

Soraia Alexandra dos Santos Gonzaga

**Antioxidantes orais vs. Aplicação tópica na
prevenção do envelhecimento cutâneo**

Orientadora: Maria Lídia Palma

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Tecnologia e Ciências da Saúde

Lisboa

2019

Soraia Alexandra dos Santos Gonzaga

Antioxidantes orais vs. Aplicação tópica na prevenção do envelhecimento cutâneo

Soraia Alexandra dos Santos Gonzaga

Antioxidantes orais vs. Aplicação tópica na prevenção do envelhecimento cutâneo

Dissertação defendida em provas públicas na
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia
16/10/2019, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação
n.o: 198/2019 de 2 de Agosto, com a seguinte composição:

Orientadora: Prof^a Doutora Lídia Palma

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof^a Doutora Paula Cristina Pereira

Orientador: Prof^a. Doutora Maria Lídia Palma

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Tecnologia e Ciências da Saúde

Lisboa

2019

Agradecimentos

Finalizada mais uma etapa na minha vida, não posso deixar de agradecer a todos os que me apoiaram em todos os momentos, e que contribuíram para este percurso académico que sempre irei recordar.

Primeiramente gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Lúcia Palma, por todo o apoio e disponibilidade que me deu na elaboração desta dissertação.

Aos meus colegas e amigos especialmente à Maria Ana, Mafalda Almeida, Mafalda Alves, Naimo Nangy e Maria Teresa Costa, que tornaram este meu percurso mais alegre e completo.

Ao meu namorado Tiago Francisco por todo o apoio e paciência durante estes anos.

A toda a minha família, especialmente aos meus pais, pois sem o esforço deles este meu percurso não seria possível.

Resumo

A pele é o maior órgão do corpo humano e cobre toda a superfície do corpo, num adulto aproximadamente 2 m² e constitui cerca de 16% do peso total do corpo. A pele é constituída pela epiderme, derme e hipoderme com uma estrutura e comportamento, que difere de acordo com a localização anatômica no corpo. A principal função da pele é de função barreira que contribuí para a regulação da temperatura do organismo e defesa contra agressões externas, assegurando a proteção e a relação entre o meio interior e o exterior.

O envelhecimento cutâneo é um fenómeno biológico irreversível com dois componentes, o envelhecimento intrínseco, associado aos processos degenerativos e genéticos e o envelhecimento extrínseco relacionado com os fatores ambientais (fotoenvelhecimento).

Esta dissertação é o resultado de uma revisão bibliográfica sobre envelhecimento cutâneo e as melhores possibilidades de prevenir e/ou retardar o envelhecimento através da utilização de antioxidantes por via oral e/ou aplicação tópica.

Palavras chaves: pele, envelhecimento cutâneo, teorias, aplicação tópica vs. ingestão, antioxidantes

Abreviaturas:

AGE - Produtos de glicação avançada

AP-1 - Proteína de ativação

ATP - Adenosina trifosfato

CAT - Catalase

CML - Carboximetil-lisina

Co-Q10 - Coenzima Q10

COX - Ciclooxigenase

DGS - Direção Geral da Saúde

EB – Estrato basal ou germinativo

EC – Estrato córneo

EE – Estrato espinhoso

EG – Estrato granuloso

EL – Estrato lúcido

FoxO – Fatores de transcrição

GPx – Glutathione peroxidase

IGF – Fator de crescimento da insulina

IL – Interleucina

LOX – Lipo-oxigenase

MAPKs - Mitogênico proteína quinase ativada

MMPs – Metaloproteinases de matriz)

MOLD – Dímero de glioxal-lisina

NF-kB – Fator nuclear kappa B

NIF – Fator nuclear

PGs – Prostaglandinas

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SOD – Superóxido dismutase

TGF – Fatores de crescimento

TIMP – Inibidores das metaloproteinases de matriz

TIMP -1 – Inibidor 1 das metaloproteinases de matriz

TIMP-3 – Inibidor 3 das metaloproteinases de matriz

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

UVC - Ultravioleta

Índice

<i>Agradecimentos</i>	1
<i>Resumo</i>	2
<i>Abreviaturas:</i>	3
<i>Introdução</i>	10
1 <i>Pele</i>	12
1.1 <i>Anatomia e fisiologia da pele humana</i>	12
1.1.1 <i>Epiderme</i>	13
1.1.2 <i>Derme</i>	14
1.2 <i>Anexos cutâneos</i>	15
1.2.1 <i>Glândulas sebáceas</i>	15
1.2.2 <i>Glândulas sudoríparas</i>	16
1.2.3 <i>Folículos pilosos</i>	16
1.3 <i>Função da pele</i>	16
1.3.1 <i>Barreira de Permeação</i>	17
1.3.2 <i>Barreira mecânica</i>	17
1.3.3 <i>Barreira aos raios UV</i>	17
1.3.4 <i>Barreira antimicrobiana e imunológica</i>	18
1.4 <i>Diferentes tipos de pele</i>	19
1.4.1 <i>Pele normal</i>	19
1.4.2 <i>Pele oleosa ou mista</i>	19
1.4.3 <i>Pele seca</i>	21
1.4.4 <i>Pele sensível</i>	22
2 <i>Teorias do Envelhecimento Biológico</i>	22
2.1 <i>Teorias do envelhecimento cutâneo</i>	22
2.1.1 <i>Teoria da longevidade programada</i>	23
2.1.2 <i>Teoria Endócrina e Teoria da Glicolização</i>	23
2.1.3 <i>Teoria Imunológica</i>	26
2.1.4 <i>Teoria da Reparação do DNA</i>	26
2.1.5 <i>Teoria do desgaste</i>	27
2.1.6 <i>Teórica mitocondrial</i>	27
2.1.7 <i>Teoria dos radicais livres</i>	27
3 <i>Envelhecimento Cutâneo</i>	28

3.1	Tipos de envelhecimento cutâneo	28
3.1.1	Envelhecimento extrínseco.....	28
3.1.2	Envelhecimento intrínseco	31
3.2	Processos bioquímicos do envelhecimento cutâneo.....	31
3.3	Sinais visíveis do envelhecimento da pele.....	31
3.3.1	Rugas	31
3.3.2	Perda de volume	34
3.3.3	Perda de densidade.....	36
4	<i>Antioxidantes</i>.....	36
4.1	Ingredientes antioxidantes de cosméticos e nutracêuticos	36
4.1.1	Carotenoides.....	38
4.1.2	Flavonoides	40
4.1.3	Flavanonas.....	43
4.1.4	Retinóides (Vitamina A)	43
4.1.5	Niacina.....	44
4.1.6	Vitamina C	45
4.1.7	Vitamina E	45
4.1.8	Coenzima Q10.....	46
4.1.9	Isoflavonas	48
4.1.10	Resveratrol	50
4.2	Paradoxo do excesso de antioxidantes	50
4.3	Ingestão vs. Aplicação de antioxidantes	52
	<i>Conclusão</i>	53
	<i>Bibliografia</i>.....	54

Índice de figuras

Figura 1 - Pirâmide etária de Portugal e União Europeia

Figura 2 – Estrutura da pele

Figura 3 – Camadas da pele

Figura 4 – Reação de Maillard

Figura 5 – Principais causas e consequências da ação dos radicais livres

Figura 6 – Penetração dos raios UVA e UVB na pele

Figura 7 – Tipo 1 – Rugas atroficas

Figura 8 – Tipo 2 – Rugas elastóticas

Figura 9 – Rugas de Expressão

Figura 10 – Tipo 3 – Rugas Gravitacionais

Figura 11 – Papilas na pele jovem

Figura 12 – Papilas na pele envelhecida

Figura 13 – Diagrama do balanço redox na pele

Figura 14 – Estrutura química do Betacaroteno

Figura 15 – Estrutura química do Licopeno

Figura 16 - Estrutura química da Astaxantina

Figura 17 - (A) Estrutura básica dos flavonóides (B) Estrutura básica dos flavonóides com grupo carbonilo no C-4

Figura 18- Estrutura química de Quercetina e Campferol

Figura 19 – Estrutura química da Catequina

Figura 20 – Estrutura química da Naringenina

Figura 21 – Estrutura química de Retinóides

Figura 22 – Estrutura química da Niacina

Figura 23 – Estrutura química do Ácido Ascórbico

Figura 24 – Estrutura química do Tocoferol

Figura 25 – Estrutura química da coenzima Q10

Figura 26 – Forma oxidada da coenzima Q10

Figura 27 – Forma reduzida da coenzima Q10

Figura 28 – Cadeia de transporte de eletrões

Figura 29 – Estrutura química da Genisteína

Figura 30 – Estrutura química da Daidzeína

Figura 31 - Estrutura química do Resveratrol

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação dos fotótipos de pele proposta por Fitzpatrick

Tabela 2 – Características da pele normal

Tabela 3 – Características da pele oleosa

Tabela 4 – Características da pele seca

Tabela 5 – Características da pele sensível

Tabela 6 – Efeitos da radiação UVA e UVB na pele

Tabela 7 – Diferença entre o rosto jovem e rosto envelhecido

Tabela 8 – Resultados do estudo

Tabela 9 – Resultados do grupo de tratamento com gel isoflavona

Tabela 10 – Desvantagem da ingestão oral vs. benefícios e desvantagem da aplicação tópica

Introdução

A temática do envelhecimento da população tem vindo ao longo dos anos a assumir um papel fulcral em diversos campos.

O aumento da esperança média de vida, e o conseqüente aumento da população ativa com idade mais avançada leva a uma preocupação com a aparência de forma mais cuidada. Segundo o “*World Population Ageing 2017*”, divulgado em 2017 pela Divisão de População das Nações Unidas (*United Nations Population Division*), o envelhecimento da população está a progredir rapidamente. As projeções das Nações Unidas preveem que o número de pessoas com mais de 60 anos será de 962 milhões de pessoas em 2017 e em 2050 mais de 2,1 mil milhões e no ano 2100 será de 3,1 bilhões. Já o número de pessoas com mais de 80 deverá atingir os 425 milhões em 2050 (Affairs, 2017).

A população idosa, pessoas com mais de sessenta anos é predominantemente composta por mulheres porque estas tendem a viver mais do que os homens. Em 2013, a nível mundial, havia 85 homens por cada 100 mulheres no grupo etário dos 60 e mais anos, e 61 homens por cada 100 mulheres no grupo etário dos 80 e mais anos (Baxter *et al.*, 2008; Estatística, 2015).

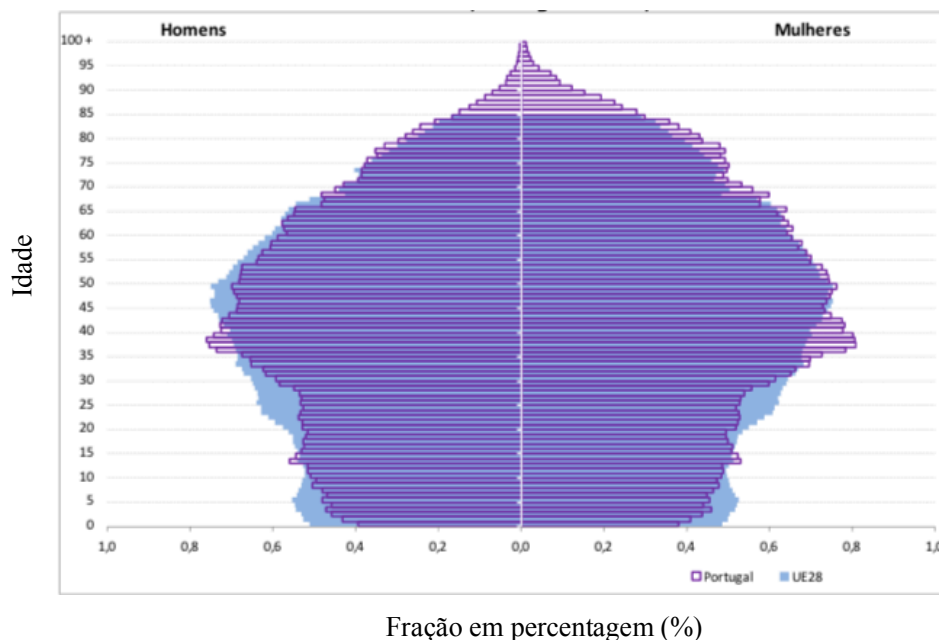


Figura 1 – Pirâmide etária de Portugal e União Europeia (Instituto Nacional de Estatística, 2015)

Viver mais tempo, não significa, contudo, viver melhor e com melhor qualidade de vida. Os objetivos na área do envelhecimento são o de viver com “Qualidade”.

Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS), a “Qualidade de Vida” pode ser definida como “uma percepção individual da posição na vida, no contexto do sistema cultural e de valores em que as pessoas vivem e está relacionada com os seus objetivos, expectativas, normas e preocupações. É um conceito amplo, subjetivo, que inclui de forma complexa a saúde física da pessoa, o seu estado psicológico, o nível de independência, as relações sociais, as crenças e convicções pessoais e a sua relação com os aspetos importantes do meio ambiente” (DGS, 2018).

A par do envelhecimento existe uma significativa investigação, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos durante o processo inevitável do envelhecimento. Desta forma uma das prioridades continua a ser a procura de novos compostos para prevenir e atenuar o envelhecimento, ao nível da aparência física, pelo que, a investigação na área de cosmética tem dedicado os seus esforços no sentido de desenvolver novos ativos cosméticos, entre os quais os antioxidantes são um exemplo concreto. No que respeita aos antioxidantes questiona-se qual a melhor opção, se a ingestão oral se aplicação tópica.

Esta dissertação tem como objetivo a revisão bibliográfica relativa ao uso oral e aplicação tópica dos anti-oxidantes em termos da sua eficácia no “combate” ao envelhecimento cutâneo.

A pesquisa de informação para a realização desta tese foi feita no site *pubmed* através dos filtros “Review” e com a frase formada “*oral antioxidants AND antiaging skin*” e “*topical antioxidants AND antiaging skin*”.

