and that the association between these components is even better for protection necessary against the formation of reactive oxygen species, and also to attenuate the aged physiognomy of the cutaneous tissue.

**Keywords:** Ascorbic acid. Aging of the skin. Skin. Solar protectors. Free radicals.

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Fotomicrografia do tecido epidérmico e suas camadas.....	15
<b>Figura 2</b> - Fotomicrografia de um corte histológico destacando as camadas da derme.....	19
<b>Figura 3</b> - Fotomicrografia da derme humana.....	20
<b>Figura 4</b> - Representação da síntese de colágeno, destacando as etapas.....	23
<b>Figura 5</b> - Fotomicrografia de um corte histológico destacando a derme.....	24
<b>Figura 6</b> - Representação do movimento das fibras elásticas.....	25
<b>Figura 7</b> - Ilustração de proteoglicanos.....	26
<b>Figura 8</b> - Representação de diferentes comprimentos de onda (nm) e a penetração deste em diferentes regiões da pele.....	29
<b>Figura 9</b> - Ilustração da formação de EROs na matriz mitocondrial.....	35
<b>Figura 10</b> - Representação da formulação de duas moléculas de água e energia e dos radicais livres.....	35
<b>Figura 11</b> - O aumento das metaloproteinases MMP-1, MMP-3 e MMP-9 em proporção as horas expostas à radiação ultravioleta.....	39
<b>Figura 12</b> - Fotomicrografia histológica da pele humana (epiderme e derme).....	41
<b>Figura 13</b> - Diferença entre o envelhecimento cronológico (A) e o fotoenvelhecimento (B).....	42

## Lista de siglas e símbolos

AP-1	Proteína 1
O <sub>2</sub>	Oxigênio
ATP	Adenosina trifosfato
OH <sup>-</sup>	Hidroxila
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
PG	Protoglicano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GAG	Glicosaminoglicano
SOD	Superóxido dismutase
HE	Hematoxilina e Eosina
TGF- $\beta$	Fator de crescimento transformante $\beta$
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
IL-6	Interleucina 6
UV	ultravioleta
MEC	Matriz Extracelular
MMP	Metaloproteinases
MMP1	Colagenase 1
MMP2	Gelatinase A
MMP3	Estromelisina 1
MMP9	Gelatinase B
nm	Nanômetro

NAD <sup>+</sup>	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Oxidada
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reduzida
O <sub>2</sub>	Oxigênio
OH	Hidroxila
PG	Proteoglicano
Smad	Proteínas transdutores de sinal
SOD	Superóxido desmutase
TGF-β	Fator de crescimento transformante beta
TIMP	Inibidores teciduais das metaloproteinases
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	14
2.1 A pele .....	14
2.2 Epiderme da Pele Fina .....	15
2.2.1 Junção Dermoepidérmica .....	18
2.2.2 Derme .....	18
2.2.3 Matriz Extracelular da Derme .....	21
2.2.4 Colágeno.....	21
2.2.5 Fibras elásticas .....	24
2.2.6 Glicosaminoglicanas .....	25
2.2.7 Proteoglicanos .....	26
2.2.8 Glicoproteínas .....	26
2.2.9 Hipoderme .....	27
2.3 Envelhecimento Cutâneo.....	27
2.3.1 Envelhecimento Intrínseco .....	28
2.3.2 Envelhecimento Extrínseco .....	28
2.4 Ação Preventiva .....	30
2.4.1 Antioxidante .....	30
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	32
3.1 Objetivo geral .....	32
3.2 Objetivos específicos .....	32
<b>4 MÉTODOS</b> .....	33
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	34
5.1 Envelhecimento pelo estresse oxidativo .....	34
5.2 Prevenção.....	43
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	45
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	46

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

Sendo 15% do peso corporal, a pele, é o maior órgão do corpo humano. Tem o objetivo básico de manter o constante equilíbrio do meio interno, protegendo e interagindo com o meio externo, e assim como os demais órgãos do corpo humano sofre alterações que caracterizam o envelhecimento cutâneo (BARBA; RIBEIRO, 2009).

A constituição do tecido cutâneo é dada por duas camadas, epiderme e a derme, por conta da proximidade e aos comportamentos do tecido subcutâneo, alguns autores como Mendonça e Rodrigues (2011) consideram a hipoderme como uma terceira camada. A epiderme é composta principalmente (95%) por células chamadas queratinócitos, células que sintetizam queratina. Os outros 5% são compostos por melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Na histologia da epiderme de pele fina os queratinócitos formam quatro camadas respectivamente: basal, espinhosa, granular e córnea (BARCAUI et al., 2015).

O tecido epitelial não possui vasos sanguíneos, com tudo sua nutrição é proveniente da derme que está logo abaixo da epiderme. A derme é um tecido conjuntivo, constituído por células conhecidas como fibroblastos que dão origem a fibras colágenas, elásticas e componentes da substância fundamental amorfa que irão promover sustentação, elasticidade e resiliência (BARBOSA, 2011).

Diariamente a pele está sujeita a agressões que prejudicam sua função, estrutura e a beleza, ocasionando o envelhecimento da pele. O envelhecimento pode ocorrer por fatores intrínsecos (cronológico) ou extrínsecos (ambientais) (SANTOS, 2011).

O envelhecimento cronológico da pele, resumidamente é devido a um encurtamento natural e progressivo dos telômeros dos fibroblastos dérmicos, além disso, mudanças no metabolismo celular são também um importante mecanismo de

envelhecimento intrínseco celular da pele. O envelhecimento extrínseco é ocasionado por fatores externos, como: tabagismo, má nutrição e principalmente exposição solar, conhecida por fotoenvelhecimento que provoca o envelhecimento prematuro cutâneo (BAUMANN, 2007).

Histologicamente, a pele apresenta atrofia epidérmica e dérmica, achatamento das cristas epidérmicas, diminuição dos fibroblastos, e conseqüentemente, perda dos componentes da matriz extracelular. Visivelmente, a pele demonstra desidratação, perda de textura e elasticidade, diminuição da espessura, aparecimento de manchas e aparecimento de rugas (BAUMANN, 2007; SANTOS, 2011).

No século XXI, tivemos grandes avanços em pesquisas que nos mostraram melhor o que acontece com a célula e a matriz extracelular quando sofre o envelhecimento intrínseco e extrínseco. Assim, foi possível descobrir substâncias preventivas para postergar e minimizar efeitos desse processo, como o filtro solar e a vitamina C (MCCULLOUGH, 2006).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 A pele

A pele é um órgão continuamente autorrenovável que recobre a superfície do corpo e que protege do meio externo, onde se conecta de forma dinâmica. Isso porque tem funções como: barreira imunológica, produção de melanina, síntese de vitamina D, sensações, regulação térmica, proteção contra traumatismos e composição estética (BARONI et al., 2012).

Com o avanço da idade, a pele passa por mudanças que progressivamente se tornam alterações mais visíveis. Classificada como o maior órgão do corpo, a pele é responsável por exercer diversas funções, e é considerada como a primeira proteção do organismo contra agressões externas (SOARES et al., 2012).

A pele um órgão complexo composto por diversos tecidos, tipos celulares e estruturas especializadas. É formada por tecidos de origem ectodérmica e mesodérmica que se arranjam em três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme (MENDONÇA; RODRIGUES, 2011; SUCHARD; FELDMANN; COSTA, 2007).

A epiderme é um epitélio de revestimento e encontra-se firmemente acoplada a derme, um tecido conjuntivo do qual recebe suporte. Devido à proximidade e aos comportamentos reacionais do tecido subcutâneo, alguns autores acreditam que a hipoderme, um tecido conjuntivo frouxo, seja a terceira camada da pele (BARBOSA, 2011; BARCAUI, et al., 2015).

A espessura da pele se difere em pele fina ou delgada e pele grossa ou espessa. O tecido epidérmico da pele espessa tem a presença das cinco camadas da epiderme, ou seja, contém a camada lúcida. A pele grossa é encontrada nas plantas dos pés, palmas das mãos e cotovelos, estes não possuem anexos cutâneos como folículo piloso, músculos eretores dos pêlos, nem glândulas sebáceas, mas possuindo glândulas sudoríparas. As outras regiões do corpo são revestidas por pele fina,

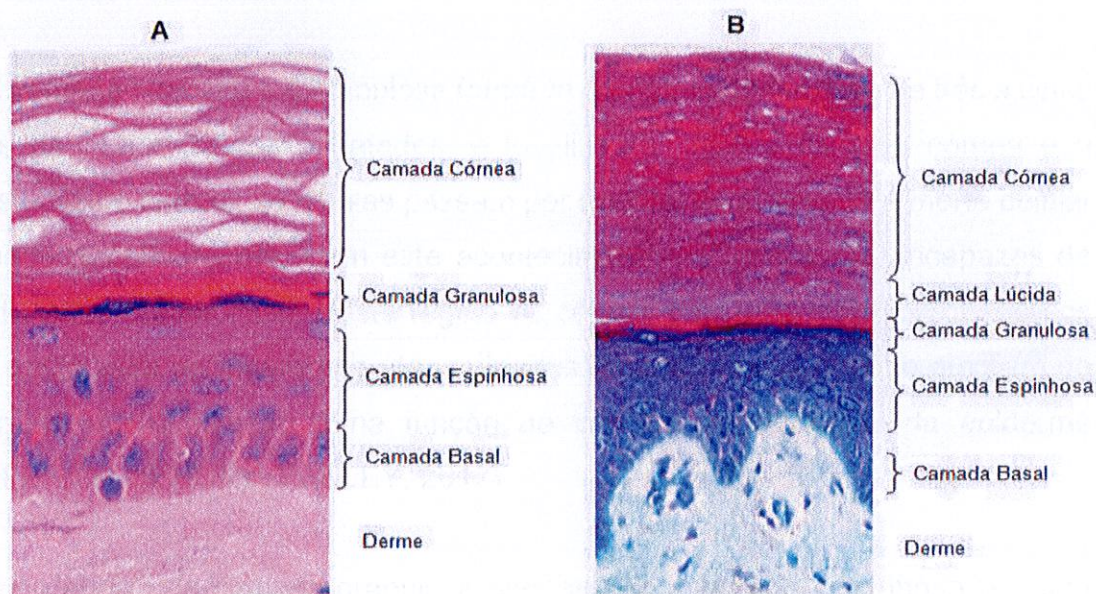
contendo as quatro camadas, músculos eretores de pêlo, glândulas sebáceas, folículos pilosos e sudoríparas. A diferença entre estas epidermes é demonstrada na Figura 1 (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

## 2.2 Epiderme da Pele Fina

Conhecida histologicamente por tecido epitelial pavimentoso (ou escamoso) estratificado queratinizado, a epiderme é constituída por camadas de células diferenciadas por sua profundidade e grau de maturação, sendo que as mais superficiais são células justapostas e com queratina em sua superfície. As células nessa camada são denominadas como queratinócitos (PINTO, 2014).

As camadas estão organizadas superficialmente (camada córnea) até mais profundas (camada basal). As células sofrem mitose na camada basal e vão amadurecendo e atravessando para as camadas mais superficiais, onde progressivamente são eliminadas e substituídas por outras (BARBOSA, 2011).

**Figura 1 – Fotomicrografia do tecido epidérmico e suas camadas.** Evidenciando a diferença entre pele fina, que contém 4 camadas (A) e pele grossa com 5 camadas e presença de papilas dérmicas (B). Aumento 400x, sendo A em coloração HE e B coloração tricrômio.



Fonte: Modificado de (BRINGEL, 2011)

Os queratinócitos são sintetizados na camada basal (ou germinativa) e vão amadurecendo em direção à superfície onde sofrem processo de queratinização, que forma a camada córnea. A queratina é uma proteína responsável pela impermeabilização da pele e está localizada nesta camada superficial. Essa maturação dos queratinócitos compõe quatro camadas respectivamente: basal, espinhosa, granulosa, e córnea (PINTO, 2014).