1 Pele

1.1 Anatomia e fisiologia da pele humana

A pele é o maior órgão do corpo humano e cobre toda a superfície do corpo adulto, aproximadamente 2 m² e constitui cerca de 16% do peso total do corpo. Existem dois tipos de pele: a pele-glabra sem pêlo, que existe na pele das mãos e planta dos pés, é uma pele mais espessa, mas suave que tem como função resistir à força de fricção e tração exercida pelo peso do corpo, e a pele pilosa que cobre a maior parte da superfície do corpo e que desempenha a função de “barreira”. Esta fronteira permite proteger o corpo das agressões externas e influencia a regulação corporal, assumindo também funções sensoriais, imunológicas e bioquímicas (Palma, 2014; Seeley, Stephens, & Tate, 2007).

O órgão pele é constituído por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica a derme, em continuidade com a derme encontra-se a hipoderme que serve apenas de contato com os órgãos subjacentes. Estas camadas juntamente com as estruturas adjacentes, como as glândulas, os pêlos e as unhas, constituem o sistema tegumentar (Montanari, 2016; Seeley et al., 2007).

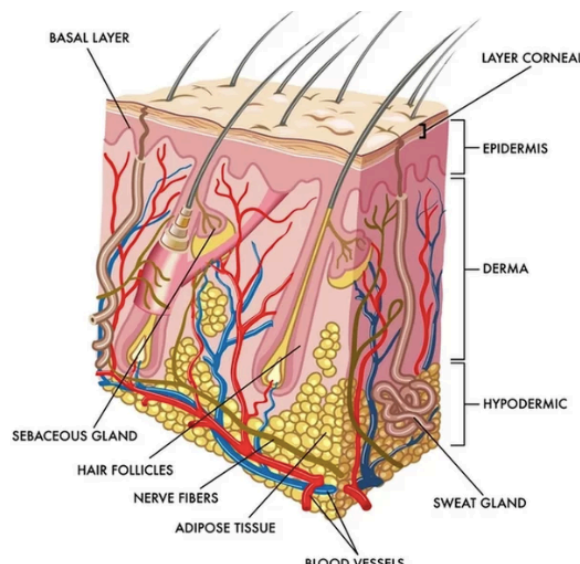


Figura 2 – Estrutura da pele (Zimmermann Ann, 2016)

1.1.1 Epiderme

A epiderme é a zona mais externa da pele, menos espessa que a derme, apresenta apenas 0,1 mm de espessura total, é mais fina à volta dos olhos (0,05 mm) e mais espessa na sola dos pés (entre 1 a 5 mm) (Seeley *et al.*, 2007).

A epiderme é constituída desde o seu interior até à superfície por cinco estratos bem definidas. O estrato basal ou germinativo (EB), Estrato espinhoso (EE), o Estrato granuloso (EG), Estrato córneo (EC) e o Estrato lúcido (EL) (McGrath & Uitto, 2016; Montanari, 2016; Seeley *et al.*, 2007).

O estrato basal ou germinativo é a camada mais profunda, onde as células se apresentam de forma cúbica sobre a membrana basal, que separa a derme da epiderme. Nesta camada os queratinócitos dão, continuamente, origem a novas “células filhas” pelo que, a atividade mitótica é muito intensa. Os melanócitos que sintetizam a melanina, responsável pela cor da pele e com a função de minimizar os danos teciduais causados pela radiação ultravioleta, estão igualmente localizados neste estrato.

O estrato espinhoso é constituído por células poliédricas, provenientes da camada basal. Estas células são unidas por junções celulares conhecidas como desmossomas. Os desmossomas juntamente com os filamentos de queratina desempenham um papel importante na manutenção da coesão. A atividade mitótica neste estrato embora presente é menos intensa.

O estrato granuloso deve o seu nome à acumulação de grânulos de queratina. Estes grânulos formam-se como resultado da perda do núcleo e achatamento dos próprios queratinócitos, formando placas de queratina. É um estrato rico em lípidos que contribuem para a formação de uma camada lipídica que tem como função constituir uma barreira à entrada de substâncias estranhas, bem como evitar a desidratação da pele.

O estrato córneo é a camada mais superficial da epiderme e atua como barreira. É constituído por células escamosas que, correspondem ao estágio final de diferenciação celular das células do estrato basal, estas são achatadas e mortas, com o citoplasma cheio de queratina.

O estrato lúcido: é formada por uma camada de células achatadas, ricas em grânulos proteicos, normalmente, está presente numa pele ausente de folículos pilosos, que é o caso das palmas das mãos e das plantas dos pés.

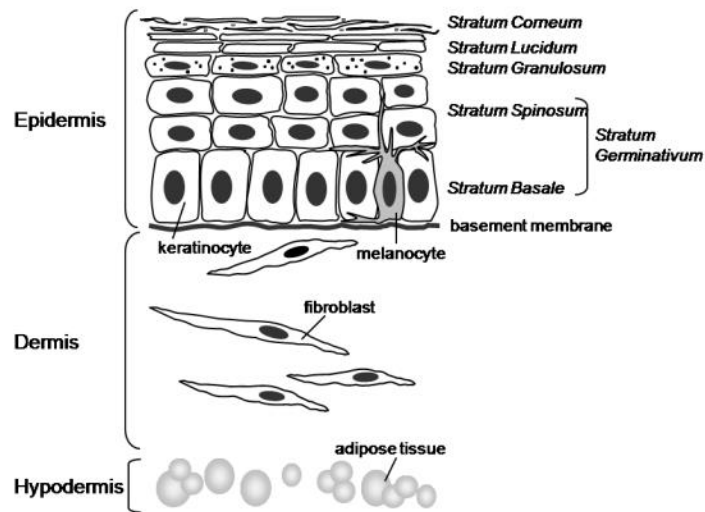


Figura 3 – Camadas da Pele (Brohem *et al.*, 2011)

1.1.2 Derme

A derme situada entre a epiderme e a hipoderme, é responsável pela maior parte da resistência estrutural da pele. A derme é constituída por fibras de colagénio, fibras de elastina e reticulares, por ordem decrescente de percentagem relativa. A derme é capaz de fomentar a sustentação da epiderme, e tem uma importante participação nos processos fisiológicos e patológicos do órgão cutâneo. A derme divide-se em duas camadas: a camada papilar e a camada reticular (Montanari, 2016b; Seeley *et al.*, 2007; Teston, Nardino, & Pivato, 2010).

A derme papilar é a mais superficial, apresenta uma organização irregular com menos fibras de colagénio e elastina do que a camada reticular. As papilas dérmicas encontram-se nesta camada e pretendem aumentar a superfície de contato entre a derme e a epiderme de modo a suprir as necessidades metabólicas da epiderme (Montanari, 2016).

A derme reticular é organizada por bandas largas de colagénio intercaladas com longas fibras de elastina (Seeley *et al.*, 2007). O colagénio é uma proteína fibrosa, que constitui o componente mais abundante da matriz extracelular com a propriedade de promover a resistência da pele. Numa pele adulta existe cerca de 90% de colagénio tipo I e 10% de colagénio tipo III. Presume-se que haja uma redução da síntese e da quantidade total de colagénio em cerca de 1% ao ano a partir da vida adulta (18 anos) por área de superfície da pele. A formação e deposição desta fibra exerce um papel importante na resposta de cicatrização, uma vez que a modulação

da migração e proliferação celular garantem a eficácia do processo de reparo (Brink, Stalling, & Nicoll, 2005; Leila *et al.*, 2005).

Existem múltiplos tipos de fibras de colagénio (28 no total) que constituem um terço das fibras totais do organismo, as que estão correlacionadas com a pele são:

- 1) Colagénio de tipo I na derme reticular
- 2) Colagénio de tipo II e III na derme papilar
- 3) Colagénio de tipo IV presente em vasos sanguíneos

As fibras elásticas são constituídas por elastina e fibrilina subdividindo-se em:

1. elaúncias responsáveis pelo movimento de distensão e contração da derme papilar.
2. oxitalânicas propriamente ditas responsáveis pelos movimentos de distensão e contração da derme reticular.
3. elásticas, propriamente ditas, responsáveis pelos movimentos de distensão e contração da derme reticular (Kono *et al.*, 1990).

1.2 Anexos cutâneos

Classificam-se como anexos cutâneos as glândulas sebáceas, as glândulas sudoríparas, os folículos pilosos e as unhas.

1.2.1 Glândulas sebáceas

As glândulas sebáceas estão localizadas na derme e são glândulas alveolares que produzem o sebo¹ localizadas na derme. A maioria das glândulas sebáceas estão unidas através de um canal que se situa na parte superior dos folículos pilosos, a partir do qual o sebo lubrifica o pêlo e a superfície da pele.

O sebo funciona como uma substância impermeabilizante e assim previne a desidratação e protege a superfície da pele contra agentes bacteriano, embora quase inexistente

¹ Substância oleosa, branca rica em lípidos (Seeley).

nas crianças, nos adultos é produzido em toda à superfície corporal, com exceção da palma das mãos e dos pés.

1.2.2 Glândulas sudoríparas

É função das glândulas sudoríparas a produção e secreção de suor, principalmente a regulação da temperatura corporal e a eliminação de substâncias tóxicas para o organismo (Seeley *et al.*, 2007). As glândulas sudoríparas dividem-se em:

- 1) glândulas écrinas presentes em quase todas as partes da pele, desde o nascimento, atuam na regulação da temperatura do corpo através da evaporação do suor.
- 2) glândulas apócrinas, que apenas, começam a produzir suor na puberdade (devido às alterações hormonais que ocorrem nesta fase) têm uma excreção oleosa e viscosa, presumindo-se que tenham função nas mensagens sexuais olfativas (Pariser, 2013).

1.2.3 Folículos pilosos

Os folículos pilosos encontram-se distribuídos por toda a superfície corporal e a cada folículo está associado um músculo eretor. O processo de crescimento capilar é semelhante ao da pele: na base do folículo ocorre a divisão celular e as células diferenciam-se por queratinização formando por fim o pêlo.

O folículo piloso é considerado um elemento importante na permeação cutânea de substâncias, uma vez que podem funcionar como depósitos de fármaco na pele (Seeley *et al.*, 2007).

1.3 Função da pele

A pele (Sistema Tegumentar) apresenta inúmeras funções entre as quais a sensorial, a barreira, a de excreção, a regulação da temperatura e a produção de vitamina D. De todas as funções inumeradas a função de barreira é a que garante uma eficaz defesa, através da sua resistência, semi-permeabilidade, permitindo desta forma a relação entre o meio interior e o exterior (Leonardi, 2017).

Sendo um órgão sensorial a pele tem a capacidade de detetar o frio, o calor, a dor, a pressão e o tato. A temperatura da pele que está normalmente entre os 28°C e 32°C, não apresenta danos entre os 20°C e os 40°C, já o interior do nosso organismo deve para funcionar

corretamente manter-se por volta dos 37°C. A pele desempenha, deste modo, um papel essencial na manutenção da temperatura interna constante.

Na presença de calor (febre ou temperatura exterior elevada), os vasos sanguíneos, que irrigam a pele, dilatam-se deslocando mais sangue para a superfície, a secreção do suor aumenta e provoca arrefecimento por evaporação da água. Quando o meio ambiente arrefece a sudação diminui e os vasos sanguíneos retraem-se. A epiderme torna-se o mais isolante possível para conservar o calor interno.

1.3.1 Barreira de Permeação

Os queratinócitos que fazem parte da epiderme vão perdendo a capacidade de renovação, conseqüentemente, acumulam-se à superfície levando ao espessamento cutâneo o que também vai contribuir para a existência de uma menor capacidade de permeabilidade cutânea.

Com o avanço da idade existe uma diminuição da libertação de citoquinas como interleucina (IL) e de hormonas sexuais como a hormona estrogénio e progesterona que vão comprometer a função barreira de permeação (Elias & Ghadially, 2002; Tsutsumi & Denda, 2007).

1.3.2 Barreira mecânica

A elasticidade da derme e o manto de tecidos adiposo da hipoderme permitem que a nossa pele proteja o organismo contra choques. Se as fricções repetidas são exercidas sobre a mesma zona do corpo, a camada córnea fica mais espessa para amortecer a pressão. As calosidades são um exemplo deste fenómeno que são, geralmente, amareladas com linhas cruzadas na superfície da pele. Estas formam-se na parte exterior e superior das extremidades dos dedos, debaixo do dedo grande e no calcanhar.

1.3.3 Barreira aos raios UV

Os melanócitos, presentes na epiderme, produzem melanina e distribuem-na aos queratinócitos vizinhos por intermédio de dendrites². Quando a pele fica exposta ao sol, os melanócitos aumentam a produção de melanina e as dendrites alongam-se. A pele dispõe assim da melanina que é uma dupla proteção natural com a propriedade de absorção dos raios UVA e UVB, com vista a evitar a penetração dos raios nas camadas mais profundas que são mais

² Prolongamentos celulares em forma de braços

vulneráveis. Por ação do sol os queratinócitos ficam maiores e a camada córnea torna-se mais grossa. Esta proteção natural só é eficaz até uma determinada quantidade de raios UV, a partir da qual surgem danos mais ou menos acentuados dependendo do tipo de pele e da quantidade de exposição solar. A tolerância da pele ao sol é uma característica individual e está relacionada com o fototipo. O nível de tolerância varia segundo os indivíduos, sendo que as peles mais claras são menos resistentes (Tadokoro *et al.*, 2005).

Em 1976, Fitzpatrick classificou a pele humana em seis tipos de acordo com o fototipo e etnia, variando do tipo I (pele mais branca) ao tipo VI (pele negra).

	Fototipo	Eritema	Pigmentação	Sensibilidade
I	Branca	Sempre se queima	Nunca se bronzeia	Muito sensível
II	Branca	Sempre se queima	Às vezes bronzeia	Sensível
III	Morena clara	Queima (moderado)	Bronzeia (moderado)	Normal
IV	Morena moderada	Queima (pouco)	Sempre se bronzeia	Normal
V	Morena escura	Queima (raramente)	Sempre se bronzeia	Pouco sensível
VI	Negra	Nunca se queima	Totalmente pigmentada	Insensível

Tabela 1- Classificação dos fotótipos de pele proposta por Fitzpatrick (Mo, 2011)

1.3.4 Barreira antimicrobiana e imunológica

Os corneócitos que constituem cerca de 80% do estrato córneo estão ligados aos lípidos e constituem um manto quase impermeável que impede a penetração de agentes químicos nocivos ao organismo.

O manto hidrolipídico é composto por suor, água e proteínas resultantes da queratinização, que entre outras, tem a propriedade de lubrificação da pele à superfície e de manter um pH ácido (4,5 e 5,5) que, favorece a proliferação da flora saprófita (bactérias “boas”) que prospera entre os corneócitos (mais de 1000 m²) e evita que as bactérias indesejáveis, tais como os fungos e os vírus proliferem e penetrem no organismo. O equilíbrio do filme hidrolipídico é, deste modo, essencial para a manutenção da saúde da pele sem o qual a epiderme, não consegue desempenhar a sua função barreira e torna-se mais sensível às agressões e às infeções.

Se um corpo estranho for capaz de atravessar o manto hidrolipídico, a pele dispõe ainda de recursos imunológicos para o eliminar. Assim, desde que um agente estranho seja detetado à superfície da pele, os queratinócitos sintetizam péptidos antimicrobianos com uma

larga ação antibacteriana. De seguida “entram em ação” as células de Langerhans que capturam os elementos indesejáveis e os transmitem aos linfócitos T, células que vão desencadear a eliminação dos corpos estranhos. Na derme os macrófagos constituem ainda uma linha de defesa complementar às baterias ou vírus que escapam à vigilância das células Langerhans (Noviderm, n.d.-a).

1.4 Diferentes tipos de pele

Existem várias formas para classificar a pele, seja de acordo com a cor da pele ou quanto à textura da pele (fina, normal e espessa), mas a mais utilizada e a mais prática está, contudo, relacionada com as excreções (Roberts, 2009).

1.4.1 Pele normal

O tipo de pele normal é tipo de pele do bebé, que é difícil de encontrar em adultos. Podemos descrever este tipo de pele como suave e sedosa ao toque, nem pele seca nem oleosa ou sensível. Na pele normal, os poros são pequenos e fechados, é bem hidratada, não existe nem secreção excessiva de sebo nem suor e não existe brilho na pele. A pele normal é a prova do correto equilíbrio hormonal e do funcionamento ideal das diferentes camadas da pele (Barel *et al.*, 2005; Dermatologia, n.d.; Noviderm, n.d.-b).

Caraterísticas fisiológicas de uma pele normal	Aspeto clínico de uma pele normal
-Pigmentação uniforme	-Tez uniforme, aspeto mate (nem seco nem oleoso)
-Filme hidrolipídico equilibrado	-Sem rugas
-Processo de queratinização normal, pele de textura normal e fina	-Sem poros abertos
-Vascularização normal (não visível)	-Sem comedões abertos ou fechados

Tabela 2 – Caraterísticas de uma pele normal (Barel, Paye, & Howard, 2014)

1.4.2 Pele oleosa ou mista

A pele oleosa ou mista resulta de um desequilíbrio, entre o nível do conteúdo de óleo e de água do filme hidrolipídico. Estas peles apresentam um elevado nível de fase oleosa e por isso a pele desidrata (diminuição da fase aquosa), resultando uma pele seborreica devido à diminuição de fase aquosa (A. Barel *et al.*, 2005).

A pele oleosa está associada a uma desregulação das glândulas sebáceas com excesso de secreção de sebo. Os adolescentes são os mais afetados com este tipo de pele, uma vez que a produção de hormonas sexuais (testosterona) aumenta, significativamente, nos rapazes e nas raparigas durante esta fase. A hormona de crescimento também estimula a secreção de sebo e contribui para o aumento da espessura da pele.

Esta pele caracteriza-se por apresentar relevos irregulares, excesso de brilho e poros dilatados surgindo, nalguns casos, os pontos negros e borbulhas, que são o resultado da acumulação excessiva de sebo, segregada pela glândula sebácea e que preenche o poro da pele. Existem comedões aberto ou ponto negro na qual a parte em contato com o ar oxida e torna-se negra.

Na pele mista coexistem zonas de pele seca e de pele oleosa, na zona T (testa, nariz e queixo) em que existe uma maior concentração de glândulas sebáceas há mais sebo e por isso a pele é mais oleosa, as zonas mais secas, com menos sebo, podem apresentar algumas descamações (Dermatologia, n.d.; Noviderm, n.d.-b).

Caraterísticas fisiológicas de uma pele oleosa/mista	Aspeto clínico de uma pele oleosa/mista
-Pigmentação pode ser uniforme ou apresentar lentigos	-Tez brilhante com teste do papel positivo
-Filme hidrolipídico desequilibrado: -Excesso de fase oleosa (>O) - pele seborreica -Diminuição de fase aquosa (<A) - pele oleosa desidratada	-Maior tendência a desenvolvimento de microquistos sebáceos -Numa pele oleosa desidratada há falta de flexibilidade
-Processo de queratinização afetado, apresentando-se uma pele mais espessa	-Poros abertos: oxidação da gordura adquirindo cor escura – “pontos negros” -Poros fechados: sem oxidação de gordura permanecendo brancos – “pontos brancos” (muito comum em torno dos olhos)
-Vascularização normal (não visível à superfície)	

Tabela 3 – Caraterísticas de uma pele oleosa (Barel *et al.*, 2014)

1.4.3 Pele seca

A pele seca apresenta um aspeto baço, áspera ao toque, poros muito fechados, muito pouca elasticidade e flexibilidade, o que pode tornar as rugas mais vincadas. Este tipo de pele é bastante desconfortável pela sensação de pele muito esticada, prurido (por vezes com vermelhidões), dardos³ ou descamação, frágil e reage fortemente às agressões exteriores (frio, calor, vento).

A secura da pele pode ter três origens:

- Alteração do filme hidrolipídico pela falta de lípidos;
- Falta de água na epiderme;
- Problema na descamação quando as células mortas da camada córnea não conseguem ser corretamente eliminadas e a pele fica com um aspeto seco e rugoso.

Existem peles mais predisposta a tornarem-se secas como as peles finas e pálidas ou das pessoas mais velhas, em que há pouca atividade das glândulas sebáceas. Os outros tipos de peles podem, por vezes, passar por uma transição de pele mais seca quando expostas a fatores exteriores (frio, vento, uso de cosméticos agressivos para a pele) (Barel *et al.*, 2005; Dermatologia, n.d.).

Caraterísticas fisiológicas de uma pele seca	Aspeto clínico de uma pele seca
Pigmentação pode ser uniforme ou apresentar lentigo	Tez baça e sensação de “repuxamento”
Filme hidrolipídico desequilibrado: -Diminuição de fase oleosa (<O): pele alípica ⁴ (mais comum nos jovens) -Diminuição de fase aquosa (<A): pele desidratada (mais comum nos idosos)	-Descamação -Prurido
Processo de queratinização afetado apresentando-se uma pele fina (hiperdescamação), acompanhada de prurido	
Vascularização normal (não visível)	

Tabela 4 – Caraterísticas de uma pele seca (Barel *et al.*, 2014)

³ Denominação de lesões cutâneas circunscritas formadas por placas escamosas

⁴ Designada também por pele seca

1.4.4 Pele sensível

A classificação como “pele sensível” deve-se ao relato de pessoas que tiveram reações a produtos cosméticos (cremes, gel de duche) ou devido à exposição solar.

A classificação deste tipo de pele é comum em indivíduos de pele branca e pensa-se que está relacionada com uma alteração genética, que ainda não está definida, e que leva a uma maior reatividade por parte do sistema imunitário e a uma capilaridade superficial hiperativa.

Todos estes indivíduos com este tipo de pele apresentam características comuns, nomeadamente, uma tez clara, espessura de pele muito fina apresentando, frequentemente, telangiectasias⁵ e produção de secreções diminuída na generalidade (Barel *et al.*, 2005).

Caraterísticas de uma pele sensível	Manifestações cutâneas na pele sensível
-Espessura da pele fina	-Vermelhidões
-Tez clara	-Prurido
-Sistema imunitário reativo	-Ardor
-Produções sebáceas e sudoríparas diminuídas	-Reação a produtos novos e a condições ambientais

Tabela 5– Caraterísticas de uma pele sensível (Barel *et al.*, 2014)

2 Teorias do Envelhecimento Biológico

2.1 Teorias do envelhecimento cutâneo

O envelhecimento embora, tenha sido sempre alvo de muito interesse e estudo, não existe ainda uma teoria comumente aceite que o consiga explicar, não só em termos do seu aparecimento como do seu desenvolvimento. Pelo que, existem várias teorias para explicar este fenómeno fisiológico.

Existem duas classificações para agrupar as teorias do envelhecimento. As teorias genéticas, que atribuem o fenómeno do envelhecimento aos genes e as teorias estocásticas que

⁵ São vasos capilares finos, vermelhos ou acastanhados que se adensam debaixo da superfície da pele

relacionam o envelhecimento com acumulação aleatória de lesões, associadas à ação ambiental provocando um declínio fisiológico progressivo (Mota, Figueiredo, & Duarte, 2004).

2.1.1 Teoria da longevidade programada

Nesta teoria o envelhecimento é o resultado da ativação e inativação de certos genes que conduzem à perda de funções celulares. Podemos definir senescência de uma célula como uma altura no tempo em que os défices associados à idade se manifestam. A menopausa, a doença vascular, o cancro podem ser exemplos de envelhecimento programado (Mitra, Datta, Paramesh, & Patwardhan, 2011).

2.1.2 Teoria Endócrina e Teoria da Glicolisação

A teoria endócrina defende que os “relógios” biológicos têm a função da regulação hormonal e assim controlam a velocidade do envelhecimento. Os estudos recentes que sustentam esta teoria demonstram que o envelhecimento é, de certa forma, influenciado pelos níveis hormonais e que a via de sinalização da insulina (*Insuline Growth Factor*, IGF) tem um importante papel no envelhecimento (van Heemst, 2010). O aumento da longevidade deve-se há existência de mutações nesta via que leva à diminuição da IGF, que tem como a ativação do grupo de genes (*Transcription factors*, FoxO) que, por sua vez, levam ao consumo de lípidos em vez de glicose, com o concomitante aumento da resistência celular ao *stress*, diminuição da inflamação de baixo grau e aumento da biogénese mitocondrial (Atwood & Bowen, 2011; Liguori *et al.*, 2018).

2.1.2.1 Formação dos AGE (Advanced glycation end-products)

A glicação das proteínas inicia-se com um processo não enzimático entre o aldeído de açúcar e uma cetona, com um grupo amina da lisina, resultando a formação de uma base de *Schiff* instável, que pode então ser submetido a um rearranjo de Amadori, originando um produto estável.

Tanto a base de *Schiff* como o produto de Amadori podem ser transformados após uma reação adicional em AGE como a carboximetil-lisina (CML), pentosidina. A pentosidina aparenta ser um marcador útil de proteínas de glicação, como se tem encontrado no colagénio de todos os tecidos (Daniel, Reto, & Fred, 2001).

2.1.2.2 Glicação do colagénio e envelhecimento cutâneo

A reação de *Maillard*, também denominada glicação é um processo de escurecimento não enzimático, resultando da redução dos açúcares e do grupo amina dos aminoácidos e das

proteínas. Este processo ocorre lentamente, conduz à acumulação ao longo da vida dos produtos resultantes da glicação das proteínas, as proteínas mais afetadas são as de colagénio.

A glicação das proteínas contribui para o envelhecimento cutâneo e deterioração do colagénio. Esta teoria é suportada pelo envelhecimento, visível em indivíduos diabéticos, onde a glicação está aumentada uma vez que há um aumento dos níveis de açúcar em circulação.

Uma vez que a formação de produtos provenientes do *crosslinking* da glicação está dependente das reações de oxidação, os antioxidantes (misturas de extratos solúveis em água provenientes de sementes de uva, e outros solúveis em lípidos como o tocoferol) são usados como estratégia para prevenir a glicação. Os ensaios efetuados usaram como grupo de controlo farmacos antiglicação (as aminoguanidinas). Os resultados obtidos permitiram concluir que os anti-oxidantes, têm um efeito protetor contra a glicação semelhante ao que se obtém com as aminoguanidinas (Barbosa, Oliveira, & Tojal, 2008).

2.1.2.3 Papel da glicação das proteínas no envelhecimento cutâneo

As ligações cruzadas da piridinolina são formadas enzimaticamente pela lisil-oxidase, processo enzimático que é importante para o desenvolvimento correto da matriz extracelular. As ligações cruzadas que não são formadas enzimaticamente são o resultado de reações químicas espontâneas entre as proteínas e os açúcares.

Os AGE são formados através rearranjo de *Amadori* e das reações de *Maillard*. As estruturas dos AGE, pentosidina e dímero de metil-glioxalisina (MOLD), são proteínas com cruzamento entre a lisina e arginina ou entre os dois resíduos de lisina (Figura 4).

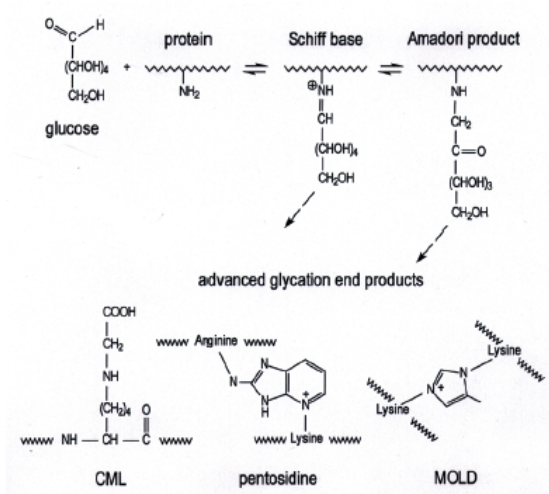


Figura 4 – Reação *Maillard* (Daniel *et al.*, 2001)

Com o envelhecimento e a diabetes a pentosidina está aumentada nas proteínas plasmáticas, no cristalino e nos tecidos ricos em colagénio.