A camada córnea (*stratum corneum*), é formada por aproximadamente 25 camadas de células mortas e é a camada mais externa da epiderme. As células desta região são constituídas em sua maioria por queratina, uma proteína que proporciona impermeabilidade, elasticidade e resistência. São células anucleadas, achatadas e unidas por corneodesmossomas, que se desprendem facilmente da camada epidérmica por não apresentarem junção intercelular. Estão em constante descamação, ocorrendo uma renovação celular a cada 27 dias aproximadamente (BRINGEL, 2011).

Este extrato tem função de ser uma importante barreira contra microrganismos e substâncias químicas e participa da regulação da perda de água do organismo para atmosfera. O extrato córneo possui uma quantidade de água muito menor, cerca de 7 a 15 % sendo compensada pela quantidade de queratina (RUIVO, 2014).

A camada seguinte é a granulosa (*stratum granulosum*) formada de três a cinco camadas de queratinócitos achatados, e localiza-se entre a camada córnea e a espinhosa. Neste estrato, as células passam por apoptose, ou seja uma morte celular programada geneticamente. Com este acontecimento as células são incapazes de realizar funções metabólicas. Nesta região as células possuem grânulos basofílicos densos, destituídos de membrana, denominados de querato-hialina, que auxiliam no processo de queratinização e na função de barreira impermeável da epiderme (MCLAFFERTY; HENDRY; FARLEY, 2012).

Logo abaixo da camada granulosa encontra-se a camada espinhosa (*stratum spinosum*), os queratinócitos aqui são unidos por desmossomos, tonofilamentos e junções intercelulares que irão conferir resistência à estrutura. Os tonofilamentos são

prolongamentos de citoqueratina que se projetam de uma maneira que se assemelha com espinhos quando vista em microscopia óptica, por essa razão o nome de camada espinhosa (ASSIS et al., 2018; BARBOSA, 2011; TANIGUCHI et al., 2010).

A camada basal (*stratum basale*) é a camada mais profunda do tecido, e mais próxima da derme, e contém principalmente queratinócitos e células tronco epidermais. As células estão dispostas lado a lado e sem espaço, formando uma fileira única de queratinócitos colunares. Os elementos intracelulares transitam por meio de junções comunicantes conhecidas por gap junctions (MUNDE et al., 2013; YOSHITO, 2011).

O estrato basal é a única camada da epiderme em que os queratinócitos são capazes de realizar mitose e gerar duas células filhas, onde uma irá permanecer na camada basal promovendo sustentação à epiderme, e a outra migra para as outras camadas até o estrato córneo, ocasionando a proliferação celular e a regeneração do tecido (ASSIS et al, 2018; MCLAFFERTY; HENDRY; FARLEY, 2012).

Além dos queratinócitos que ocupam 95% da composição, há outras células como: células de Langerhans, Melanócitos, e células de Merkel, que constituem os 5% restantes deste tecido (YOSHITO, 2011).

As células de Langerhans pertencem à família das células dendríticas, que são apresentadoras de antígeno, portanto é sua função identificar, processar e apresentar os antígenos formados. Estão localizados principalmente na epiderme, mais especificamente na camada basal e camada espinhosa (SANTOS, 2017).

Os melanócitos se encontram na camada basal da epiderme e sua proporção é de um melanócito para 10 queratinócitos. São células que possuem a capacidade de produzir melanina (melanosomas). A comunicação entre os processos dendríticos de melanócitos e queratinócitos é fundamental para a transferência de melanina para os queratinócitos, o que irá determinar a cor da pele. A melanina está envolvida na fotoproteção, visto que irá filtrar a radiação solar que afeta o DNA. Há em média 1200

melanócitos por mm<sup>2</sup> na pele independentemente da raça humana (CICHOREK et al., 2013; SANTOS; SANTIS, 2016; YAMAGUCHI; HEARING, 2014).

As células de Merkel são feitas de grânulos de núcleo denso que possuem neuropeptídeos, filamentos intermediários (citoqueratinas) e desmossomos que conferem aspectos espinhoso na membrana plasmática. Foi aceito por muito tempo que a função das células de Merkel que entram em contato com terminais nervosos exerciam o papel de mecanorreceptores, porém esta função ainda não está claramente elucidada. Já as células que não entram em contato com os terminais nervosos têm uma atuação endócrina, já que secretam uma variedade de pequenas hormonas amins ou polipeptídicas (LUCARZ; BRAND, 2007; MUNDE et al., 2013).

### **2.2.1 Junção Dermoepidérmica**

A junção dermoepidérmica é uma área em que a epiderme a derme se encontram conectadas. Neste lugar a epiderme projeta-se formando as cristas epidérmicas. Isso facilitará a nutrição das células da epiderme por meio dos vasos sanguíneos da derme, já que as cristas epidérmicas proporcionam um aumento na superfície de contato entre as duas camadas de tecido (PINTO, 2014).

Na junção dermoepidérmica se encontra uma estrutura nomeada de membrana basal formada por lâmina basal mais lâmina reticular, e constituída por colágeno tipo IV, as glicoproteínas laminina e entactina e proteoglicanas. A membrana basal se fixa ao tecido conjuntivo por meio de fibrilas de ancoragem composta pelo colágeno tipo VII. A membrana basal é apenas visível por meio do microscópio eletrônico (BRINGEL, 2011).

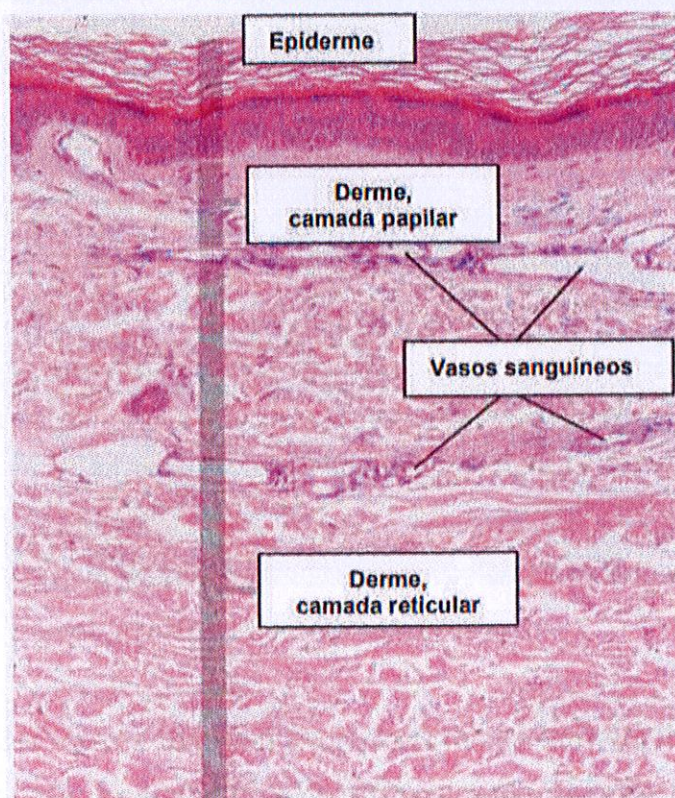
### **2.2.2 Derme**

A derme é constituída em sua maioria por fibras: as colágenas e as elásticas, além de componentes fibrosos como a substância fundamental amorfa extracelular que são os glicosaminoglicanos, por exemplo, ácido hialurônico, proteoglicanos e

glicoproteínas. É uma camada de tecido conjuntivo, que se encontra após a epiderme e antes da hipoderme (BROWN; KRISHNAMURTHY, 2018).

A derme contém duas regiões: a externa, que fica em contato com as cristas epidérmicas, conhecida como "derme papilar" formada de tecido conjuntivo frouxo e altamente vascular e é separada da epiderme pela lâmina basal, muito mais celular, formada por feixes delicados de fibras colágenas, principalmente do tipo III, e elásticas, dispostas em uma rede frouxa, circundada por abundante gel de mucopolissacarídeos. E a mais profunda, denominada "derme reticular" formada de tecido conjuntivo denso não modelado, e é assim definida pois os feixes de fibras colágenas que a compõem entrelaçam-se em um arranjo parecido com uma rede. É constituída de fibras colágenas (principalmente do tipo I) entrelaçadas, e de fibras elásticas que estão dispostas paralelamente à superfície da derme papilar, apresentado na Figura 2 (PROST-SQUARCIONI, 2006; TIMÓTEO, 2014).

**Figura 2 - Fotomicrografia de um corte histológico destacando as camadas da derme humana.** Distinguindo a derme papilar, com maior quantidade de células e fibras colágenas, da derme reticular com menos células e fibras colágenas dispostas em vários sentidos. Pequeno aumento em coloração HE.



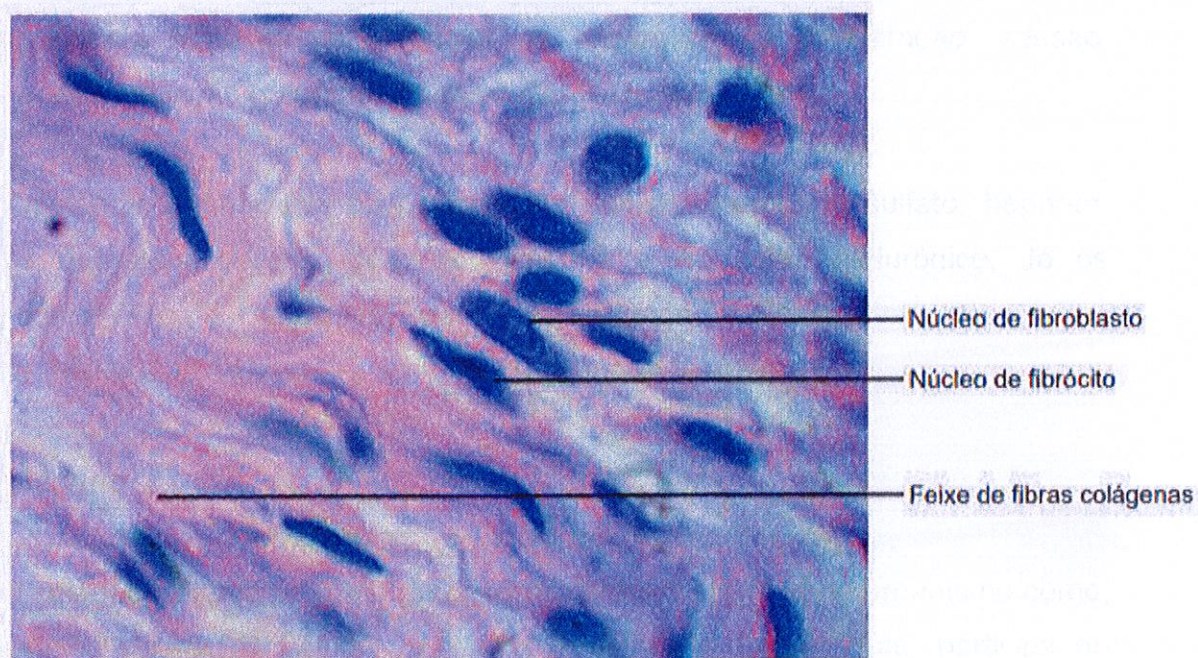
Fonte: (BRINGEL, 2011)

Na derme encontram-se terminações nervosas, folículos pilosos, glândulas e vasos sanguíneos. As células predominantes nesse tecido são os fibroblastos, mas há muitos outros tipos celulares como: mastócitos, macrófagos, células de Schwann e células tronco (BROWN; KRISHNAMURTHY, 2018).

### 3.2.3 Matriz Extracelular da Derme

Os fibroblastos são células responsáveis por sintetizar e secretar diversas moléculas da composição da matriz extracelular (MEC) da derme, como colágeno, reticulina, elastina, glicosaminoglicanos, e glicoproteínas adesivas, estes irão conferir sustentação estrutural ao tecido. O principal componente da matriz extracelular, com 70% à 80% de “concentração”, é o colágeno que proporciona resistência, de 1% à 3% é a elastina que oferece elasticidade, e o restante é substância fundamental amorfa (glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas) que ficam em volta dessas fibras (Figura 3) (JACOB, 2011; TIMÓTEO, 2014).

**Figura 3 – Fotomicrografia da derme humana.** Evidenciando feixe de fibras colágenas, o núcleo do fibroblasto e a célula mais encontrada na derme, o fibroblasto. Em grande aumento na coloração HE.



Fonte: (ANDRADE; FERRARI, 2014)

Na derme humana a predominância de colágeno do tipo I e III são as mais abundantes, mas há outros colágenos menores presentes em pequenas quantidades

e que são muito importantes para estabilidade da pele, como por exemplo, o colágeno do tipo VII, que é o principal elemento das fibrilas de ancoragem, e que interage com o colágeno tipo I (OLIVEIRA et al., 2017).

### **2.2.3 Matriz Extracelular da Derme**

A matriz extracelular é uma estrutura que possui muitas proteínas e polissacarídeos que são produzidos e secretados pelos fibroblastos para o preenchimento do espaço extracelular. Apresenta um dever importante na regulação do crescimento e na diferenciação celular, possuindo nessa interação, moléculas como proteoglicanos, glicosaminoglicanos que provocam eventos de sinalização celular (SOUZA; PINHAL, 2011).

A MEC refere-se a um ambiente dinâmico composto por componentes fibrilares (colágeno e elastina) e um gel viscoso de macromoléculas muito hidratadas. Esses componentes fibrilares vão conferir rigidez e flexibilidade ao tecido, onde as proteoglicanas (PGs) e glicosaminoglicanas (GAGs) da MEC atuam juntamente com os componentes fibrilares para regular os processos de proliferação, adesão, migração, diferenciação e apoptose celular (MARINI et al., 2014).

Os GAGs conhecidos são: condroitim sulfato, dermatam sulfato, heparam sulfato e queratam sulfato, além da heparina e do ácido hialurônico. Já os proteoglicanos são: fibromodulina, decorina, receptor de transferrina entre outros (SOUZA; PINHAL, 2011).

### **2.2.4 Colágeno**

O colágeno é uma proteína que exerce diversas funções no organismo como, por exemplo: manter as células dos tecidos unidas e fortalecê-las, participa do processo de cicatrização, conserva a integridade da pele fina quando em quantidade adequada e com o tipo de colágeno apropriado, entre outros. Essa proteína é abundante e representa 25% do volume proteico corporal (GONÇALVES et al., 2015).

A partir dos 30 anos há uma queda da quantidade de colágeno no organismo, em torno de 1% ao ano, e isso é uma das causas mais relevantes do envelhecimento cutâneo (GONÇALVES et al., 2015).

Os fibroblastos são células fusiformes e estreladas muito importantes para o organismo, já que é a responsável pela síntese de colágeno e de alguns componentes da matriz extracelular (MEC) (MELO; LUBI, 2015).

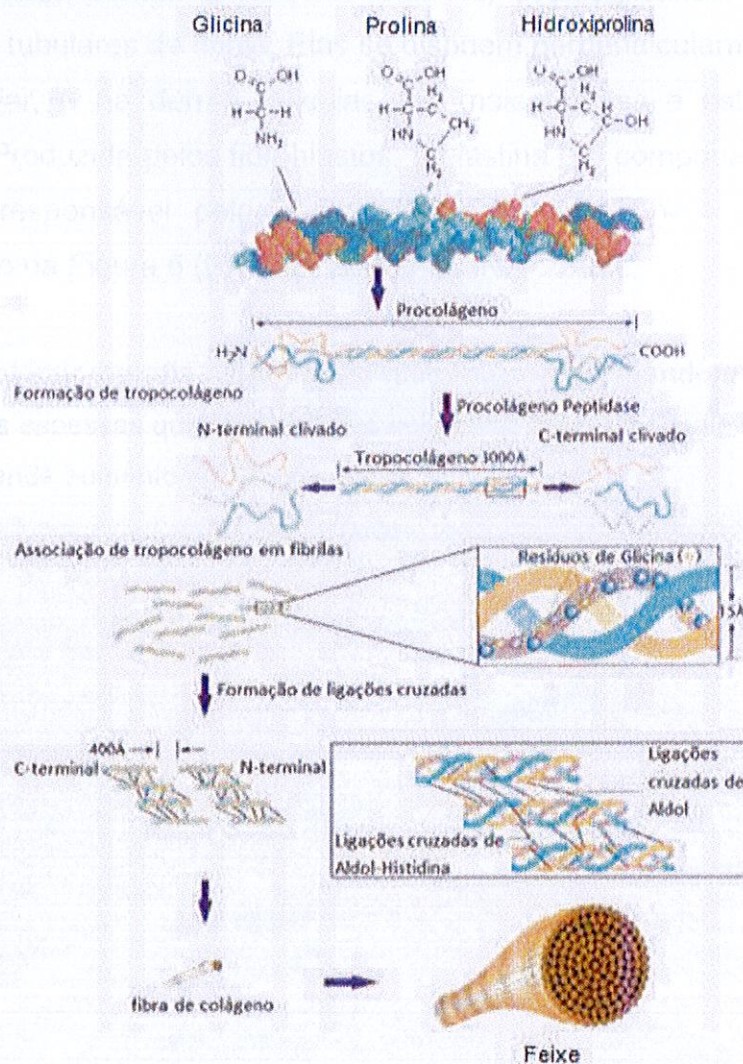
O colágeno é uma proteína fibrosa contém cadeias peptídicas dos aminoácidos glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina. Para a formação desta proteína, inicia-se no fibroblasto que irá secretar a molécula de colágeno no estado de procolágeno solúvel por meio de vesículas (formada no aparelho de Golgi), e em seguinte irá para a matriz extracelular. Na matriz extracelular as enzimas C- N-peptidases irão clivar as extremidades do colágeno, que são estruturas globulares contendo nitrogênio terminal (N-) e carbono terminal (C-). Com isso, as extremidades são clivadas para formar o tropocolágeno (SILVA; PENNA, 2012).

O tropocolágeno possui conformação de tripla hélice, isso porque é formado por três cadeias de polipeptídeos com conformação torsa que são ligadas lado a lado unidas por pontes de hidrogênio, que vão ocasionar esta estrutura helicoidal do tropocolágeno. Esta estrutura helicoidal forma uma molécula linear que apresenta 180 nm de comprimento. Normalmente, o colágeno apresenta em sua composição cerca de 30% de glicina, 12% de prolina, 11% de alanina, 10% de hidroxiprolina, 1% de hidroxilisina e lisinas e pequenas quantidades de aminoácidos polares e carregados. (OLIVEIRA et al., 2017; PRESTES, 2013).

No momento em que são tropocolágenos as ligações transversais que permitem estabilidade são as pontes de hidrogênio, mas com o amadurecimento da fibra, as lisinas, hidroxilisinas e lisinas glicosiladas compõe 1% da estrutura, são oxidadas até aldeídos pela enzima lisiloxidase. Após a oxidação, estes aldeídos se ligam covalentemente com outros grupos aldeídos ou com lisinas não oxidadas, o promove ligações cruzadas entre os tropocolágenos, dando origem a fibrila de colágeno. O conjunto de fibrilas forma as fibras de colágeno, que se organizam em

feixes, como é possível ver na figura 4 (BALBINO et al., 2005; FRANZEN; SANTOS; ZANCANARO, 2013).

**Figura 4 - Representação da síntese do colágeno, destacando as etapas.** Os aminoácidos glicina, prolina, hidroxiprolina formam o prócolágeno, que perdem suas extremidades C-terminal e N-terminal e dará origem ao tropocolágeno. Ocorre associação de tropocolágenos e formam a fibrila. Há formação de ligações cruzadas entre fibrilas que dá origem a fibra, e o conjunto de fibras, constitui o feixe de colágeno.



Fonte: (SILVA; PENNA, 2012)

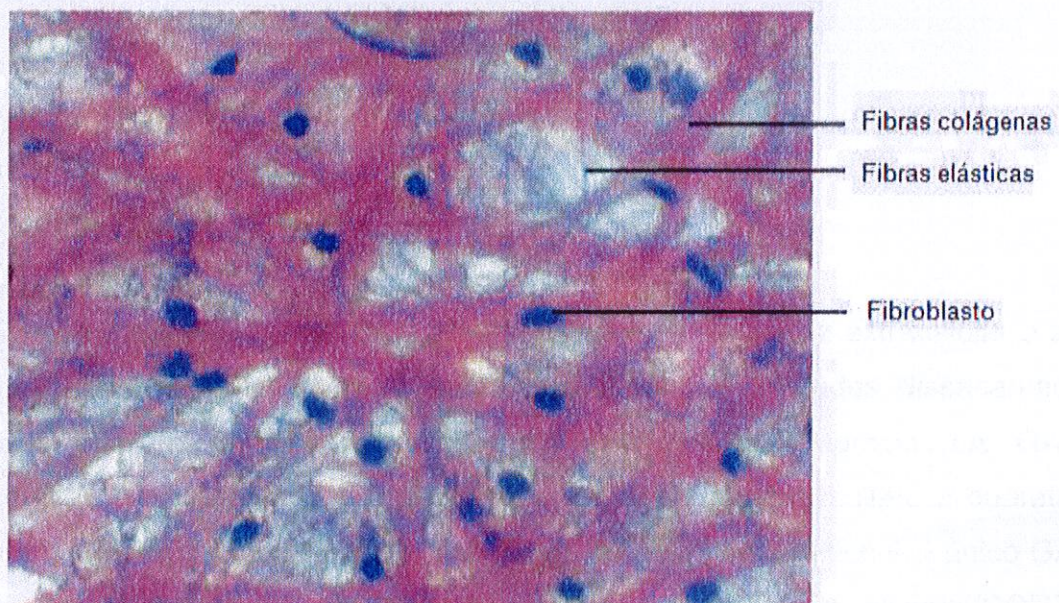
A palavra "colágeno" é usada para nomear uma família de 27 tipos de proteínas que são encontradas nos tecidos conjuntivos do corpo. Esses diferentes tipos de colágeno são classificados em conjuntos por características semelhantes, como: colágenos fibrilares (I, II, III, V e X); colágenos associados a fibrilas, formando

filamentos (IV); colágenos que formam lâminas (IV, VIII e X); colágenos que formam fibrilas de ancoragem (VII); colágenos transmembranar (XIII e XVII), entre outros (ATAYDE, 2011).

### 2.2.5 Fibras elásticas

A pele humana possui grande quantidade de fibras elásticas, que são fibras com um núcleo central amorfo de elastina, proteoglicanas, lisil-oxidase e com microfibrilas tubulares de fibrila. Elas se dispõem perpendicularmente à epiderme, na derme papilar, e na derme reticular são mais densas e estão paralelamente à epiderme. Produzida pelos fibroblastos, a elastina é o componente principal da fibra elástica e responsável pela característica do recolhimento elástico do tecido, demonstrado na Figura 5 (BRINGEL, 2011; FINK, 2007).

**Figura 5 - Fotomicrografia de um corte histológico destacando a derme.** Especificando as fibras mais espessas que são as fibras colágenas das fibras mais finas que são as fibras elásticas. Grande aumento em coloração HE.

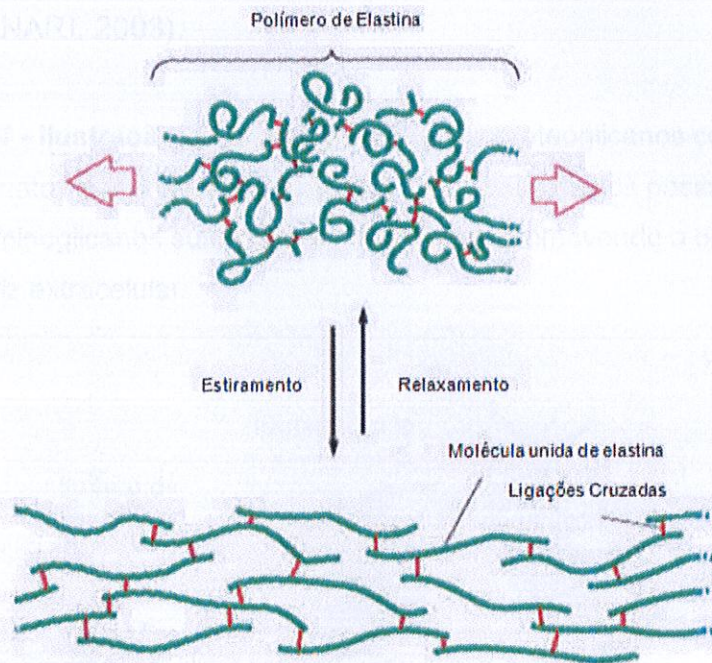


Fonte: Modificado de (ANDRADE; FERRARI, 2014)

As fibras elásticas da derme são responsáveis pela resiliência da pele, ou seja, o tecido volta ao tamanho original após um estiramento temporário. Porém quando são expostas a uma distensão crônica, podem sofrer fragmentação, por esse motivo

a consequência é a perda da capacidade de retorno ao tamanho original, tornando a pele flácida, representado na Figura 6 (SILVER; FREEMAN; DEVORE, 2001).