Foram efetuados ensaios experimentais utilizando como grupo controlo e um grupo de pessoas não diabéticas, com o objetivo da análise dos produtos da reação de Maillard no colagénio da pele de um diabético. Os resultados obtidos mostraram que existe uma relação entre a acumulação do colagénio glicado em ambos os grupos. O produto inicial desta reação, em indivíduos normais com idade entre os 20 e 85 anos encontrou-se aumentado em 33%, os produtos AGE, como a CML e a pentosidina, aumentaram até cinco vezes. Em pacientes diabéticos os valores para o produto da reação de *Amadori* foi o triplo, sendo que se formou duas vezes mais AGE que nos indivíduos normais (Daniel *et al.*, 2001).

A glicação tem como efeito adverso a alteração das características do colagénio, tornando-o mais quebradiço afetando assim a agregação dos monómeros do colagénio em fibras, influenciando não só as propriedades do colagénio e da matriz extracelular, como também as interações matriz-célula (Daniel *et al.*, 2001).

A matriz extracelular modula muitas das características das células, incluindo a migração, o crescimento, a proliferação, a diferenciação e a expressão do gene. Assim as mudanças fisiológicas dos componentes da matriz, como a glicação não enzimática do colagénio, podem afetar o comportamento de muitas células. Os estudos demonstraram que as células que crescem em matrizes compostas por proteínas glicada diferem das células que crescem em matrizes normais, nomeadamente a nível do crescimento, diferenciação, expressão do gene, mobilidade e respostas às citosinas.

Muitos dos recetores dos AGE foram identificados na expressão de células com um amplo comprimento, demonstrando que os componentes da matriz glicada podem influenciar o comportamento da célula (Daniel *et al.*, 2001).

2.1.2.4 Estratégias para inibir a formação de AGE

Existem vários alvos para a inibição da formação de AGEs, podem ser utilizados inibidores que competem com o açúcar modificando o grupo amina livre da proteína impedindo, a sua ligação ao açúcar. Como exemplo deste processo, é a ação do fármaco aspirina que, bloqueia a glicação pela acetilação dos resíduos de lisina.

No entanto existem outros inibidores que reagem com a aldose e a cetose, competidores de proteínas, desviando-as das reações de *Maillard* com as proteínas. Esta classe de inibidores é composta com grupos amina livres, como resíduos de aminoácidos de lisina, arginina, e componentes como a carnosina ou etanolamina. O inibidor mais conhecido é a aminoguanida que provavelmente atua em mais do que um passo da cascata de Maillard. A aminoguanida reage com os componentes de *Amadori*, sequestrando os intermediários reativos de dicarbonilo que surgem a partir da oxidação dos produtos de reação de Amadori ou açúcares livres. No entanto a aminoguanida é um fármaco que têm efeitos negativo, uma vez que diminui os compostos carbonilos essenciais como o piridoxal-5'-fosfato (vitamina B6). Existem outros inibidores como a piridoxamina ou pirofosfato de tiamina, que inibem mais eficazmente os inibidores dado que inibem o passo de conversão dos intermediários de *Amadori* em AGE.

Uma vez que a formação de AGE é dependente das reações de oxidação o uso de antioxidantes tais como a vitamina C e E são uma estratégia alternativa à prevenção do avanço da glicação (Daniel et al., 2001).

2.1.3 Teoria Imunológica

A teoria imunológica aborda as alterações que existem no sistema imunológico que, está programado para perder, a sua capacidade de ação à medida que envelhecemos. Os anticorpos começam a perder a sua eficácia, podendo originar o surgimento de novas doenças conduzindo ao stress oxidativo e levar à morte (Bennett, Robinson, Baron, & Cooper, 2008).

2.1.4 Teoria da Reparação do DNA

A teoria da reparação do DNA defende que o envelhecimento se deve ao processo cumulativo de agressões pelo meio externo. Uma vez que, à medida que envelhecemos existe uma diminuição da capacidade de reparação do DNA, este processo leva, consequentemente, a um aumento de sucessivos erros ao nível do DNA gerando assim vários danos (Jin, 2010).

Hart e Setlow são os autores desta teoria e defendem que “a velocidade de reparação do DNA determina o tempo de vida entre as espécies e entre indivíduos da mesma espécie”. Estas conclusões foram retiradas após vários estudos realizados em que diferentes células de um organismo possuem capacidades diferentes de reparação do DNA, concluindo estar relacionado com o envelhecimento e não a causa do mesmo (Mota *et al.*, 2004).

2.1.5 Teoria do desgaste

A teoria do desgaste foi apresentada pela primeira vez em 1882, por *Weismann* e mais tarde confirmada experimentalmente por *Hayflick* e *Morhead*, defende que, com o envelhecimento as células vão perdendo funções o que leva ao seu desgaste. Estes investigadores constataram que “quando células normais de um embrião humano se multiplicam em condições favoráveis, o fenótipo de envelhecimento e a morte são uma consequência inevitável após cerca de 50 multiplicações da população” (Harris, 2009; Mota *et al.*, 2004).

2.1.6 Teórica mitocondrial

Segundo a teoria mitocondrial o envelhecimento é também devido ao metabolismo aeróbio das células. Quanto maior a taxa metabólica basal de oxigénio de um organismo menor a sua esperança de vida. Esta teoria apresentada por *Pearl* que visa permitir a obtenção de uma taxa de vida útil do envelhecimento, não explica o tempo de vida máximo e, portanto, não é muito completa (Brys, Vanfleteren, & Braeckman, 2007; Hulbert, Pamplona, Buffenstein, & Buttemer, 2007).

2.1.7 Teoria dos radicais livres

A teoria dos radicais livres, parece ser, a teoria mais completa e explicativa sobre o processo do envelhecimento. *Gershman* em 1954 foi o autor desta teoria que mais tarde foi desenvolvida por *Harman*, que defendeu que uma célula funciona como uma balança, na qual deve existir um equilíbrio entre as espécies oxidativas (ROS ou radicais livres) e as espécies anti-oxidantes. No entanto este equilíbrio não é fácil de se obter pelo que conduz ao processo denominado stress oxidativo e por isso o envelhecimento surge por acumulação de lesões provocadas pelos radicais livres (Dunn & Koo, 2013).

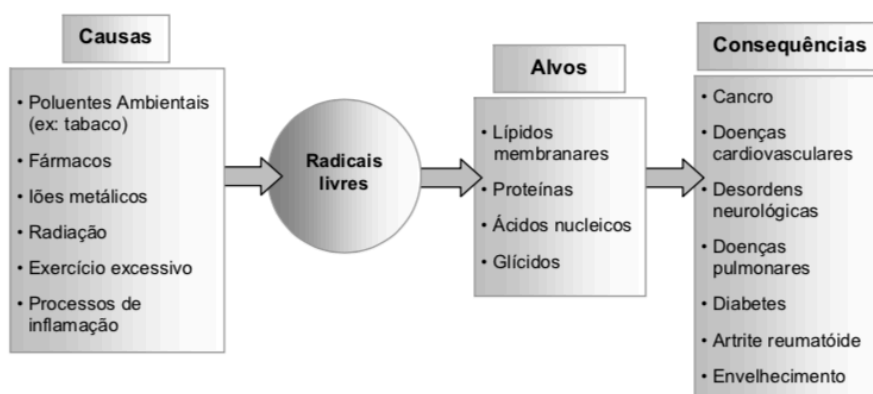


Figura 5 - Principais causas e consequências da ação dos radicais livres (Ferreira & Abreu, 2007)

Existem evidências que mostram que ROS podem estar envolvidos em mais de cinquenta doenças, como por exemplo as doenças pulmonares, nomeadamente enfisema, displasia bronco-pulmonar, pneumoconiose e asma entre outras. A literatura tem mostrado que, após a chegada dos neutrófilos ao interstício pulmonar, a ativação destas células gera um radical superóxido que lesa diretamente a membrana das células intersticiais e do endotélio. Como consequência ocorre lesão tecidual progressiva, pois o neutrófilo produz enzimas proteolíticas que degradam a elastina do arcabouço pulmonar (Desai *et al.*, 2010; Vasconcelos, Cardoso, Josino, Macena, & Bastos, 2014).

3 Envelhecimento Cutâneo

Podemos definir o envelhecimento cutâneo como um processo biológico contínuo e complexo, que se caracteriza por alterações celulares e moleculares, com diminuição progressiva da capacidade de homeostase do organismo, senescência e/ou morte celular (Vieira *et al.*, 2011). No entanto, o envelhecimento é o resultado da combinação dos efeitos do tempo e está relacionado com os fatores ambientais (envelhecimento extrínseco), e fatores genéticos (envelhecimento intrínseco) (Leonardi, 2017).

3.1 Tipos de envelhecimento cutâneo

3.1.1 Envelhecimento extrínseco

O fotoenvelhecimento é, um tipo de envelhecimento extrínseco, causado pelos danos que os raios ultravioleta (UV) produzem na pele. Os raios UV tem um grande impacto no envelhecimento extrínseco, são responsáveis por cerca de 80% do dano celular. O tabaco, a poluição ambiental e o estilo de vida são outros fatores externos que contribuem, igualmente, para o envelhecimento extrínseco.

A radiação UV subdivide-se em três bandas de comprimento de onda, UVA, UVB e UVC.

A radiação UVA e UVB são responsáveis por aproximadamente 85% das rugas e 90% do aspeto de pele envelhecida.

A banda UVA é a de maior comprimento de onda (315 nm a 400 nm) e mantém durante todo o ano a mesma intensidade, constitui aproximadamente 90% a 95% da radiação UV que chega à superfície terrestre e é responsável pelo tom bronzeado da pele

Apesar da radiação UVA causar menos impacto na produção de eritema esta é indutora de processos oxidativos. Os raios ao serem absorvidos vão reagir com o oxigénio molecular, originando as espécies reativas, que poderão induzir reações inflamatórias na pele.

As radiações UVA subdividem-se em dois grupos: UVA-1 (340nm a 400nm) UVA-2 (315 nm a 349nm). A radiação UVA-2 é a que causa maiores danos na pele e, apesar de ter menor comprimento de onda, tem maior capacidade de penetração cutânea (Marques Lopes, de Oliveira da Cruz, & de Aleluia Batista, 2012).

A radiação UVA atinge indiretamente a molécula de DNA, através da produção de ROS que atuam na ativação de fatores envolvidos na transcrição do DNA, levando ao aparecimento de mutações.

A radiação UVB, tem uma ação direta sobre o DNA, provocando de-aminação dos polinucleótidos da cadeia de DNA. A radiação UVA, pode ainda induzir a produção de metaloproteinases de matriz, enzimas que têm a capacidade de degradar os componentes da matriz extracelular através da ativação da proteína-1 (AP-1) e do fator de transcrição nuclear (NF-kB), os quais são responsáveis pela síntese das metaloproteinases de matriz (MMPs) e pela quimiotaxia das colagenases. As ações da radiação solar são, deste modo, responsáveis por cerca de 85% dos sinais de envelhecimento cutâneo.

Da radiação UVB, apenas, 5% a 10% chega à estratosfera e alcança a superfície terrestre. Enquanto que a intensidade radiação UVA tem um máximo entre as 10h e as 16h, a intensidade radiação UVB varia ao longo do dia e é responsável pelo fotoenvelhecimento cutâneo e pela maioria dos efeitos carcinogénicos cutâneos, nomeadamente, o melanoma maligno da pele (Marques Lopes *et al.*, 2012).

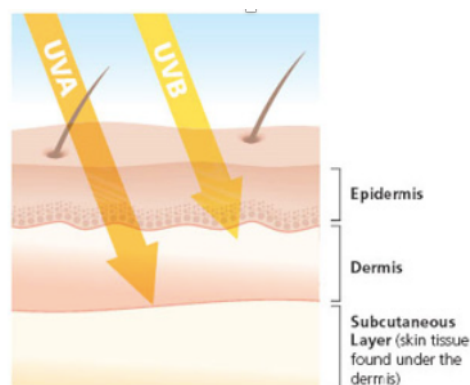


Figura 6 – Penetração dos raios UVA e UVB na pele (Epstein & Wang, 2013)

As radiações UVC são nocivas, cancerígenas e provocam alterações ao nível da queratinização, telangiectasias e epitelioma. Esta radiação atinge a Terra apenas nas zonas onde existe interrupção da camada protetora do ozono.

Importa considerar que a penetração das radiações solares ocorre de forma irregular dependendo de fatores individuais, raciais, regionais e anatómicos (Tofetti & Oliveira, 2010).

Radiação	Efeito Agudo	Efeito Crónico
UVA	-Aumento da tonalidade do pigmento que desaparece dentro de 2h; -Eritema; -Síntese de vitamina D.	-Fotocarcinogénese; -Imunossupressão; -Fotoenvelhecimento.
UVB	-Aumento da tonalidade do pigmento; -Bronzeado tardio; -Aumento da espessura da epiderme e derme.	-Fotoenvelhecimento; -Fotocarcinogénese; -Imunossupressão.

Tabela 6 – Efeitos da radiação UVA e UVB na pele (Lautenschlager, Wulf, & Pittelkow, 2007)

O processo de envelhecimento leva à diminuição da síntese e atividade de proteínas (elastina e colagénio) que são responsáveis pela elasticidade, resistência e hidratação da pele. Esta diminuição da atividade conciliada com a exposição solar leva ao aparecimento de rugas, flacidez, manchas, diminuição da capacidade de regeneração dos tecidos e perda do brilho.

A radiação ao promover a redução da síntese do colagénio vai induzir também a transcrição do fator AP-1 e a redução dos recetores do fator de crescimento β (TGF- β) tipo II, gerando a redução da expressão do gene dos protocolagénios tipo I e III o que culmina na formação diminuída e/ou alterada de colagénio I. Este colagénio alterado reduz a síntese de colagénio novo e provoca uma redução da adesão dos fibroblastos às moléculas de colagénio alteradas, reduzindo ainda mais a produção de colagénio (neocolagénese) (Bock & Noronha, 2013; Menoita, Santos, & Santos, 2013; Vieira *et al.*, 2011).