**Figura 6 - Representação do movimento das fibras elásticas.** As fibras elásticas (verde) que são conectadas por ligações cruzadas (vermelho). Cada fibra elástica é capaz de sofrer estiramento e retornar para ser tamanho inicial no relaxamento.



Fonte: Modificado de (FINK, 2008)

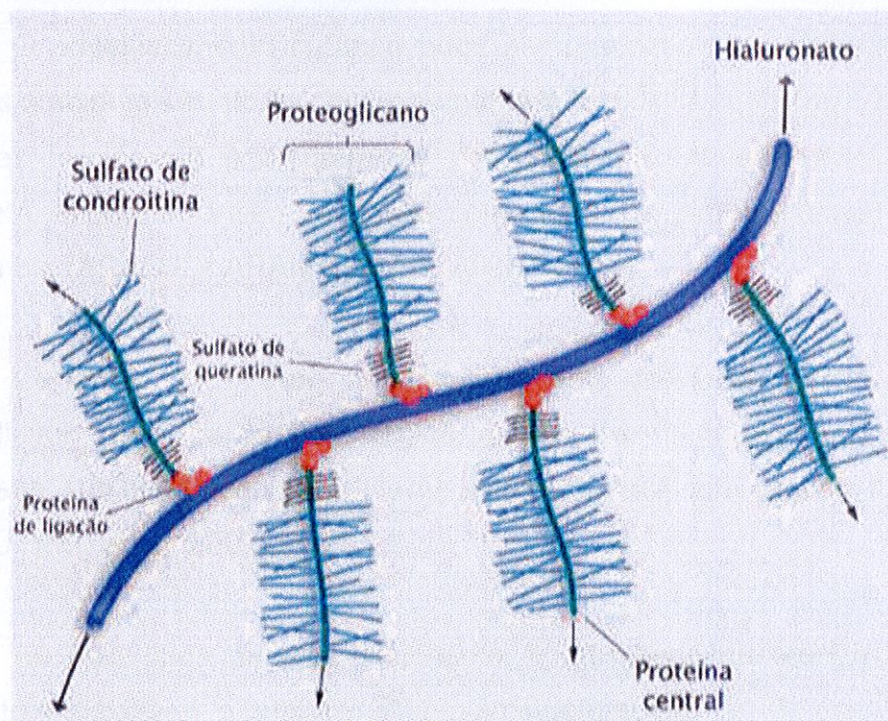
### 2.2.6 Glicosaminoglicanas

Os glicosaminoglicanos (GAGs) estão presentes na matriz extracelular e são polissacarídeos não ramificados, e são constituídos por unidades dissacarídicas específicas que se repetem: ácido urônico e N-acetil-glucosamina. Os GAGs conhecidos são: condroitim sulfato, dermatam sulfato, heparam sulfato e queratam sulfato, além da heparina e do ácido hialurônico. O ácido hialurônico é o único GAG que não possui sulfatação e que não se encontra na forma de proteoglicano (SOUZA; PINHAL, 2011).

### 2.2.7 Proteoglicanos

Os proteoglicanos (PGs) são constituídos por unidades básicas de glicosaminoglicanos (GAGs) fortemente sulfatados, ligados a uma proteína central formando a sua estrutura, e estão conectados com fibras de ácido hialurônico, o que proporciona firmeza e hidratação da pele, visto na Figura 7 (VELOSA; TEODORO; YOSHINARI, 2003).

**Figura 7 - Ilustração de proteoglicanos.** Os proteoglicanos conectados ao ácido hialurônico (hialuronato), por proteínas de ligação. Os proteoglicanos possuem uma proteína central onde glicosaminoglicanos sulfatados estão ligados, promovendo a organização desse componente da matriz extracelular.



Fonte: Modificado de (KING, 2014)

### 2.2.8 Glicoproteínas

A glicoproteína adesiva auxilia a interação célula matriz extracelular, pois possui diferentes sítios de ligação específicos em sua estrutura para macromoléculas (ex: colágeno e heparina) e receptores de superfície celular. A fibronectina é uma glicoproteína muito estudada pois, com a senescência a concentração dessa proteína é aumentada na derme, com isso torna-se um marcador confiável do envelhecimento

cutâneo. Além disso, a fibronectina liga-se também a integrinas, um importante papel para a adesão celular (SCOTTI, 2002).

### **2.2.9 Hipoderme**

A hipoderme é uma tela subcutânea, que separa a derme aos tecidos e órgãos profundos. Formada por células adiposas, têm finalidade de reserva calórica, isolante térmico, protege contra traumas, comportando-se como amortecedor (ROSA et al., 2014).

### **2.3 Envelhecimento Cutâneo**

O envelhecimento cutâneo pode ser provocado pela interferência genética, fatores ambientais e fatores comportamentais do indivíduo. O corpo irá perdendo suas funções fisiológicas e bioquímicas por conta dessas alterações que organismo enfrenta. A pele com isso, responde com mudanças em sua homeostasia e em sua aparência (ARAUJO; ARANTES; LAZARINI, 2016).

Conforme o processo de envelhecimento acontece, o sistema tegumentar é prejudicado, pois perde importantes qualidades como a elasticidade, perda de colágeno, sua hidratação. Isso a torna uma pele seca, com aspecto flácido e grosseiro (STRUTZEL et al., 2007).

Há dois tipos de envelhecimento, o intrínseco ou cronológico, que é algo previsto e inevitável, o qual as células diminuem sua atividade metabólica e isso traz a diminuição da quantidade de colágenos, elastinas, entre outros. E, o envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento, que surge com agressões a longo prazo do meio externo, uma delas muito significativa é a exposição à radiação ultravioleta solar, que também proporcionará mudanças na estrutura do tecido cutâneo (SOUSA, 2016).

Os radicais livres são grandes causadores do processo de envelhecimento, uma vez que provoca reações químicas, principalmente a oxidação, realizando uma

desordem na homeostase celular do tecido. E, estes radicais são danosos tanto no envelhecimento intrínseco quanto extrínseco (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

### **2.3.1 Envelhecimento Intrínseco**

O envelhecimento intrínseco ou cronológico é um evento programado, e está, em parte, associado ao encurtamento dos telômeros. Os telômeros são sequências de repetições núcleo peptídicas presentes no final dos cromossomos. Com a ausência dos telômeros, após várias divisões há a interrupção da divisão celular e conseqüentemente o envelhecimento celular (MENOITA et al., 2013).

O envelhecimento cronológico é um fenômeno programado, o encurtamento dos telômeros nos cromossomos gera uma interrupção da divisão celular. Outro fator endógeno que leva ao envelhecimento é o estresse oxidativo, que provoca reações enzimáticas, gerando radicais livres que irão alterar o funcionamento celular desgaste da pele (HIRATA et al., 2004).

A pele que sofreu o envelhecimento intrínseco apresenta pele ligeiramente atrofiada, com textura mais lisa, rugas finas e sem manchas, já a pele que sofreu pelo fotoenvelhecimento exibe rugas profundas, manchas e pele áspera e grosseira. É visivelmente diferenciada a pele que passou o envelhecimento extrínseco da pele que passou o envelhecimento intrínseco (PINTO, 2014).

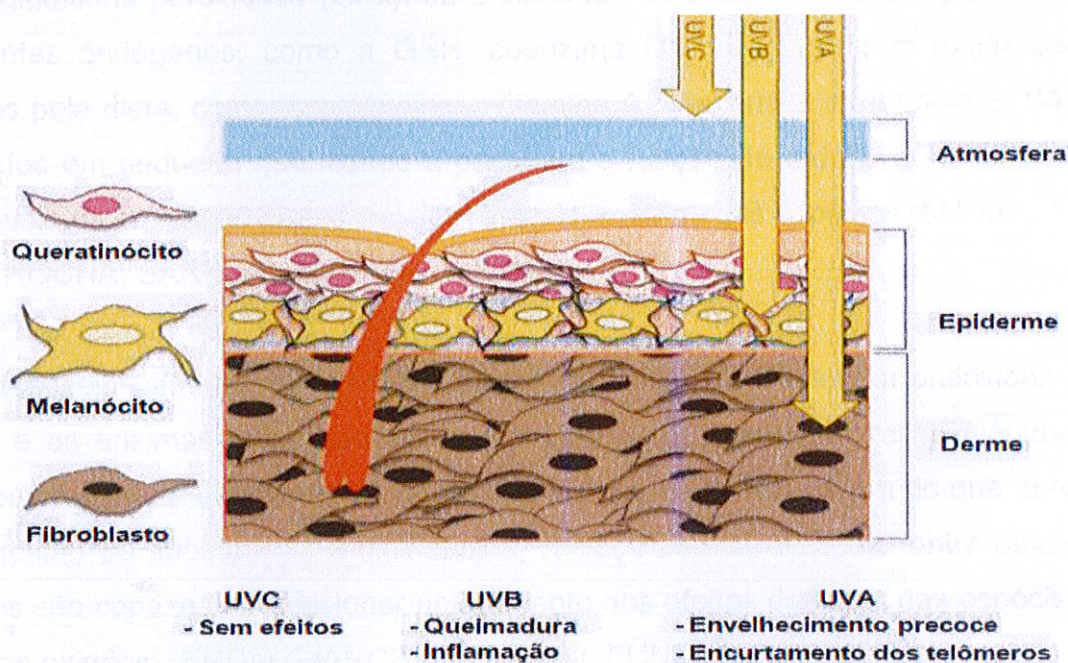
### **2.3.2 Envelhecimento Extrínseco**

O envelhecimento extrínseco, também definido como fotoenvelhecimento, é motivado pela exposição solar inadequada. Apesar disso, há outros fatores que também influenciam neste envelhecimento motivado por fatores ambientais como o tabaco, estresse, poluição, condições climáticas, dieta pouco equilibrada e pobre em antioxidantes, álcool e os maus hábitos de sono. Isso porque tais fatores contribuem para formação de radicais livres que ocasionam a aparência envelhecida (PINTO, 2014; RUIVO, 2014).

As radiações UVA geram o bronzeamento direto e são as grandes responsáveis pela produção de radicais livres, melanogênese, o que leva fotoenvelhecimento. O UVB provoca o bronzeamento indireto que promove as queimaduras, com mudança de tom da pele, e carcinomas. A radiação UVC (100 a 280 nm) só é transmitida em regiões onde a camada de ozônio se encontra rompida, como é demonstrado na Figura 8 (TOFETTI; OLIVEIRA, 2006).

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) estima que pelo menos 80% dos melanomas, e que os cânceres de pele não melanomas (câncer mais frequente no Brasil, em ambos os sexos) sejam causados pela exposição solar, principalmente (MARCHIORO; DANI; FUNCHAL, 2016).

**Figura 8 - Representação de diferentes comprimentos de onda (nm) e a penetração deste em diferentes regiões da pele.** Ondas UVA (320- 400 nm) que atingem a derme, ondas UVB (290-320 nm) atingem até as camadas mais profundas da epiderme e UVC (100 a 280 nm) que não ultrapassa a atmosfera.