Os efeitos das radiações UVA e UVB, podem provocar consequências mais severas, como o desenvolvimento de cancro cutâneo

3.1.2 Envelhecimento intrínseco

No envelhecimento extrínseco as zonas mais expostas (cara, mãos e pescoço) são as mais afetadas, enquanto que no envelhecimento intrínseco não existem zonas preferenciais, neste tipo incluem-se os fatores genéticos, alterações hormonais e stress oxidativo.

Os fatores genéticos são importantes no envelhecimento cutâneo, uma vez que, moléculas produzidas no metabolismo oxidativo, denominados radicais livres são agentes reativos. Quanto maiores forem as taxas metabólicas ou a exposição a radiações externas (como os raios UV), maior será a formação de radicais livres (Changes, 2012; Daniel et al., 2001; Giacomoni & Rein, 2004; Kyhn, Zaratkiewicz, Teleten, & Young, 2018; Leonardi, 2017).

3.2 Processos bioquímicos do envelhecimento cutâneo

Na análise histológica da pele envelhecida as alterações ou perdas de funções são mais evidentes na derme que na epiderme (Zouboulis & Makrantonaki, 2011).

Na senescência ao contrário da pré-senescência, a estimulação das metaloproteinases⁶ aumentam e a estimulação dos seus inibidores TIMP-1 e TIMP-3 diminuem, levando ao aumento da expressão desregulada da capacidade degenerativa (Daniel *et al.*, 2001).

A ativação dos fatores de transcrição da regulação *redox*, fator *kappa* nuclear (NF-kB) e proteína 1 ativadora (AP-1) leva à indução das metaloproteinases de matriz (Daniel *et al.*, 2001).

3.3 Sinais visíveis do envelhecimento da pele

São três os sinais de envelhecimento da pele: as rugas, a perda de volume e a perda da densidade, que afetam cada rosto de forma diferente.

3.3.1 Rugas

O primeiro sinal visível do envelhecimento são as rímulas que surgem após os 25 anos, e só, posteriormente, aparecem as rugas. À medida que envelhecemos a espessura da pele diminui, cerca de 20%, visto que, as substâncias que mantêm a pele suave diminuem incluindo as fibras de elastina, as fibras de colagénio e o ácido hialurónico. Estas substâncias vão perdendo as suas funções e os melanócitos começam, por sua vez, a atrofiar processos estes

⁶ São enzimas responsáveis pela degradação de proteínas presentes na matriz celular que degradam o colagénio, elastina.

que, levam ao aparecimento de uma pele áspera e amarelada, com manchas pigmentosas, perda de elasticidade e rugas (Bock & Noronha, 2013; McGrath & Uitto, 2016).

As rugas são vincos ou dobras que se localizam, preferencialmente, na face e no pescoço, formam-se porque as fibras elásticas se tornam mais frágeis com o efeito cumulativo do passar dos anos e da exposição solar, observa-se, deste modo, a perda de firmeza da pele, posteriormente, a contração dos músculos faciais forma na pele os desenhos dos seus movimentos (Hatzis, 2004; Piérard, Uhoda, & Piérard-franchimont, 2004).

3.3.1.1 Classificação das rugas

De acordo com o seu aspeto histológico e patogénico, as rugas classificam-se em quatro tipos, que dependem das diferenças estruturais profundas entre a derme e a hipoderme (Piérard *et al.*, 2004).

As rugas atróficas (Figura 7) são caracterizadas por serem finas e aparentemente paralelas desaparecendo quando a pele é colocada sob tensão transversal. Estas mudam facilmente de forma consoante a postura do corpo, formam-se devido à atrofia dos feixes de colagénio tanto na derme reticular como do tecido conjuntivo hipodérmico. A existência deste tipo de rugas está associada a propriedades mecânicas na qual a pele fica com maior extensibilidade e menor elasticidade, a elastose solar⁷ pode, no entanto, estar presente (Piérard *et al.*, 2004; Rapini, 2013).



Figura 7 – Tipo 1 – Rugas Atróficas (Piérard *et al.*, 2004)

As rugas elastóticas (Figura 8), são predominantes em áreas como bochechas, lábio superior e pescoço, são mais comuns em caucasianos do que em indivíduos de pele escura e

⁷ É um processo que ocorre no envelhecimento extrínseco onde a ação dos raios UV levam à proliferação de fibras elásticas amorfas

com o passar do tempo passam a ser permanentes em certas áreas expostas ao sol. Com o envelhecimento o padrão da superfície epidérmica é perdido e substituído por um padrão entrecruzado e romboidal⁸ e o aumento da acumulação de elastose actínica pode estar marcadamente aumentada nas rugas permanentes em comparação com as rugas redutíveis (Piérard *et al.*, 2004).



Figura 8 – Tipo 2 – Rugas Elastóticas (Piérard *et al.*, 2004)

As rugas de expressão (figura 9) são o terceiro tipo de rugas, são definidas como linhas permanentes orientadas por um padrão de acordo com as forças impostas pelos músculos faciais. As contrações exercidas no mesmo lugar anatómico e repetidas pela expressão facial levam a que haja um engrossamento e encurtamentos dessas estruturas (Piérard *et al.*, 2004).

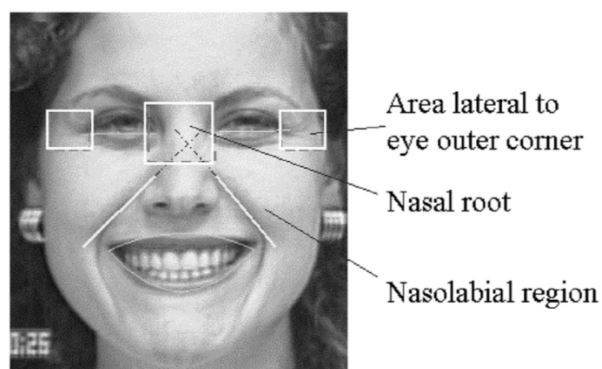


Figura 9 – Rugas de Expressão (Tian, Kanade, & Cohn, 2001)

Por último, as rugas gravitacionais (Figura 10), resultam de forças gravitacionais que induzem o dobramento e flacidez da pele e caracterizam-se por alteração da rede fibrosa na

⁸ Representa um paralelepípedo, como material sequestre, tornando a pele mais rígida

hipoderme. Este tipo de alterações é menos comum num rosto gordo do que num rosto magro. Supõem-se que as forças unidirecionais constantes aplicadas ao tecido conjuntivo na hipoderme, permitem a sua extensão progressiva seguida de um aumento semelhante no tamanho da derme reticular (Piérard *et al.*, 2004).



Figura 10 – Tipo 3 – Rugas Gravitacional (Piérard *et al.*, 2004)

3.3.2 Perda de volume

Com o passar do tempo as fibras de elastina e de colagénio tendem a ser em menor quantidade e a pele deixa de ter um aspeto firme e suave, levando conseqüentemente à perda de volume, à flacidez e à diminuição da definição do rosto.

A perda de volume é difícil de descrever ou identificar, e por isso o “triângulo da beleza” demonstra a mudança das formas do rosto.

As principais características de um rosto jovem vs. rosto envelhecido utilizando o “triângulo da beleza”.

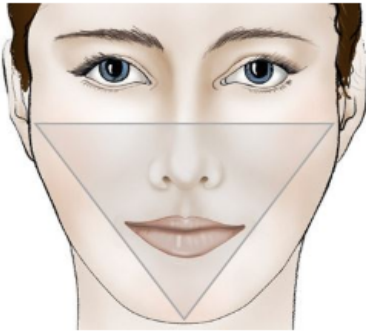
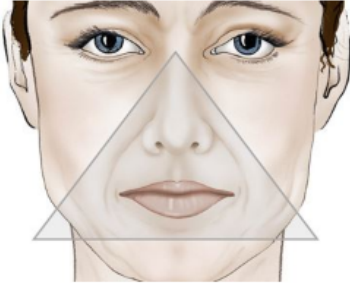
	Caraterísticas	Rosto
Rosto Jovem	-Maçãs do rosto altas	
	-Queixo definido	
	-Pele lisa	
	-Linha da mandíbula bem definida e magra	
Rosto envelhecido	-Bochechas mais lisas	
	-Cantos da boca virados para baixo	
	-Testa e sobrancelhas com rugas	
	-Mandíbula mais ampla e linha descaída	

Tabela 7 - Diferença entre rosto jovem e rosto envelhecido (Eucerin, n.d.-b)

O rosto jovem comparativamente com o rosto envelhecido apresenta um triângulo em que a parte mais ampla está nas maçãs do rosto e a parte mais estreita no queixo, no rosto mais envelhecido, os sinais de perda de volume são maiores o que significa que, temos um triângulo invertido, ou seja, uma área mais ampla na parte inferior da cara. Como existe diminuição do volume e a pele cede, a percepção da face é alterada.

A perda de volume dá-se na epiderme, nas camadas superiores da pele, onde há uma diminuição da produção de ácido hialurónico e de lípidos levando ao aparecimento de rugas, o que representa uma aparência mais fina da pele e alterações à sua textura, incluindo a secura e aspereza. As camadas mais profundas da pele são também afetadas, já que existe uma perda anual de 1% de colagénio e de elastina. Sendo a elastina responsável pela elasticidade e força da pele, a diminuição de ambas as substâncias resulta na flacidez cutânea (Eucerin, n.d.-b).

3.3.3 Perda de densidade

A perda de densidade é inevitável e afeta, principalmente, as mulheres durante e após a menopausa, está combinada com as rugas mais profundas e coexiste com a redução do brilho da pele.

À medida que envelhecemos as papilas, que constituem a junção dermo-epidérmica sofrem alterações enquanto numa pele jovem as papilas são densas e profundas e fornecem à camada superior da pele nutrientes, hidratação e oxigénio, numa pele mais velha as papilas diminuem em densidade e em número, traduzindo um sistema menos eficiente, resultando numa perda de brilho e de resistência (Eucerin, n.d.-b).

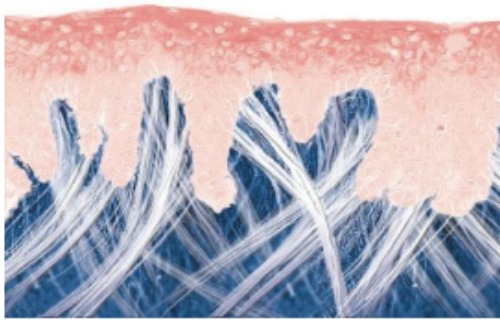


Figura 11 – Papilas na pele jovem (Eucerin, n.d.-a))

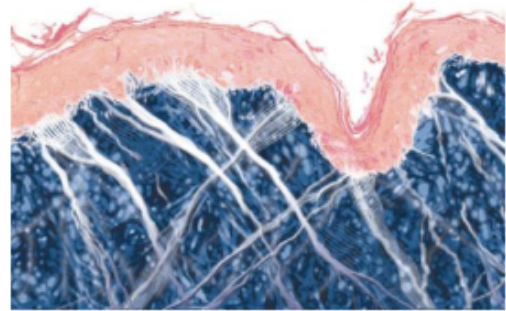


Figura 12 – Papila na pele envelhecida (Eucerin, n.d.-b)

4 Antioxidantes

4.1 Ingredientes antioxidantes de cosméticos e nutracêuticos

Os antioxidantes são substâncias que se combinam para neutralizar os radicais livres ou as espécies reativas de oxigénio (ROS), prevenindo danos oxidativos em células e tecidos. Os principais ROS são os radicais hidroxila, superóxido, peroxila e alcoxila, singlete de oxigénio assim como o hidrogénio. Além de poderem danificar os lípidos, as proteínas e o DNA, as ROS podem ativar respostas celulares enzimáticas e não enzimáticas, com o potencial de modificar outros processos que interferem com a expressão genética, nomeadamente no aparecimento da aterosclerose, cancro, doença de *Parkinson* e *Alzheimer* (Rocha, Sartori, & Navaro, 2016).

Ao nível da pele o sistema antioxidante cutâneo consiste em substâncias enzimáticas e não enzimáticas. Entre os antioxidantes enzimáticos, destacam-se a glutatona peroxidase (GPx), a catalase (CAT) e o superóxido dismutase (SOD), embora o organismo humano possua quantidade suficiente destes compostos, quando existe um desequilíbrio causado por patologias ou exposição à radiação UV, ocorre stress oxidativo o que, segundo alguns autores, torna importante o consumo de antioxidantes de origem exógenas (Rocha *et al.*, 2016).

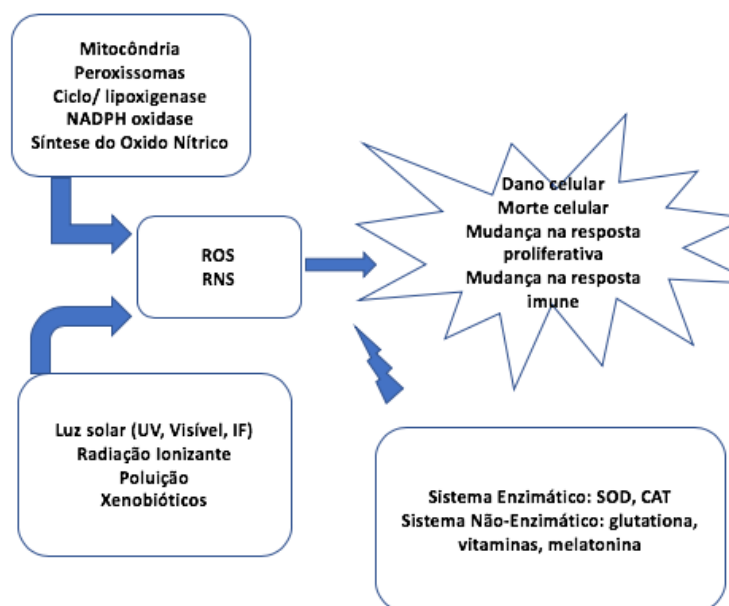


Figura 13 – Diagrama do balanço redox na pele , adaptado de (Sant, n.d.)