Fonte: Modificado de (AMARO-ORTIZ; YAN; DORAZIO, 2014)

O comprimento de onda de cada radiação é distinto, afetando assim diferentes células e provocando respostas diferentes. A radiação UVA (320- 400 nm) emite ondas maiores, penetrando na pele mais profundamente e afetando queratinócitos da epiderme e fibroblastos da derme. Enquanto a radiação UVB (290-320nm) possui

ondas mais curtas atingindo majoritariamente os queratinócitos da epiderme (MONTAGNER; COSTA, 2009).

Ao entrar em contato com a pele desprotegida, a influência cumulativa da radiação UV promove as reações químicas, principalmente a de oxidação, e altera a morfologia. Há maneira de diminuir e postergar tais alterações com o uso de antioxidantes e filtros solares (BALOGH et al., 2011).

## **2.4 Ação Preventiva**

### **2.4.1 Antioxidante**

Os antioxidantes são constituídos por ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, substâncias hidrossolúveis e/ou enzimas, que podem ter origem endógena onde se destacam as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). Já o sistema não enzimático é composto por antioxidantes endógenos, como a GSH, coenzima Q10, e de origem exógenas, adquiridos pela dieta, como: carotenoides, vitamina A, vitamina C e vitamina E. São encontrados em pequena quantidade e possuem a função de reduzir e/ou inibir os danos causados pela ação prejudicial dos radicais livres ou das espécies reativas não radicais (ROCHA; SARTORI; NAVARRO, 2016).

No envelhecimento, há uma queda nos mecanismos de defesa antioxidante normais, e as enzimas antioxidantes se encontram em concentrações diminuídas como, por exemplo, a catalase e a superóxido dismutase (SOD). Além de que, uma baixa ingestão de substâncias antioxidantes, radiação solar, tabaco e entre outros elementos são capazes de ocasionar um aumento nos efeitos danosos das espécies reativas de oxigênio (EROs) (MARCHIORO; DANI; FUNCHAL, 2016).

Principalmente para a pele, o antioxidante mais destacado é a vitamina C, fundamental para neutralizar os efeitos nocivos dos radicais livres. O avanço científico proporcionou descobertas de produtos antissinais utilizando principalmente estes

antioxidantes, para gerar um controle e adiamento do envelhecimento cutâneo (FRIES; FRASSON, 2011).

O Brasil é um país tropical com dias claros e ensolarados durante praticamente o ano todo, e seis a cada 10 brasileiros não utilizam protetor solar diariamente, o que facilita a produção do estresse oxidativo pelos raios ultravioleta UVA e UVB, promovendo uma maior incidência de efeitos nocivos da radiação solar na população. Por isso é importante saber que o uso do filtro solar e vitamina C têm efeitos protetores, que irão possibilitar a prevenção das alterações que ocorrem no tecido cutâneo (SILVA; LEITE, 2006; URASAKI et al., 2016).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Apresentar uma revisão bibliográfica baseada em dados científicos sobre o tecido cutâneo e seu envelhecimento, dando ênfase em como o estresse oxidativo é capaz de modificar a homeostase celular.

#### 3.2 Objetivo específico

- Descrever a estrutura da pele;
- Apresentar o envelhecimento intrínseco e o fotoenvelhecimento pelo estresse oxidativo;
- Demonstrar as mudanças que ocorrem na epiderme e derme com cada tipo de envelhecimento;
- Indicar a importância da vitamina C como proteção e prevenção contra os efeitos danosos dos radicais livres;
- Descrever a importância do filtro solar associados a vitamina C agindo contra o fotoenvelhecimento.

## 4 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de narrativa, cujas fontes de informação foram a base de dados PubMed/MedLine, além do portal de revistas eletrônicas SciELO Google Acadêmico. A busca foi realizada por meio dos seguintes descritores em português e seu equivalente em inglês: envelhecimento intrínseco, envelhecimento extrínsecos (*extrinsic aging*), fotoenvelhecimento (*photoaging*), epiderme (*epidermis*), derme (*dermis*), glicosaminoglicanos (*glycosaminoglycans*), antioxidantes (*antioxidants*), espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species*), teoria dos radicais livres (*free radical theory*), filtro solar (*sunscreen*), vitamina C (*vitamin C*). Os artigos e textos consultados concentram-se no idioma inglês e português, mas há referência em espanhol e francês, no período entre os anos de 2001 e 2018.

## 5 DISCUSSÃO

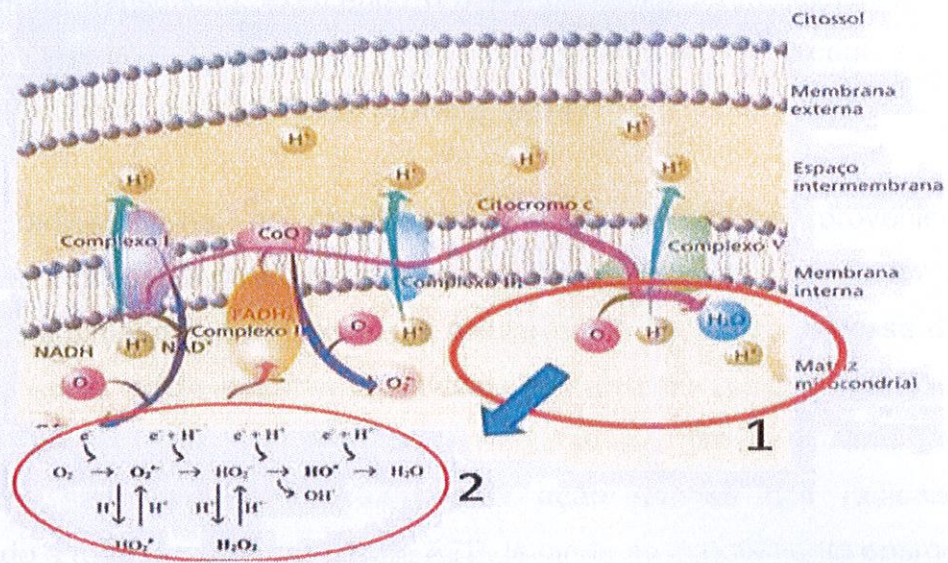
### 5.1 Envelhecimentos pelo estresse oxidativo

Entre os anos de 1954 e 1957, as publicações de Denham Harman nos Estados Unidos, e mais tarde os experimentos de Daniel Gilbert, fortaleceram a hipótese do envelhecimento causada pelos radicais livres. O envelhecimento intrínseco afeta a pele, pois gera alterações na matriz celular e no padrão de expressão dos fibroblastos (AKILA et al., 2007).

As origens dos radicais livres podem ser endógenas e exógenas. Quando endógenas, ocorre principalmente por meio de reações metabólicas de oxidação da mitocôndria, mas há formação também de radicais por meio da fagocitose durante o processo de inflamação e na ativação do metabolismo do ácido araquidônico (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

Para a formação de radicais livres em nosso organismo é essencial a molécula de oxigênio, uma molécula imprescindível para a produção de energia no metabolismo celular. A mitocôndria por meio da cadeia transportadora de elétrons, é a principal fonte geradora de radicais livres. Aproximadamente 90% do oxigênio de todo nosso corpo é utilizada na mitocôndria para este processo. No final da cadeia transportadora de elétrons, a enzima citocromo oxidase, oxida quatro moléculas de oxigênio, que passa por uma redução tetravalente e forma duas moléculas de água. Resumidamente, o  $O_2$ , passa por uma redução tetravalente, e são acrescentados quatro elétrons nele, resultando na formação de água e ATP, representado na Figura 9, com o envelhecimento os elétrons muitas vezes não conseguem chegar ao final da cadeia transportadora e assim, reagem com o oxigênio entre o complexo um e três, formando o radical superóxido (HIRATA et al., 2004).

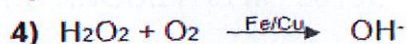
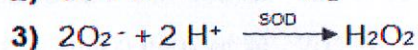
**Figura 9 - Ilustração da formação de EROs na matriz mitocondrial.** Em 1 tem-se a formação de água pela redução completa do oxigênio, e em 2 a formação de radicais livres.



Fonte: (SILVA, 2014)

A enzima citocromo oxidase é responsável por controlar a formação de radicais livre, contudo 2-5% dos oxigênios metabolizados são desviados no decorrer do transporte, e são reduzidos de forma univalente, formando os radicais livres, como por exemplo os radicais superóxidos ( $O_2^-$ ) e em sequência, a outras numerosas espécies reativas de oxigênio (ERO), como por exemplo: radicais hidroxilas (OH) e peróxidos de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), visto na Figura 10 (BARBOSA et al., 2010).

**Figura 10 - Representação da formação de duas moléculas de água e energia e dos radicais livres.** 1) Redução tetravalente do oxigênio, onde recebe quatro elétrons e quatro íons  $H^+$  formando duas moléculas de água e liberando energia. 2) A reação entre oxigênio e um elétron formando o radical superóxido ( $O_2^-$ ). 3) Por meio do processo dismutação, o radical  $O_2^-$  ao receber íons de hidrogênio gera o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). 4) Quando o  $H_2O_2$  reage com íons ferro ( $Fe^{2+}$ ) ou cobre ( $Cu^+$ ) é gerado o radical hidroxila (OH).



Fonte: Modificado de (BARBOSA et al., 2010)

Em concentrações aceitáveis as espécies reativas de oxigênio agem como mediadores da transdução, exercendo o papel de reguladores celulares. Por outro lado, em elevadas concentrações, têm a capacidade de oxidar e danificar componentes celulares (MARTELLI; NUNES, 2014).

Os radicais livres no citoplasma também podem ser provenientes de mitocôndrias com deficiências enzimáticas na cadeia respiratória, que em grandes quantidades submetem os componentes celulares e o núcleo ao estresse oxidativo. Por possuir uma frágil membrana lipídica, seu próprio material genético (com deficiência em histonas) e enzimas envolvidas na produção energética, as mitocôndrias são muito prejudicadas pela ação danosa dos radicais livres, ocasionando a redução da produção de ATP, levando ao esgotamento energético e à degeneração do tecido (HIRATA et al., 2004).

O estresse oxidativo gera um aumento na peroxidação lipídica, o que interfere no transporte celular, pois irá alterar a fluidez das membranas, provocando menor seletividade. Além do que, os radicais livres oxidam os aminoácidos cisteína e metionina que irão formar proteínas danificadas, a junção das proteínas danificadas com produtos da peroxidação lipídica dá origem a lipofuscina, este se tornou um biomarcador do envelhecimento, pois quanto maior sua quantidade o tecido se encontra mais envelhecido (SILVA; FERRARI, 2011).

Apesar de constantemente as espécies reativas de oxigênio sofrerem desintoxicação por antioxidantes celulares e enzimas antioxidantes de defesa, as EROs quando excessivas, induzem a um dano celular levando à senescência celular por conta do estresse oxidativo (VELARDE et al., 2012).

O sistema de defesa antioxidante tem a função de inibir e/ou diminuir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres, porém quando há um desequilíbrio entre as moléculas oxidantes e os antioxidantes provocam o estresse oxidativo (COTINGUIBA et al., 2013).

Histologicamente a pele envelhecida de forma cronológica apresenta na epiderme a diminuição da capacidade de renovação celular, ou seja, menos capacidade mitótica da camada basal, diminuição das células de Langerhans e de melanócitos o que torna a pele menos protegida da radiação UV e mais suscetível a doenças. Os queratinócitos ficam menores, a epiderme diminui de espessura cerca de 5% a 30% a partir dos 60 anos de idade, e a junção dermoepidérmica tem menor adesão (MENOITA et al., 2013).

Na derme, há um número menor de fibroblastos por conta do estresse oxidativo, fibras elásticas fragmentadas, aumento no número de fibrilas de colágeno e na proporção de colágeno III para colágeno I, menor quantidade do conteúdo total de glicosaminoglicanos, como dermatam sulfato e do ácido hialurônico, aumentando os espaços entre as fibras, e diminuindo a eficácia de reter moléculas de água e íons, fazendo com que a célula tenha menor capacidade de hidratação (RUIVO, 2014).

Com isso a pele fica mais fina, pálida, seca e há um aumento de rugas finas. Os capilares superficiais tornam-se visíveis, surgem desordens pigmentares, há perda da firmeza da pele e das suas propriedades mecânicas, gerando assim as alterações de um envelhecimento intrínseco (SANTOS; SANTIS, 2015).

O envelhecimento intrínseco pode também ser proveniente do encurtamento dos telômeros. Os cromossomos são estruturas condensadas de ácido desoxirribonucleico (DNA), em sua extremidade se encontra os telômeros, que são sequências nucleopeptídicas repetidas que desempenham um papel fundamental na proteção de sua integridade. Há uma enzima que catalisa adição de bases nitrogenadas em sequências repetitivas nas extremidades dos cromossomos, e auxilia na regeneração dos telômeros. Porém, devido à ausência de funcionamento ou pela inexistência em células somáticas quando a DNA polimerase quando faz a replicação da molécula de DNA não consegue transcreever os telômeros, e isso faz com que a cada replicação eles reduzam seu tamanho, provocando o envelhecimento celular. (ALVES; ESTEVES; TRELLES, 2013; SILVA; FERRARI, 2011).

Assim como outros componentes celulares, os telômeros também afetados em baixo grau pelo estresse oxidativo em consequência do metabolismo celular aeróbio, o que contribui ainda mais com a senescência. As pesquisas também mostraram que a exposição aguda a radiação solar aceleram o encurtamento dos telômeros em fibroblastos dérmicos irradiados principalmente por UVA, ocasionando mudanças estruturais no tecido cutâneo, que em consequência, levam ao envelhecimento precoce da pele (BAUMANN, 2007; YIN; JIANG, 2013).

O contato humano à radiação ultravioleta (UV) da luz solar pode causar muitas respostas indesejáveis, como queimaduras solares, hiperpigmentação, fotodermatoses, fotoenvelhecimento e câncer de pele. A radiação UVB atinge o espectro de 290-320 nm, e é geralmente considerada a radiação mais nociva da luz solar. Contudo, há evidências crescentes de que os comprimentos de onda UVA com o espectro de 320-400 nm, que penetram mais profundamente na pele, e causam grandes efeitos biológicos. Os raios UVA produzem principalmente espécies reativas de oxigênio por meio da interação com fotossensibilizadores endógenos e exógenos (FOURTANIER; MOYAL; SEITÉ, 2008).

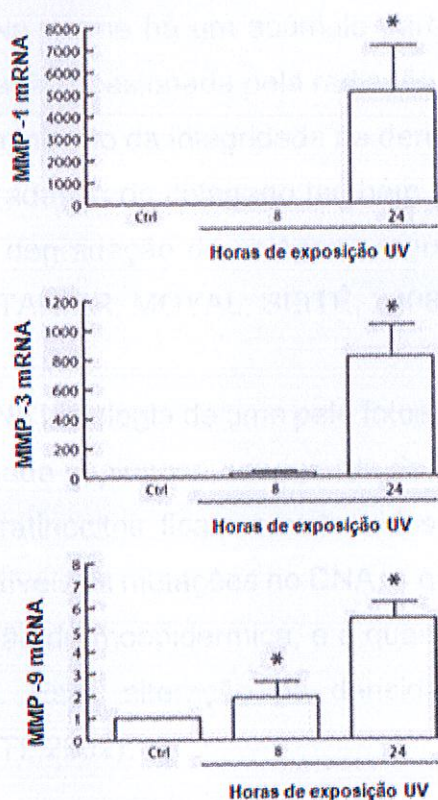
Há também outros fatores exógenos (externos) que são capazes de produzir radicais livres, como poluição, tabaco, pesticidas, má alimentação, estresse (TESTON; NARDINO; PIVATO, 2010).

A radiação ultravioleta (UV) em contato com a pele gera um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio durante o metabolismo aeróbio da célula, esses EROs ativam quinases, que aumentam muito a expressão e ativam fatores de transcrição como o fator kB de transcrição nuclear (NF-kB) e a proteína 1 (AP-1). O NF-kB ativado estimula citocinas inflamatórias (IL-1; IL-6; TNF-  $\alpha$ ) que irão estimular o aparecimento de neutrófilos e enzimas colagenases, que levam a degradação do colágeno (MONTAGNER; COSTA, 2009).

A AP-1 ativada também estimula a transcrição de genes de enzimas desintegradoras da matriz, como as metaloproteinases de matriz (MMP). A MMP1 (colagenase 1) cliva os colágenos do tipo I e III da pele, preparando-os para serem

degradados pelas MMP3 (estromelina 1) e MMP9 (gelatinase B). Além disso, a MMP3 degrada procolágeno e proteoglicanos, e a MMP2 (gelatinase A) degrada fibronectina, e alguns tipos de colágeno como o do tipo VII, o qual diminuído leva a um achatamento da junção dermoepidérmica (Figura 11) (MONTAGNER; COSTA, 2009; TENÓRIO et al., 2012).

**Figura 11 - O aumento das metaloproteinases MMP-1, MMP-3 e MMP-9 em proporção as horas expostas à radiação ultravioleta.** Os aumentos das MMP levam ao aumento da degradação de colágenos e de fibronectina alterando a estrutura da derme e da junção dermoepidérmica.



Fonte: Modificado de (QUAN et al., 2009)

A radiação solar quando induz a transcrição da proteína 1 (AP-1) leva a uma diminuição da concentração do receptor de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Este fator quando em quantidades normais, liga-se ao seu receptor de membrana, uma serina quinase que irá fosforilar um conjunto de proteínas SMADs, que estão no citoplasma dos fibroblastos. A partir do momento em que estão fosforiladas, essas proteínas vão até o núcleo e ativam a transcrição de colágeno e fibronectina. A sua diminuição fará com

que os fibroblastos não realizem apropriadamente sua função de biossíntese (CHEN et al., 2014).

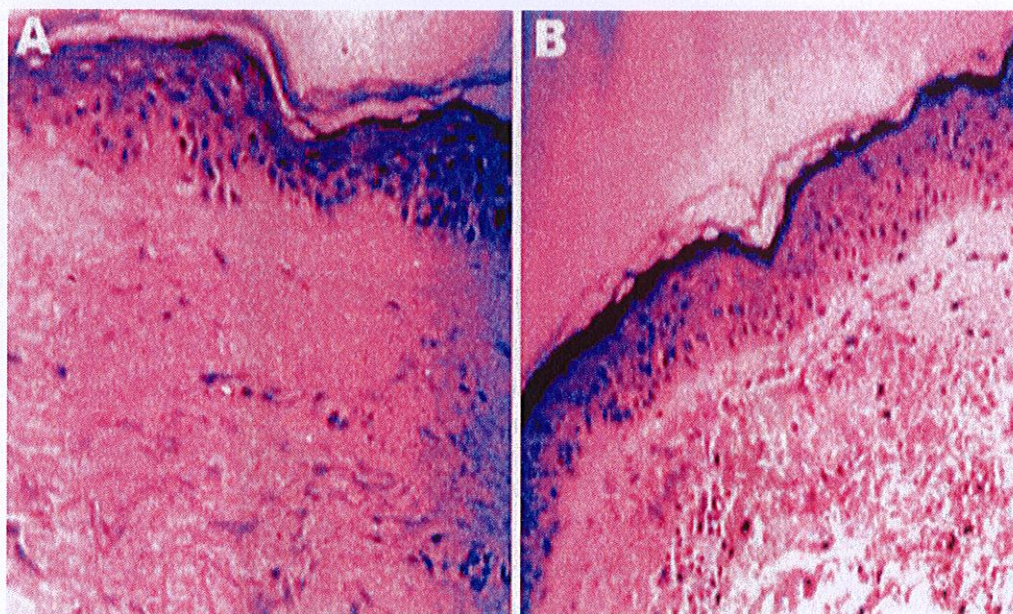
Em quantidades normais o TGF- $\beta$ , IL-6 e alguns fatores de crescimento suprimem a produção de metaloproteinases e aumentam os níveis dos inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP). Contudo, a radiação solar irá provocar a diminuição do TGF- $\beta$ . Esse desequilíbrio causa uma diminuição da atividade dos fibroblastos e o aumento da ação das metaloproteinases que levam a destruição da matriz desta célula (GOLDMAN; SCHAFER, 2018).

Na derme há um acúmulo parcial de fragmentos de colágeno, isso porque a degradação ocasionada pela radiação solar não é totalmente finalizada, promovendo uma diminuição da integridade da derme. Além disso, esses fragmentos provenientes da degradação do colágeno também inibem a nova síntese de colágeno e, assim, a própria degradação do colágeno regula negativamente a nova síntese de colágeno (FOURTANIER; MOYAL; SEITÉ, 2008).

Na histologia de uma pele fotoenvelhecida, é visto na epiderme uma diminuição da camada espinhosa, uma perda de polaridade queratinocítica, atrofia da epiderme, os queratinócitos ficam envelhecidos e tornam-se resistentes à apoptose, ficando susceptíveis às mutações no DNA, o que leva a carcinogênese. Ocorre o achatamento da junção dermoepidêmica, e a quantidade de células de Langerhans e melanócitos diminui. Essa alteração na densidade melanocítica resulta em manchas senis (SCOTTI; 2002).

Na derme os fibroblastos se encontram em menor quantidade e há uma diminuição da adesão dos fibroblastos ao colágeno. Tem-se a diminuição da síntese de colágeno, além disso, as fibras de colágeno devido a ação da metaloproteinases aparecem fragmentadas, e verifica-se a perda de componentes da matriz extracelular. As fibras elásticas sofrem o processo de elastose solar, um fato que ocorre apenas no fotoenvelhecimento, onde há a proliferação do acúmulo de material amorfo de elastina, gerando fibras elásticas não funcionais, visto na Figura 12 (RUIVO, 2014; SCOTTI, 2002).

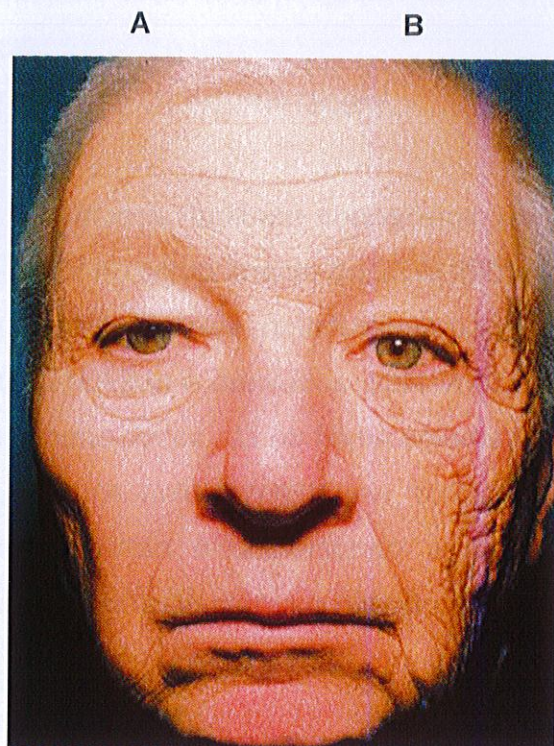
**Figura 12 - Fotomicrografia histológica da pele humana (epiderme e derme).** Sendo A, uma pele envelhecida por exposição crônica solar, número menor de queratinócitos na epiderme, camadas da derme sem diferenciação. Imagem B pele mais jovem, com epiderme com as camadas de queratinócitos mais evidentes e derme com fibras elásticas bem constituídas. Aumento 200x coloração HE.



Fonte: (ALVES; ESTEVES; TRELLES, 2013)

Visualmente a pele envelhecida por exposição UV é muito seca, flácida, áspera, pigmentação disforme, elastose solar, com manchas, possui rugas e pregas profundas principalmente nas áreas mais fotoexpostas diariamente ao sol como o rosto, pescoço, peito e mãos (Figura 13) (RUIVO, 2014; SANTOS; SANTIS, 2015).