O envelhecimento cutâneo ocorre devido a glicação, a qual vai acelerar o amadurecimento da pele, para contrariar este processo são utilizados componentes ativos em produtos cosméticos de aplicação tópica, os quais não devem ser irritantes nem apresentarem toxicidade ou outros efeitos secundários. Estes produtos devem conseguir penetrar a pele, de forma a atingir a camada mais superficial (estrato córneo) a epiderme onde ocorrem os efeitos da glicação.

Os monossacarídeos presentes em produtos cosméticos geram problemas na glicação e por isso deviam de ser excluídos das formulações. Os açúcares simples, como metabolitos primários, estão presentes em muitos dos cosméticos de origem natural, como por exemplo o extrato de vegetais em bruto ou frações de leite.

Os açúcares redutores são frequentemente adicionados em produtos hidratantes, como humectantes, porque são matérias-primas de baixo custo, no entanto os substratos da glicação

são libertados para a pele. Uma alternativa é a utilização dos resíduos de aminoácidos ou lactato uma vez que não estão envolvidos em processos de glicação.

A di-hidroxiacetona é a molécula mais utilizada nos bronzeadores, e com as proteínas de superfície da pele produzem o tom bronzeado através da reação de *Maillard*. Primeiramente estas moléculas reagem com as proteínas das células mortas do estrato córneo, que são removidas após a descamação. Posteriormente apenas uma proporção dos componentes irá penetrar mais fundo e atingir a camada epidérmica e dérmica, levando à promoção das proteínas de glicação, que são a principal via do envelhecimento cutâneo.

Dado que a produção de produtos de glicação avançada (AGE) depende das reações de oxidação, nos produtos cosméticos é recomendado a utilização de antioxidantes (Daniel *et al.*, 2001).

Os cosméticos e os nutricosméticos⁹ têm vindo a desempenhar um papel importante, não só na área de fotoproteção como na área do envelhecimento cutâneo.

4.1.1 Carotenoides

Entre os seiscentos carotenoides já identificados só, vinte foram encontrados nos tecidos humanos com origem nos alimentos. Os que são utilizados como corantes são absorvidos mais facilmente, entre eles destacam-se o betacaroteno e o licopeno (Rocha *et al.*, 2016).

4.1.1.1 Betacaroteno

O betacaroteno é uma molécula muito lipofílica está presente em alimentos como a cenoura, mamão, batata-doce cujas propriedades tem benefícios para o organismo, como a diminuição dos efeitos da radiação UV sob a pele, protegendo-a do eritema pelo estímulo à síntese de melanina. O betacaroteno tem atividade pró-vitamina A de extinção de ROS, e, portanto, tem sido usada para o tratamento da protoporfíria eritropoiética e para aumentar o limiar da queimadura solar. A dose máxima recomendada pela *Food and Drug Administrations* é de 300 mg /dia (Anunciato & da Rocha Filho, 2012; Rocha *et al.*, 2016).

⁹ São produtos administrados por via oral, quer na forma sólida ou líquida, que contém princípios ativos, que oferecem uma ligação importante entre a saúde e as propriedades cosméticas de elementos nutricionais.

Foi realizado um estudo com trinta mulheres voluntárias durante noventa dias na qual compreendia a suplementação diária de 30 mg/dia e de 90 mg/dia e de betacaroteno.

	30 mg/dia	90 mg/dia
Níveis de mRNA do procolageno tipo I	Aumenta	Diminui
Coloração do dímero de timina induzida por UV	Diminui	Aumenta

Tabela 8- Resultados do estudo (Cho, 2014)

Com os 30 mg/dia de betacaroteno existem melhorias visíveis das rugas e da elasticidade facial. Além da diminuição da coloração do dímero de timina induzida por UV também reduz a *8-hidroxi-2'-desox* – coloração de *yguanosine* que mostra as suas propriedades anti-envelhecimento.

Com os 90 mg/dia de betacaroteno existe a diminuição de eritema, MED – é uma medida de reatividade cutânea à irradiação UV. Com esta dosagem o betacaroteno parece tornar a pele mais suscetível ao eritema produzido pelo UV.

Foi concluído neste estudo que apenas os 30 mg/dia tem efeito benéfico sobre o fotoenvelhecimento cutâneo e que o 90 mg/dia não é recomendado (Cho, 2014).

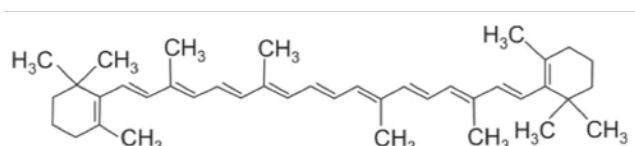


Figura 14 – Estrutura química do Betacaroteno

4.1.1.2 Licopeno

O licopeno é um carotenoide lipossolúvel com grande reatividade que é predominante no plasma e nos tecidos do corpo humano. Podemos encontra-lo em alimentos de cor vermelha, como goiaba, melancia e tomate. Confere proteção às moléculas de lipídeos, de proteínas e de lipoproteínas de baixa densidade, ao DNA e atua contra a ação dos radicais livres (Rocha et al., 2016).

4.1.2.1 Flavonóis

São antioxidantes, evitam a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). A sua propriedade antioxidante deve-se à combinação de conjugadas ligações duplas presentes no anel C junto com o grupo hidroxilo vizinho do anel B (Nagula & Wairkar, 2019).

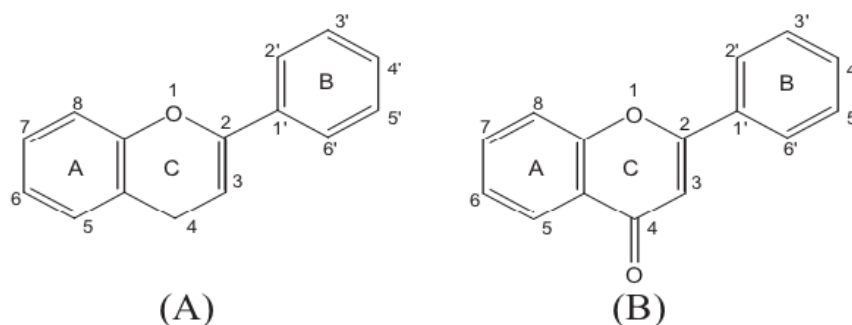


Figura 17- (A) Estrutura básica dos flavonóides (B) Estrutura básica dos flavonóides com grupo carbonilo no C-4 (Huber & Amaya, 2008)

4.1.2.2 Quercetina

É encontrado em abundância em vegetais folhosos, frutos cítricos e frutos vermelhos. É o flavonóide com maior poder sequestrador de ROS devido ao grupo cateal no anel B e do grupo hidroxilo na posição 3 do anel C. Acelera a regeneração dos tecidos promovendo o crescimento de novas fibras de colagénio. Inibe vários mediadores inflamatórios tais como interleucinas (IL), prostaglandinas (PGs), produzidas por ciclooxigenase (COX), lipo-oxigenase (LOX) evitando assim o stress oxidativo produzindo o seu efeito antioxidante. No entanto é um composto instável com menos permeabilidade da pele, tem uma baixa solubilidade em água e por isso tem uma biodisponibilidade limitada. Tem sido formulada em nanoemulsão, nanocapsulas de maneira a aumentar a sua solubilidade e consequentemente a sua permeabilidade na pele (Huber & Amaya, 2008; Nagula & Wairkar, 2019).

4.1.2.3 Campferol

É encontrada em bagas e plantas pertencentes à espécie de *allium* e *brossica*, apresenta atividade anticancerígena, antioxidante, anti-inflamatória e antialérgica. Inibe a síntese de óxido-nítrico, que é um mediador pró-inflamatório para atuar como agente anti-inflamatório, inibe também o fator nuclear Kappa B (NF- Kappa B) com a ajuda de quinase induzindo o fator nuclear (NIF) e mitogênico proteína quinase ativada (MAPKs). Sofre metabolismo excessivo de primeira passagem, portanto a sua biodisponibilidade é apenas de 2% como a alternativa utiliza-se a via tópica (Nagula & Wairkar, 2019).

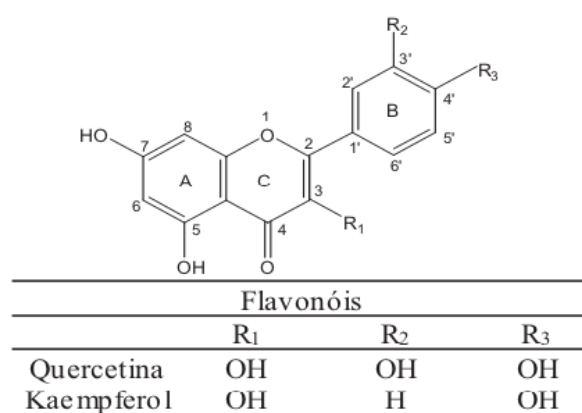


Figura 18 – Estrutura química de Quercetina e Campferol (Huber & Amaya, 2008)

4.1.2.4 Catequinas

São uma classe diferente do flavonol e não devem ser confundidas, pois não têm o grupo cetona. Podem ser encontrados em chás, cacau, e vários vegetais e frutas. Apresentam atividade antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígenas, neuroprotetores, cardioprotetores. A maior desvantagem deste composto é em relação ao pH, temperatura e luz o que leva à rápida epimerização. As investigações devem centrar-se na melhoria da sua estabilidade utilizando formulações adequadas (Nagula & Wairkar, 2019).

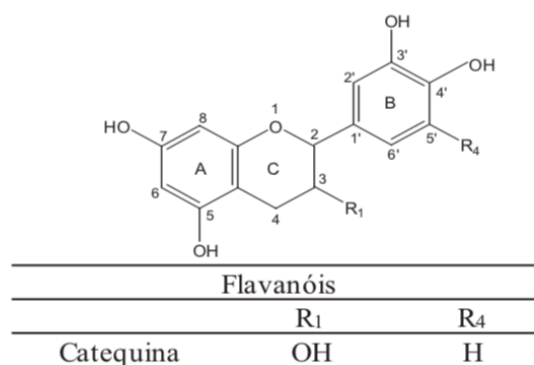


Figura 19 – Estrutura química da Catequina (Huber & Amaya, 2008)

4.1.3 Flavanonas

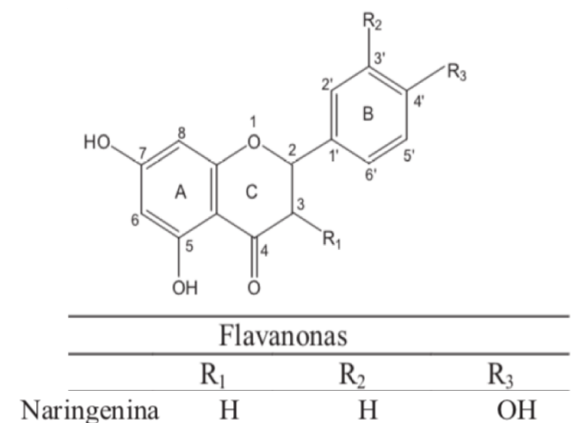


Figura 20 – Estrutura da Naringenina (Huber & Amaya, 2008)

4.1.3.1 Naringenina

Tem atividade antioxidante, anti-inflamatória, antidiabética e anticancerígena. O efeito antioxidante deve-se a quelação de íons metálicos e pela inibição da xantina oxidase, prevenindo a formação de radicais livres de oxigénio e peroxidação lipídica. Tem a capacidade de eliminar os ROS por substituição de -OH. É uma molécula hidrofóbica e por isso apresenta baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade. A sua aplicação em formulações tópicas deve ser explorada (Nagula & Wairkar, 2019).

4.1.4 Retinóides (Vitamina A)

O interesse pelo papel antioxidante da vitamina A teve início em 1990, a vitamina A também designada por retinol, tem como forma ativa o retinaldeído que se inclui no grupo dos retinóides, A sua ação antioxidante deve-se à ligação com recetores nucleares específicos

capazes de estimular o crescimento e a diferenciação do queratinócitos. Esta vitamina está presente em alimentos como o fígado, gema de ovo, iogurte, leite e seus derivados, a cenoura é uma fonte importante de vitamina A (100g de cenoura fornece mais do que o valor de ingestão diária recomendada desta vitamina $700\mu\text{g}/\text{dia}$) (Gregório, 2013). Existem várias formas desta vitamina, utilizadas em cosmética, são exemplo, o palmitato de retinol que é um éster de retinol conjugado com ácido palmítico, este devido à sua estabilidade em emulsão, é mais utilizado do que o retinol (Rocha et al., 2016).

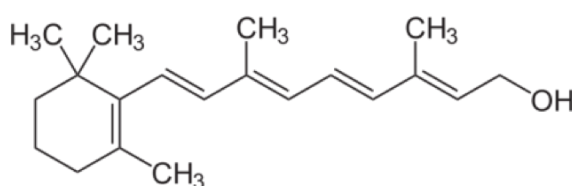


Figura 21 – Estrutura química de Retinóides

4.1.5 Niacina

A niacina (vitamina B3) tem duas formas possíveis que podem ser usadas em cosmecêuticos e nutracêuticos: a niacinamida e o ácido nicotínico. Alguns estudos afirmam que a niacinamida e o ácido nicotínico são imediatamente convertidos um no outro *in vivo*, enquanto outros estudos especulam que a niacinamida e o ácido nicotínico podem ter diferentes propriedades farmacêuticas, apesar de terem atividade vitamínica idêntica (Ch, 2002). A desvantagens de se utilizar ácido nicotínico como um cosmecêuticos tópico é o seu efeito colateral de vasodilatação que resulta em rubor. Embora este efeito não seja prejudicial é pouco apelativo ao nível cosmético visual (Carlson, 2005).

Alguns autores têm demonstrado que a niacinamida tem potencial para atuar como antioxidante, melhorando conseqüentemente a função barreira epidérmica, diminuindo a hiperpigmentação da pele, reduzindo as linhas finas e rugas, diminuindo a palidez e melhorando a elasticidade da pele (Bissett, Miyamoto, Sun, Li, & Berge, 2004; Bissett, Oblong, & Berge, 2005).

A dose de vitamina B3 normalmente utilizada para tratamento e prevenção de estados de deficiência é entre 20 a 100 mg ao dia (“Niacina ou ácido nicotínico,” 2017).