**Figura 13 – Diferença entre o envelhecimento cronológico (A) e o fotoenvelhecimento (B).** A figura mostra um paciente que havia dirigido um caminhão de entrega por 28 anos, e os raios ultravioletas que atingiam com maior incidência um lado do seu rosto. Observa-se a diferença entre o envelhecimento intrínseco e o envelhecimento extrínseco, com elastose solar.



Fonte: (GORDON; BRIEVA, 2012)

**Quadro 1 - Comparação entre as alterações causadas pelo envelhecimento intrínseco e envelhecimento extrínseco.**

	<b>Envelhecimento Intrínseco (Cronológico)</b>	<b>Envelhecimento Extrínseco (Fotoenvelhecimento)</b>
• Rugas	Finas	Profundas
• Camada Córnea	Inalterada	Afinada
• Fibras de colágeno	Pequena alteração no tamanho e organização	Grande alteração no tamanho e organização
• Fibras elásticas	Reorganizadas	↓ produção ↑ degeneração
• Melanócitos	Normal	↓ números e melanina
• Junção dermoepidérmica	Leve achatamento	Importante achatamento

Fonte: Modificado de (MONTAGNER; COSTA 2009)

## 5.2 Prevenção

O uso de fotoprotetores de uso tópico é uma medida preventiva fundamental para exposição solar, já que é a primeira linha de defesa da radiação. Os protetores solares podem ser bloqueadores de ação física ou química que tem função de reduzir os efeitos provenientes da radiação ultravioleta (UV) por mecanismos de absorção ou reflexão da radiação (TOFETTI; OLIVEIRA, 2006).

Os filtros solares químicos, também conhecidos como orgânicos, absorvem grande parte da radiação UV no comprimento de onda 290 a 400 nm, e convertem em uma radiação de baixa energia, ou seja, uma energia não agressiva à pele, e são os ácido para-aminobenzóico (PABA) e derivados, salicilatos, benzimidazóis, derivados do benzilideno cânfora e benzofenos. Já os filtros solares físicos ou inorgânicos são impermeáveis à radiação e os mais fotoestáveis, formando uma barreira contra a radiação UVA e UVB, refletindo e dispersando a energia solar. Exemplos de fotoprotetores físicos são: dióxido de titânio e o óxido de zinco (CABRAL; PEREIRA; PARTATA, 2013).

O uso de filtro solar altamente fotoestável (alto fator de proteção FP UVA 22) quando usado pelo menos duas vezes ao dia apresentou alta proteção contra as metaloproteinases, especialmente as MMP1 e MMP9, e na redução das células de Langerhans (YOUNG; CLAVEAU; ROSSI, 2017).

A utilização do protetor solar é essencial, e deve-se tornar um hábito no dia, mas mesmo quando aplicados corretamente, os filtros solares bloqueiam apenas 55% dos radicais livres produzidas pela exposição solar, principalmente aqueles que a radiação UVA produz. Com base nisso, as pesquisas demonstraram que o uso do protetor solar combinado com antioxidante tópico irá potencializar a proteção contra os radicais livres e seus danos no ser humano (BULBOL; MEJIA, 2014).

Um ótimo antioxidante tópico é a vitamina C, conhecida também por ácido ascórbico, que é uma molécula ácida proveniente de açúcares, e não sintetizada pelo

organismo. Possui diversas funções que conservam e promovem a integridade do tecido cutâneo (MACIEL; OLIVEIRA, 2011).

Em uma grande concentração na pele, a vitamina C tem ação sinérgica com os filtros solares, pois protege contra danos da radiação solar, principalmente UVB, atuando como um fotoprotetor. É capaz também de reciclar e promover a estabilização da vitamina E, que quando associada a vitamina C tem ação antioxidante ampliada como (ANTUNES; MERCER, 2007).

O ácido ascórbico é um excelente antioxidante já que a vitamina C doa elétrons, e com isso neutraliza os radicais livres produzidos, protegendo as estruturas dos efeitos nocivos do estresse oxidativo (MACIEL; OLIVEIRA, 2011).

Estudos demonstraram que o uso da vitamina C tópica ocasiona o aumento dos inibidores de metaloproteinases (TIMP), principalmente da MMP1. Esses inibidores se ligam as MMPs ativadas causando um bloqueio irreversível, fazendo com que as metaloproteinases não consigam promover a degradação de componentes da matriz extracelular do fibroblasto, como as fibras colágenas (BULBOL; MEJIA, 2014).

A vitamina C é o cofator de enzimas nas reações de hidroxilação da prolina e lisina na formação do colágeno, isso possibilita a estabilização do colágeno em tripla hélice. As enzimas lisil e proil hidroxilases (presente nas reações de hidroxilação), previnem a oxidação do ferro e, conseqüentemente, protege essas enzimas contra a auto inativação (AZULAY et al., 2003).

Com, todas essas funções, proporciona visivelmente uma melhora nos microrrelevos cutâneos, diminui a profundidade das rugas, e a textura da pele se encontra mais firme que antes (SANTOS; ROCHA, 2014).

## 6 CONCLUSÃO

A epiderme e a derme são as camadas que compõem a pele, as principais células encontradas são os queratinócitos e fibroblastos, respectivamente. Os fibroblastos produzem componentes da matriz que fornecem resistência, elasticidade e hidratação.

O envelhecimento da pele está relacionado com o estresse oxidativo, que pode ser produzido pelo metabolismo celular (intrínseco) e/ou agravado pelo fotoenvelhecimento (extrínseco), onde a produção de espécies reativas de oxigênio causam mudanças na estrutura histológica, e conseqüentemente mudanças visíveis. Essas alterações quando provenientes do fotoenvelhecimento são mais aparentes, pois os efeitos nocivos são maiores.

O uso de filtro solar e de antioxidantes, como a vitamina C, é algo essencial para proteger o organismo desse estresse oxidativo que ocorre no organismo. A vitamina C além de neutralizar os radicais livres, também estimula a produção de colágeno e atua como fotoprotetor.

No entanto, pesquisas recentes nos mostram que a vitamina C, quando associada ao filtro solar, são mais eficazes contra a radiação ultravioleta (UV) e contribuem para o adiamento dessas alterações do tecido cutâneo, fazendo com que a pele permaneça por mais tempo protegida, mantendo-a íntegra e conservada.

## REFERÊNCIAS

AKILA, V. Prashant et al. Age related changes in lipid peroxidation and antioxidants in elderly people. **Indian Journal Of Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.131-134, mar. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02912896>.

AMARO-ORTIZ, Alexandra; YAN, Betty; D'ORAZIO, John. Ultraviolet Radiation, Aging and the Skin: Prevention of Damage by Topical cAMP Manipulation. **Molecules**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.6202-6219, 15 maio 2014. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules19056202>.

ANDRADE, Fábio Goulart de; FERRARI, Osny. **Atlas digital de histologia básica**. 2014. Disponível em: <<http://www.uel.br/ccb/histologia/portal/pages/arquivos/Atlas%20Digital%20de%20Histologia%20Basica.pdf>>. Acesso em: 02 abr. 2019.

ANTUNES, Deise Franciele; MERCER, Denise. **Vitamina c tópica no tratamento de rejuvenescimento tissular**. 2007. 91 f. TCC (Graduação) - Curso de Fisioterapia, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2007.

ALVES, R.; ESTEVES, T Castro; TRELLES, M. A.. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. **Cirurgia Plástica Ibero-latinoamericana**, Espanhã, v. 1, n. 39, p.89-102, fev. 2013.

ARAUJO, Giovana Barbosa de; ARANTES, Juliana de Oliveira; LAZARINI, Leticia Carvalho. **Envelhecimento cutâneo precoce e seus fatores desencadeantes em mulheres de 20 a 30 anos**. 2016. 11 f. TCC (Graduação) - Curso de Fisioterapia, Faculdades Integradas de Fernandópolis, Fernandópolis, 2016.

ASSIS, Bruno M. et al. Eventos Celulares e Bioquímicos Responsáveis pela Formação e Qualidade da Epiderme Queratinizada do Estojo Córneo do Casco de Bovinos. **Revista de Literatura Clínica e Cirurgia de Grandes Animais**, Goiânia, v. 1, n. 17, p.58-66, 2018.

ATAYDE, Sandra Aparecida. **Estudo da histoarquitetura do colágeno da cartilagem, ligamentos e sinóvia em modelo experimental de diabetes mellitus**. 2011. 81 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Cap. 1.

AZULAY, Mônica M. et al. Vitamina C. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [s.l.], v. 78, n. 3, p.265-272, jun. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962003000300002>.

BALBINO, Carlos Alberto et al. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 1, p.27-51, mar. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v41n1/v41n1a03.pdf>>. Acesso em: 28 jan. 2019.

BALOGH, Tatiana Santana et al. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São Paulo, v. 4, n. 86, p.732-742, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4/v86n4a16.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2019.

BARBA, Juliane de; RIBEIRO, Elisiê Rossi. Efeito da microdermoabrasão no envelhecimento facial. **Revista Inspirar: movimento e saúde**, Curitiba, v. 1, n. 1, p. 6- 9, jun/jul. 2009.

BARBOSA, Fernanda de Souza. **Modelo de impedância de ordem fracionária para a resposta inflamatória cutânea**. 2011. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011. Cap. 6.

BARBOSA, Kiriague Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, [s.l.], v. 23, n. 4, p.629-643, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732010000400013>.

BARCAUI, Elisa de Oliveira et al. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. **Radiologia Brasileira**, [s.l.], v. 48, n. 5, p.324-329, out. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0028>.

BARONI, Adone et al. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. **Clinics In Dermatology**, [s.l.], v. 30, n. 3, p.257-262, maio 2012.

BAUMANN, L. Skin ageing and its treatment. **The Journal Of Pathology**, [s.l.], v. 211, n. 2, p.241-251, jan. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/path.2098>.

BRINGEL, Fabiana de Andrade. **Avaliação morfofuncional de pele humana conservada em glicerol e submetida à radiação gama: estudo em camundongos atímicos**. 2011. 122 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciência em Tecnologia Nuclear, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Cap. 3.

BROWN, Thomas M.; KRISHNAMURTHY, Karthik. Histology, Dermis. **Statpearls Knowledge Base**, Treasure Island, Florida, p.321-327, 6 dez. 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>.

BULBOL, Marinês Rodrigues; MEJIA, Dayana Priscila Maia. **Vitamina C Tópica: Ativo Antioxidante na Proteção do Fotoenvelhecimento**. 2014. 12 f. Monografia (Especialização) - Curso de Estética e Cosmetologia, Faculdade Sul Americana, Goiânia, 2014.

CABRAL, Lorena Dias da Silva; PEREIRA, Samara de Oliveira; PARTATA, Anette Kelsei. Filtros solares e fotoprotetores – uma revisão. **Revista Infarma Ciência Farmacêutica**, Araguaína, v. 25, n. 2, p.107-111, 2013.

CHEN, Qiuyue et al. Sustained Induction of Collagen Synthesis by TGF- $\beta$  Requires Regulated Intramembrane Proteolysis of CREB3L1. **Plos One**, [s.l.], v. 9, n. 10, p.73-91, 13 out. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0108528>.

CICHOREK, Mirosława et al. Skin melanocytes: biology and development. **Advances In Dermatology And Allergology**, [s.l.], v. 1, p.30-41, 2013. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2013.33376>.

COTINGUIBA, George Gomes et al. Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura. **Revista Periódicos Científicos da Kroton**, Maceió, v. 3, n. 15, p.231-237, 2013.

FINK, Gisele Miozzo. **Estudo da distribuição diferencial das fibras do sistema elástico no ventrículo esquerdo do coração de ratos normais**. 2007. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

FOURTANIER, Anny; MOYAL, Dominique; SEITÉ, Sophie. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl®SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, Clichy, v. 24, n. 4, p.164-174, ago. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00365.x>

FRANZEN, Jaqueline Maisa; SANTOS, Juliângela Mariane Schröder Ribeiro dos; ZANCANARO, Vilmair. COLÁGENO: UMA ABORDAGEM PARA A ESTÉTICA. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, Caçador, Sc, v. 2, n. 2, p.49-61, 2013. Disponível em: <<https://www.cassiacorrea.com.br/wp-content/uploads/2018/01/COL%C3%81GENO-UMA-ABORDAGEM-PARA-A-EST%C3%89TICA.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2019.