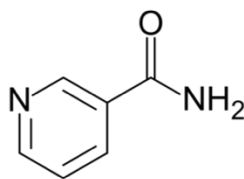


Figura 22 – Estrutura química da Niacina

4.1.6 Vitamina C

A vitamina C ou ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel, muito usada em cosmética nas formas de fosfato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo ou glucósido de ascorbilo. É constantemente estudada pelo seu elevado potencial antioxidante, principalmente, no retardamento do envelhecimento extrínseco. Podemos encontrar esta vitamina em alimentos como a acerola, o repolho, a goiaba e frutas cítricas. A vitamina C apresenta atividade antioxidante e inibe o efeito da enzima tirosinase, permitindo que haja uma descoloração da pele. O ácido ascórbico é um cofator essencial para as enzimas lisil-hidroxilase e prolil hidroxilase, que são necessárias na biossíntese de colagénio I e III. O ascorbato quando utilizado em doses tópicas deve variar entre os 3% e os 17%. Sendo a eficácia da vitamina C maior quando se combina com a vitamina E, o que permite contornar a sua instabilidade, a cosmetologia tem utilizado o fosfato de ascorbilo trissódico que, apresenta maior atividade antioxidante em loções com 3% de acetato de vitamina E (Bissett, 2009; Rocha et al., 2016).

O valor de vitamina C de uma laranja com o peso médio de 140g fornece o valor de ingestão diária recomenda cerca de 75 a 90 mg/dia (Gregório, 2013).

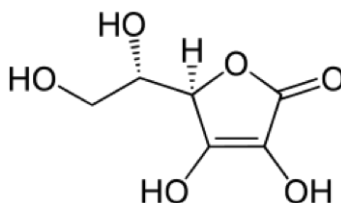


Figura 23 – Estrutura química do Ácido Ascórbico

4.1.7 Vitamina E

A vitamina E ou tocoferol é um antioxidante lipossolúvel que atua na camada adiposa do tecido cutâneo, é capaz de atuar na gordura do sangue, inativando os radicais livres que aceleram o processo de envelhecimento dos tecidos. Podemos encontrar esta vitamina em

alimentos como o leite, o fígado, o óleo de gérmen de trigo e óleos vegetais. É utilizada em cosméticos para evitar/prevenir os efeitos do “ataque” dos ROS, em especial nos produtos para exposição solar, com o objetivo de prevenir o eritema solar e nos produtos anti-envelhecimento devido ao seu efeito reparador nos tecidos envelhecidos que já perderam a sua capacidade regeneradora.

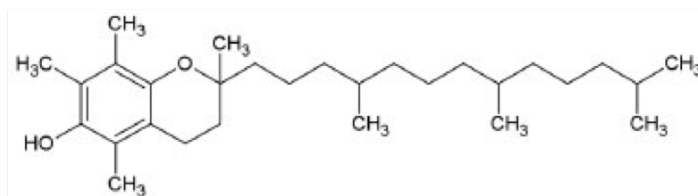


Figura 24 - Estrutura química do Tocoferol

A vitamina E exerce uma ação estabilizadora das biocamadas lipídicas, ou seja, impede que se forme um radical peróxido nas cadeias insaturadas, que depois é transmitido por uma reação em cadeia aos lípidos adjacentes. Quando impede a formação do radical peróxido, ela deixa de estar na forma de tocoferol e passa a estar na forma de tocoferilo (forma inativa), por oxidação. O tocoferilo pode ser novamente regenerado a tocoferol através da ação da vitamina C e do glutationa. Sendo uma vitamina instável tem que ser utilizada na forma de éster (nicotinato, linoleato e fosfato) ou acetato de tocoferilo (Bissett, 2009; Rocha *et al.*, 2016).

A dose de vitamina E recomendada é de 400mg por dia (Ind & Ltda, n.d.).

4.1.8 Coenzima Q10

A coenzima Q10 também designada como ubiquinona ou ubiquinol Figura – 12 é uma molécula que está presente na membrana interna da mitocôndria. É uma benzoquinona, com uma cadeia de dez unidades de isopreno que está presente em praticamente todas as células do organismo e participa nos processos de síntese de adenosina trifosfato (ATP). Os órgãos com maiores necessidades energéticas tais como o coração, o rim e o fígado, apresentam maiores concentrações de coenzima Q10 (Glaser, 2004; Infarmed, 2017).

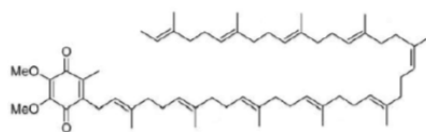


Figura 25 – Estrutura da coenzima Q10

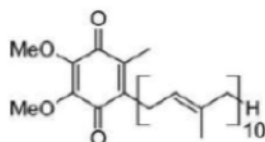


Figura 26 – Forma oxidada da Coenzima Q10

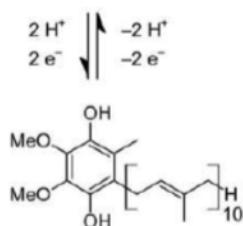


Figura 27 – Forma reduzida da Coenzima Q10

A coenzima Q10 tem propriedades antioxidantes, a sua forma oxidada a ubiquinona, é especialmente importante para a renovação energética nas mitocôndrias e encontra-se, principalmente, no interior da pele. Pode aceitar dois eletrões, passando à forma reduzida, designada como ubiquinol, que funciona, principalmente, como antioxidante, encontra-se principalmente na linfa e no sangue, onde protege contra o processo de aterosclerose. Esta capacidade redox torna-a útil na eliminação de radicais livres, bem como em processos de transferência de eletrões na cadeia respiratória celular, essencial para a síntese de ATP sendo essa a sua principal função no organismo na medida em que é um dos componentes da cadeia. Apesar de não pertencer a nenhum complexo da cadeia, a coenzima Q10 desempenha um papel fundamental no processo, transportando eletrões do complexo I (complexo de NADH desidrogenase) e complexo II (complexo de succinato desidrogenase) para o complexo III (complexo bc1). Para exercer esta função, a ubiquinona tira partido da sua elevada difusibilidade membranar, que lhe permite difundir-se facilmente através da membrana interna mitocondrial, uma consequência do seu pequeno tamanho e caráter hidrofóbico (Infarmed, 2017).

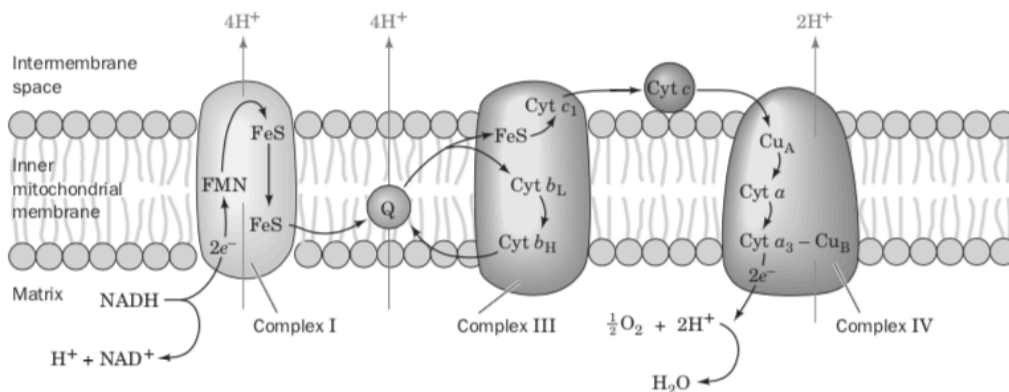


Figura 28 – Cadeia de transporte de elétrons (Voet & Voet, 2001)

A Co-Q10 é sintetizada a nível intracelular a partir do ácido 4-hidroxibenzoico (obtido a partir da L-tirosina), sendo a parte da cadeia isoprenóide obtida através do acetil-CoA, originário da via do ácido mevalónico.

Relativamente aos suplementos alimentares a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) apenas aprova que o teor de Co-Q10 seja inferior a 5 mg por dose unitária e a respetiva toma diária recomendada não deve ultrapassar 15 mg (Infarmed, 2017).

4.1.9 Isoflavonas

São compostos não esteroides de origem natural com atividade semelhante ao estrogénio. As isoflavonas são também conhecidas como fito-estrogénio, devido à sua estrutura semelhante, o que lhes permite ligar e ativar os recetores estrogénicos. São antioxidantes que sequestram os ROS e indiretamente induzem enzimas antioxidantes endógenas. Os suplementos dentro desta classe incluem a genisteína, daidzéina e gliceteína, que são extratos de sojas e pertencem à família *Fabaceae*. Num estudo realizado mostrou que nos seres humanos as rugas finas faciais diminuem após 12 semanas de suplementação de aglicona com isoflavona (Cho, 2014; Nagula & Wairkar, 2019).

4.1.9.1 Genisteína

É um potente inibidor da proteína tirosina quinase, possui boa permeabilidade tópica, diminui o nível de H_2O_2 na pele, mostrando atividade de limpeza (Nagula & Wairkar, 2019).

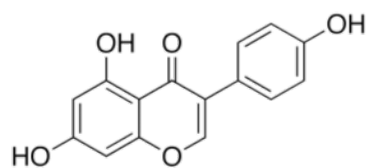


Figura 29 – Estrutura química da Genisteína

4.1.9.2 Daidzeína

Contém menos um grupo -OH do que a genisteína, apresenta uma grande solubilidade em água e diminui a sua permeabilidade através da pele (Nagula & Wairkar, 2019).

Num outro estudo foi comparado a aplicação facial diária de um gel contendo 40% de mistura isoflavona (dos quais 4% era de genisteína) com 0.01% de gel tópico 17- β –estradiol, durante 6 meses em 36 mulheres na pós-menopausa. Após o fim do tratamento foi realizado uma avaliação histológica em ambos os grupos. No grupo que utilizou o gel contendo 40% de mistura isoflavona (tabela 9), o outro grupo teve ainda melhores resultados. Os pacientes do grupo tratado com estrogénio 89% relatam melhorias significativas da pele, no entanto o grupo tratado com isoflavona 50% relatam de melhorias na pele. Apesar destes resultados no grupo de isoflavona apresentam um valor considerável pelo que devem ser realizados estudos clínicos mais robustos com estas substâncias uma vez que apresentam resultados promissores (Nagula & Wairkar, 2019).

	Inicial (mm)	Após tratamento (mm)
Espessura da epiderme	49,56 \pm 2,21	59,91 \pm 3,83
Nº de vasos sanguíneos	2,5 \pm 0,25	3,4 \pm 0,28

Tabela 9 – Resultados do grupo de tratamento com gel isoflavona (Nagula & Wairkar, 2019)

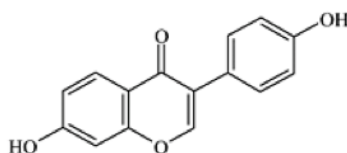


Figura 30 – Estrutura química da Daidzeína

4.1.10 Resveratrol

É um composto polifenol, apresenta baixa biodisponibilidade, pode ser encontrada em elevadas concentrações em vários vinhos tintos, nozes, pela da uva vermelha e que incluem os flavonóides.

O resveratrol por sua vez possui dois isómeros¹⁰: o isómero trans-resveratrol, que é mais estável e biologicamente mais ativo relativamente ao cis-resveratrol. Esta molécula tem sido reportada como sendo um forte inibidor do NADH e da peroxidação lipídica do 5' disfosfato de ferro e da peroxidação induzida pela radiação, sendo também um eliminador eficiente dos radicais de *2,2'-azobis – (2-amidinopropane) – dihydrochloride*.

Um estudo sobre a atividade do resveratrol em plaquetas demonstrou-se que o grupo hidroxilo do anel B tem um papel importante na inibição da produção das espécies reativas de oxigénio, redução da peroxidação lipídica e confere proteção contra o peróxido de nitrato e oxidação das proteínas. Apresentou também a capacidade de sequestração de radicais livres, num modelo empregador de radiação gama e lipossomas sujeito a uma radiação para-hidroxilo mais eficaz. Enquanto o resveratrol apresenta eficácia de 95% na prevenção de peroxidação lipídica a vitamina E e C têm apenas 65% e 35% respetivamente. A dose de resveratrol recomendada é de 5 a 15 mg, podendo no máximo fazer 50 mg por dia (Richard Baxter, 2008; Cho, 2014).

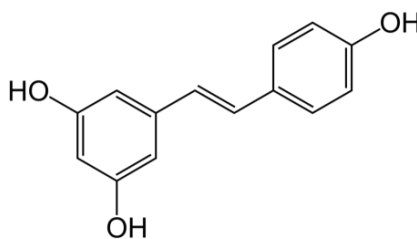


Figura 31 – Estrutura química do Resveratrol

4.2 Paradoxo do excesso de antioxidantes

A produção de ROS em condições fisiológicas, como a respiração ou exercício físico é importante na manutenção da integridade funcional da célula. Estas moléculas geralmente induzem processos enzimáticos intracelulares por fatores de transcrição (FoxO) que induzem a

¹⁰ São moléculas de substâncias orgânicas que apresentam a mesma fórmula moléculas, mas possuem propriedades e características estruturais diferentes.

expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD). A existência de níveis aumentados de FoxO reduzem a proliferação celular e induzem a apoptose¹¹, fatores que estão envolvidos no crescimento, proliferação, diferenciação e longevidade das células (Grivicich, Regner, & da Rocha, 2007; Sant, n.d.).

Existem evidências que as situações de stress oxidativo, como restrição calórica ou atividade física, podem modular o processo de envelhecimento, uma vez que, aumentam a atividade mitocondrial e a geração de ROS, o que provoca uma resposta adaptativa como mecanismo de defesa. Embora essa questão ainda não tenha sido estudada para a fisiologia e patologia da pele, esta pode ser válida, especialmente para o envelhecimento cronológico em indivíduos saudáveis (Sant, n.d.).

O envelhecimento cutâneo é um acontecimento natural na vida humana que envolve alguns mecanismos que podem ser retardados com a ingestão ou aplicação de antioxidantes.