FRIES, Aline Tais; FRASSON, Ana Paula Zanini. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE COSMÉTICOS "ANTI- IDADE". **Revista Infarma Ciência Farmacêutica**, Ijuí, v. 24, n. 5, p.35-39, 2011.

GOLDMAN, Lee; SCHAFER, Andrew I.. **Goldman Cecil Medicina**. 25. ed. : Elsevier, 2018. 3112 p.

GONÇALVES, Gleidiana Rodrigues et al. Benefícios da ingestão de colágeno para o organismo humano. **Revista Eletrônica de Biologia**, São Paulo, v. 8, p.190-207, 2015.

GORDON, Jennifer R.s.; BRIEVA, Joaquin C.. Unilateral Dermatoheliosis. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 366, n. 16, p.25-40, 19 abr. 2012. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmicm1104059>.

HIRATA, Lilian Lúcio et al. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, Paraná, v. 3, n. 23, p.418-424, 05 jun. 2004.

JACOB, Verónica Pereira. **Estudo da influência da idade dos fibroblastos em cultura na resposta ao 17β-estradiol**. 2011. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade da Beira Interior Ciências da Saúde, Covilhã, 2011. Cap. 1.

KING, Michael W.. **Integrative Medical Biochemistry: Examination and Board Review**. Nova Iorque: Lange, 2014. 912 p.

LUCARZ, Annie; BRAND, Gerard. Current considerations about Merkel cells. **European Journal Of Cell Biology**, [s.l.], v. 86, n. 5, p.243-251, 30 maio 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcb.2007.02.001>.

MACIEL, D.; OLIVEIRA, G. G.. Prevenção do envelhecimento cutâneo e atenuação de linhas de expressão pelo aumento da síntese de colágeno. **V Congresso Multiprofissional em Saúde: Atenção aos Idosos**. 2011.

MARCHIORO, Mariana; DANI, Caroline; FUNCHAL, Cláudia. Efeito dos antioxidantes exógenos em modelos experimentais da doença de parkinson. **Ciência em Movimento**, Porto Alegre, v. 36, n. 1, p.93-107, 2016.

MARINI, Gabriela et al. Alterações da matriz extracelular causadas pelo diabetes: o impacto sobre a continência urinária. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 36, n. 7, p.328-333, jul. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/so100-720320140005014>.

MARTELLI, Felipe; NUNES, Francis Morais Franco. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, [s.l.], v. 66, n. 3, p.54-57, set. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.21800/s0009-67252014000300017>.

MCCULLOUGH, J. L.. Prevention and Treatment of Skin Aging. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 1067, n. 1, p.323-331, 1 maio 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1354.044>.

MCLAFFERTY, Ella; HENDRY, Charles; FARLEY, Alistair. The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. **Nursing Standard**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.35-42, 19 set. 2012. RCN Publishing Ltd.. <http://dx.doi.org/10.7748/ns2012.09.27.3.35.c9299>.

MENDONÇA, Rosimeri da Silva Castanho; RODRIGUES, Geruza Baima de Oliveira. As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos. **Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.68-73, mar. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202011000100015>.

MELO, Sibeli Javorski Alves de; LUBI, Neiva. **O Uso do Colágeno Como Suplementos em Nutricosméticos**. 2015. 11 f. TCC (Graduação) - Curso de Tecnologia em Estética, Universidade Tuiuti do Paraná, Paraná, 2015.

MENOITA, Elsa et al. Skin in the elderly. **Journal Of Aging And Innovation**. Portugal, p. 128-133. 07 mar. 2013. Disponível em: <<http://journalofagingandinnovation.org/pt/volume2-edicao1-janeiro2013/a-pele-na-pessoa-idosa/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

MUNDE, Prashantbalasaheb et al. Pathophysiology of merkel cell. **Journal Of Oral And Maxillofacial Pathology**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.408-412, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029x.125208>.

MONTAGNER, Suelen; COSTA, Adilson. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Campinas, v. 3, n. 84, p.263-269, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n3/v84n03a08.pdf>>. Acesso em: 07 mar. 2019.

OLIVEIRA, Vagner Melo et al. Colágeno: função, classificação e produção de peptídeos bioativos a partir da pele de peixes. **Acta Of Fisheries Ans Aquatic Resources**, Pernambuco, v. 2, n. 5, p.56-68, 2017. Disponível em: <<https://seer.ufs.br/index.php/ActaFish/article/view/5833/5614>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

PINTO, Marina Sofia Sousa. **Fotoenvelhecimento: Prevenção e Tratamento**. 2014. 69 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade do Algarve, Faro, Portugal, 2014. Cap. 1.

PRESTES, R. C. **Colágeno e seus derivados: características e aplicações em produtos cárneos**. Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Tecnologia e Ciência dos Alimentos, RS. UNOPAR. *Cient Ciênc Biol Saúde*; vol. 15, no. 1, 2013.

PROST-SQUARCIONI, Catherine. Histologie de la peau et des follicules pileux. **Medicine Sciences**, Paris, v. 22, n. 7, p.131-137, 2006. Disponível em: <<https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2006/03/medsci2006222p131.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2019.

QUAN, Taihao et al. Matrix-Degrading Metalloproteinases in Photoaging. **Journal Of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.20-24, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/jidsymp.2009.8>.

ROCHA, Eloisa Cristiana; SARTORI, Carolini Aparecida; NAVARRO, Fernanda Flores. A aplicação de alimentos antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Revista Científica da Fho**, Araras, v. 4, n. 1, p.19-26, 2016.

ROSA, Mário Fabrício Fleury et al. Sistema complexo bio inspirado – Modelagem matemática da pele humana via Bond Graph. **Estudos Tecnológicos em Engenharia**, São Paulo, v. 2, n. 10, p.49-56, dez. 2014.

RUIVO, Adriana Pessoa. **Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação**.2014. 112 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014. Cap. 5.

SANTOS, Joana Loureiro Marques dos. **Novas Abordagens Terapêuticas no Combate ao Envelhecimento Cutâneo**.2011. 71 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Fernando Pessoa, Porto, 2011.

SANTOS, Livia Gonçalves dos; ROCHA, Marcia Santos da. **O uso de antioxidantes orais na fotoproteção**. 2014. 8 f. Monografia (Especialização) - Curso de Fisioterapia, Faculdade Oswaldo Cruz, São Paulo, 2014.

SANTOS, LUCIANO CINCURÁ SILVA et al. Célula de Langerhans: revisão de literatura e seu envolvimento em lesões orais. **Revista Uningá**, [S.l.], v. 27, n. 1, nov. 2017. ISSN 2318-0579. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/935>>. Acesso em: 25 fev. 2019.

SCOTTI, Luciana. **Estudo do envelhecimento cutâneo e da eficácia cosmética de substância ativas empregadas em combatê-los**. 2002. 178 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

SANTOS, Mariana Luiza Paulo dos; SANTIS, Simone de Almeida Cosmo de. **O processo de envelhecimento cutâneo e suas diferenças entre a pele branca e negra, associado a dois fatores distintos: o envelhecimento intrínseco e extrínseco**. 2016. 15 f. A Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2016.

SILVA, Estela Fernandes e. **Desacoplamento mitocondrial e estresse oxidativo em espermatozoides suínos resfriados**. 2014. 65 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2014.

SILVA, Tatiane Ferreira da; PENNA, Ana Lúcia Barretto. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 3, n. 71, p.530-539, nov. 2012.

SILVA, Viviane Carvalho da; LEITE, Alvaro Jorge Madeiro. Qualidade de vida em crianças com distúrbios obstrutivos do sono: avaliação pelo OSA-18. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, [s.l.], v. 72, n. 6, p.747-756, dez. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992006000600005>.

SILVA, Wallison Junio Martins da; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, n. 143, p.441-451, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgg/v14n3/v14n3a05.pdf>>. Acesso em: 13 mar. 2019.

SILVER, Frederick H.; FREEMAN, Joseph W.; DEVORE, Dale. Viscoelastic properties of human skin and processed dermis. **Skin Research And Technology**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.18-23, fev. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0846.2001.007001018.x>.

SOARES, Vania Toledo et al. BENEFÍCIOS DA MICROCORRENTES NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO. In: VI MOSTRA INTERNA DE TRABALHOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 6., 2012, Maringá. **Anais Eletrônico**. Maringá: Cesumar, 2012. p. 1 - 11.

SOUSA, Julyanna Neves de. **O uso da diatermia por radiofrequência no tratamento das rugas e flacidez facial: Revisão Bibliográfica**. 2016. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Fisioterapia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016.

SOUZA, Renan Salvioni de; PINHAL, Maria Aparecida da Silva. Interações em processos fisiológicos: a importância da dinâmica entre matriz extracelular e proteoglicanos. **Arquivos Brasileiros de Ciência da Saúde**, Santo André, v. 36, n. 1, p.48-54, abr. 2011.

STRUTZEL, Elenir et al. Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 22, n. 2, p.139-145, 2007.

SUCHARD, Cezar Augusto; FELDMANN, Davi Augusto; COSTA, Júlio Gustavo. **Anatomia e fisiologia da pele**. 2007. 53 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Medicina da Univille, Joinville, 2007. Cap. 1.

TANIGUCHI, Leandro Utino et al. Citoesqueleto e mecanotransdução na fisiopatologia da lesão pulmonar induzida por ventilador. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, p. 363-371. 26 jan. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v36n3/v36n3a15.pdf>>. Acesso em: 27 fev. 2019.

TENÓRIO, Pedro Pereira et al. O PAPEL DAS METALOPROTEINASES NO DESENVOLVIMENTO DO ANEURISMA DE AORTA. **Bvs Enfermagem**, Pernambuco, p.15-20, 2012.

TESTON, Ana Paula; NARDINO, Deise; PIVATO, Leandro. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, [S.l.], v. 1, n. 1, out. 2010. ISSN 2178-2571. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/451>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

TIMÓTEO, Ana Paula. **A Importância Do Enfermeiro Frente ao Cuidado e Curativo De Pacientes Queimados**. 2014. 62 f. Monografia (Especialização) - Curso de Enfermagem, Faculdade Método de São Paulo, São Paulo, 2014.

TOFETTI, Maria Helena de Faria Castro; OLIVEIRA, Vanessa Roberta de. A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. **Revista Científica da Universidade de Franca**, Franca, v. 1, n. 6, p.59-66, abr. 2006.

URASAKI, Maristela Belletti Mutt et al. Práticas de exposição e proteção solar de jovens universitários. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s.l.], v. 69, n. 1, p.126-133, fev. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2016690117i>.

VELARDE, Michael C. et al. Mitochondrial oxidative stress caused by Sod2 deficiency promotes cellular senescence and aging phenotypes in the skin. **Aging**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.3-12, 20 jan. 2012. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.100423>.

VELOSA, Ana Paula P.; TEODORO, Walcy R.; YOSHINARI, Natalino H.. Colágeno na cartilagem osteoartrótica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.160-166, jun. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0482-50042003000300006>.

YAMAGUCHI, Y.; HEARING, V. J.. Melanocytes and Their Diseases. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [s.l.], v. 4, n. 5, p.17-46, 1 maio 2014. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a017046>.

YIN, Bin; JIANG, Xian. Telomere shortening in cultured human dermal fibroblasts is associated with acute photodamage induced by UVA irradiation. **Advances In Dermatology And Allergology**, [s.l.], v. 1, p.13-18, 2013. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2013.33374>.

YOSHITO, Daniele. **Cultivo e Irradiação de Fibroblastos Humanos em Meio Enriquecido com Lisado de Plaquetas para Obtenção de Camada de Sustentação em Cultura de Células da Epiderme**. 2011. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência na Área de Tecnologia Nuclear, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Cap. 2.

YOUNG, Antony R.; CLAVEAU, Joël; ROSSI, Ana Beatris. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [s.l.], v. 76, n. 3, p.100-109, mar. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.038>.