¹¹ Também designada por morte celular, é um processo essencial para a manutenção do desenvolvimento dos seres vivos, sendo importante para eliminar células supérfluas ou defeituosas.

4.3 Ingestão vs. Aplicação de antioxidantes

De acordo com uma pesquisa internacional, cerca de 69% de pessoas adultas tomam vitaminas, minerais, suplementos alimentares diariamente. Existe uma procura crescente em substâncias anti-envelhecimento. E este processo envolve os antioxidantes, são substâncias que ajudam a reduzir os efeitos do stress oxidativo formando complexos que atenuam a produção de radicais livres. Os suplementos mais procurados são aqueles que são constituídos por carotenoides, Isoflavonas, coenzima Q10 e fitoestrogénio (Cho, 2014).

Vários estudos demonstram que frutas, verduras, grãos, óleos e legumes têm ação antioxidante tendo estes um importante papel no retardamento do envelhecimento cutâneo. Contudo é importante haver um ajuste de quantidade de alimento a ingerir para que o efeito antioxidante seja na dose correta (Rocha *et al.*, 2016).

Ingestão Oral		Aplicação Tópica	
benefícios	Desvantagem	Benefícios	Desvantagem
Em circulação sistémica as formas ativas são distribuídas por todos os compartimentos da pele	-Efeito de 1ª passagem	-Libertação controlada fármaco	-O estrato córneo como barreira de permeação
	-Sabor e odor característicos	-Evita o efeito de 1ª passagem	-Substâncias com peso molecular inferior a 500 Daltons tem boa permeabilidade
	Suplementação a longo prazo de um único antioxidante em doses mais elevadas pode ser prejudicial ao organismo	-Substâncias com tempo meia vida curto	
		-Substâncias com estreito índice terapêutico	
		Combinação de um protetor solar com cremes anti-envelhecimento tem maior eficácia	

Tabela 10 – Desvantagem da ingestão oral vs. Benefícios e desvantagem da aplicação tópica (Cho, 2014; Nagula & Wairkar, 2019)

Conclusão

Esta dissertação visa o estudo da melhor possibilidade de prevenir e/ou retardar o envelhecimento através da utilização de antioxidantes por via oral e/ou aplicação tópica.

A pele está sujeita a alterações com o avançar da idade devido há exposição de inúmeras agressões nomeadamente as externas através da radiação ultravioleta (UVA e UVB) designada por fotoenvelhecimento.

Com o aumento da esperança média de vida da população existe uma maior preocupação com a estética e por isso uma maior exigência na compra de cosméticos para ajudar a retardar o envelhecimento. Para a prevenção do envelhecimento cutâneo é importante conciliar a proteção solar, creme anti-rugas e nutricosméticos.

Atualmente existem muitas moléculas tanto de origem natural como sintética com propriedades antioxidantes e que podem ser úteis no auxílio do sistema protetor endógeno, podendo ser utilizado como nutracêuticos.

Os antioxidantes como os carotenoides, os flavonoides, a vitamina (A, C e E), a Coenzima Q10, as isoflavonas e o resveratrol podem ser principalmente obtidas a partir da nossa dieta com a ingestão de fruta, vegetais, citrinos entre outros.

Uma dieta que tenha uma complexa mistura de antioxidantes é mais benéfica para o organismo do que apenas a ingestão de apenas um antioxidante através dos suplementos uma vez que estes ao serem ingeridos vão sofrer metabolismo de primeira passagem.

Por sua vez a aplicação tópica de antioxidantes apresenta muitos mais benefícios como o fato de não sofrer metabolismo de primeira passagem, no entanto em muitos antioxidantes ainda se encontra o problema da permeabilidade no estrato córneo.

Apesar das pesquisas em nutricosméticos terem crescido é importante continuar esta investigação para avaliar a melhor dose e período de tratamento adequado para se obterem melhores resultados e desta forma encontrar solução eficaz para contornar a baixa a permeabilidade cutânea que afeta à aplicação tópica.

É importante também ressaltar que os profissionais de saúde têm um papel fundamental no que diz respeito ao fotoenvelhecimento, pois enquanto profissionais têm que aconselhar de forma correta a população sobre a prevenção do envelhecimento cutâneo.

Conclui-se, assim, com esta dissertação que a aplicação tópica apresenta até à data muitas mais vantagens que a ingestão de antioxidantes, contudo a combinação de ambos surge como um importante contributo para a prevenção precoce do envelhecimento cutâneo.

Bibliografia

- Affairs, U. N. D. os E. and S. (2017). World Population Prospects.
- Anunciato, T. P., & da Rocha Filho, P. A. (2012). Carotenoids and polyphenols in nutricosmetics, nutraceuticals, and cosmeceuticals. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 11(1), 51–54.
- Atwood, C. S., & Bowen, R. L. (2011). The reproductive-cell cycle theory of aging: An update. *Experimental Gerontology*, 46(2–3), 100–107.
- Barbosa, J. P. dos P. F. da G. A. (AGEs) no D. das C. V. do D., Oliveira, S., & Tojal, L. (2008). O Papel dos Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) no Desenvolvimento das Complicações Vasculares do Diabetes. *Faculdade de Nutrição Da Universidade Federal de Alagoas (UFAL)*.
- Barel, A., Calomme, M., Timchenko, A., De Paepe, K., Demeester, N., Rogiers, V., ... Vanden Berghe, D. (2005). Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Archives of Dermatological Research*, 297(4), 147–153.
- Barel, A., Paye, M., & Howard, M. (2014). *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (CRC Press).
- Baxter, R. (2008). Anti-aging properties of resveratrol: Review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *Journal of Cosmetic Dermatology*.
- Baxter, R., Hastings, N., Law, A., & Glass, E. J. . (2008). Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde. *Animal Genetics*, 39(5), 561–563.
- Bennett, M. F., Robinson, M. K., Baron, E. D., & Cooper, K. D. (2008). Skin Immune Systems and Inflammation: Protector of the Skin or Promoter of Aging? *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 13(1), 15–19.
- Bissett, D. L. (2009). Common cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*.
- Bissett, D. L., Miyamoto, K., Sun, P., Li, J., & Berge, C. A. (2004). Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial

- skin. *International Journal of Cosmetic Science*, 26(5), 231–238.
- Bissett, D. L., Oblong, J. E., & Berge, C. a. (2005). Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *American Society for Dermatologic Surgery*, 31(7 Pt 2), 860–865; discussion 865.
- Bock, V., & Noronha, A. F. de. (2013). Estimulação da neocolagênese através da radiofrequência. *Revista Eletrônica Saúde e Ciência*, 3(2), 7–17.
- Brink, H. E., Stalling, S. S., & Nicoll, S. B. (2005). Influence of serum on adult and fetal dermal fibroblast migration adhesion, and collagen expression. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, 41(8), 252–257.
- Brohem, C. A., Cardeal, L. B. da S., Tiago, M., Soengas, M. S., Barros, S. B. de M., & Maria-Engler, S. S. (2011). Artificial skin in perspective: concepts and applications. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 24(1), 35–50.
- Brys, K., Vanfleteren, J. R., & Braeckman, B. P. (2007). Testing the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Gerontology*, 42(9), 845–851.
- Carlson, L. A. (2005). Nicotinic acid: The broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *Journal of Internal Medicine*, 258(2), 94–114.
- Ch, H. C. (2002). Niacinamide monograph. *Alternative Medicine Review*, 7(6), 525–529.
- Changes, A. S. (2012). Originalni naučni radovi, 191–195.
- Cho, S. (2014). The Role of Functional Foods in Cutaneous Anti-aging. *Journal of Lifestyle Medicine*, 4(1), 8–16.
- Daniel, S., Reto, M., & Fred, Z. (2001). Collagen glycation and skin aging. *Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide*, 1–6.
- Dermatologia, S. B. de. (n.d.). Tipos de pele. Retrieved February 12, 2018, from <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/cuidados/tipos-de-pele/>
- Desai, K. M., Chang, T., Wang, H., Banigesh, A., Dhar, A., Liu, J., ... Wu, L. (2010). Oxidative stress and aging: Is methylglyoxal the hidden enemy? This review is one of a selection of papers published in a Special Issue on Oxidative Stress in Health and Disease. *Canadian*

Journal of Physiology and Pharmacology, 88(3), 273–284.

- DGS. (2018). Envelhecimento Ativo. Retrieved August 2, 2018, from <https://www.dgs.pt/saude-no-ciclo-de-vida/envelhecimento-activo/conceitos.aspx>
- Dunn, J., & Koo, J. (2013). Psychological Stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatology Online Journal*, 19(6), 1–19.
- Elias, P. M., & Ghadially, R. (2002). The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities. *Clinics in Geriatric Medicine*, 18(1), 103–20, vii.
- Epstein, J., & Wang, S. (2013). Skin Cancer Foundation. Retrieved June 16, 2018, from <https://www.skincancer.org/prevention/uva-and-uvb>
- Eucerin. (n.d.-a). Perda de Densidade. Retrieved November 30, 2018, from <https://www.eucerin.pt/indicacoes-da-pele/pele-madura/perda-de-densidade>
- Eucerin. (n.d.-b). Perda de Volume. Retrieved November 27, 2018, from <https://www.eucerin.pt/indicacoes-da-pele/pele-madura/perda-de-volume>
- Ferreira, I., & Abreu, R. (2007). Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos. *Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança*.
- Giacomoni, P. U., & Rein, G. (2004). A mechanistic model for the aging of human skin, 35, 179–184.
- Glaser, D. A. (2004). Anti-aging products and cosmeceuticals. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*.
- Gregório, M. et al. (2013). Roda dos Alimentos Pão Leite Ovo Feijão Laranja Cenoura Azeite, 354689.
- Grivicich, I., Regner, A., & da Rocha, A. B. (2007). Morte Celular por Apoptose. *Revista Brasileira de Cancrologia*, 53(3), 335–343.
- Harris, M. I. (2009). *Pele - Estrutura, Propriedades E Envelhecimento*. Editora SENAC São Paulo.
- Hatzis, J. (2004). The wrinkle and its measurement: A skin surface Profilometric method. *Micron*, 35(3), 201–219.

- Huber, L., & Amaya, D. (2008). Flavonóis e Flavonas: Fontes Brasileiras e Fatores que Influenciam a composição em alimentos.
- Hulbert, A. J., Pamplona, R., Buffenstein, R., & Buttemer, W. A. (2007). Life and Death: Metabolic Rate, Membrane Composition, and Life Span of Animals. *Physiological Reviews*, 87(4), 1175–1213.
- Ind, B., & Ltda, F. (n.d.). Vitamina E.
- Infarmed. (2017). *Definição de Fronteiras entre Medicamentos e Suplementos Alimentares*.
- Instituto Nacional de Estatística. (2015). Envelhecimento da população residente em Portugal e na União Europeia. *Informação à Comunicação Social*, 1–8. Retrieved from www.ine.pt
- Jin, K. (2010). Modern Biological Theories of Aging. *Aging and Disease*, 1(2), 72–74.
- Kono, T., Tanii, T., Furukawa, M., Mizuno, N., Kitajima, J., Ishii, M., & Hamada, T. (1990). Correlation between ageing and collagen gel contractility of human fibroblasts. *Acta Dermato-Venereologica*, 70(3), 241—244.
- Kyhn, H., Zaratkiewicz, S., Teleten, O., & Young, H. (2018). Caring for Aging Skin, 118(2).
- Lautenschlager, S., Wulf, H. C., & Pittelkow, M. R. (2007). Photoprotection. *The Lancet*, 370(9586), 528–537.
- Leila, C., Maria, N., F., F. J., Margit, K., M., K. R., & T., H. M. (2005). Collagen in the scarless fetal skin wound: Detection with Picrosirius-polarization. *Wound Repair and Regeneration*, 13(2), 198–204.
- Leonardi, G. R. (2017). An overview about oxidation in clinical practice of skin aging, 92(3), 367–374.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., ... Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772.
- Marques Lopes, F., de Oliveira da Cruz, R., & de Aleluia Batista, K. (2012). Radiação Ultravioleta E Ativos Utilizados Nas Formulações De Protetores Solares Resumo. *Ensaio e Ciência: Biológicas Agrárias e Da Saúde*, 16(4), 183–199.
- McGrath, J. A., & Uitto, J. (2016, October 9). Structure and Function of the Skin. *Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition*.

- Menoita, E., Santos, V., & Santos, A. (2013). A Pele na Pessoa Idosa.
- Mitra, S. K., Datta, H. S., Paramesh, R., & Patwardhan, B. (2011). Theories and management of aging: Modern and ayurveda perspectives. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Mo, R. (2011). Comparação do fototipo entre caucasianos e orientais Phototype comparison between caucasian and asian skin types, 3(3), 193–196.
- Montanari, T. (2016). *Histologia Básica. Edição do autor* (3ª edição). Porto Alegre
- Mota, M. P., Figueiredo, P. A., & Duarte, J. A. (2004). Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências Do Desporto*, 2004(1), 81–110.
- Nagula, R. L., & Wairkar, S. (2019). Recent advances in topical delivery of flavonoids: A review. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 296, 190–201.
- Niacina ou ácido nicotínico. (2017). Retrieved August 20, 2018, from www.infinitypharme.com.br
- Noviderm. (n.d.-a). As funções da pele. Retrieved November 27, 2018, from <https://www.noviderm.com/pt-pt/information/645/funcoes-da-pele>
- Noviderm. (n.d.-b). Os diferentes tipos de pele. Retrieved November 27, 2018, from <https://www.noviderm.com/pt-pt/information/650/os-diferentes-tipos-de-pele>
- Palma, M. L. (2014). *Estudo da Influência da Variação do Aporte Dietário da Água sobre a Fisiologia Cutânea*. Universid de Alcalá.
- Pariser, D. (2013). Introdução a doenças relacionadas ao suor.
- Piérard, G. E., Uhoda, I., & Piérard-franchimont, C. (2004). From skin microrelief to wrinkles . An area ripe for investigation, (October 2003), 21–28.
- Rapini, R. (2013). Alterações do Tecido Conjuntivo. In *Dermatologia Prática* (2º, p. 139). Houston: Elsevier.
- Roberts, W. E. (2009). Skin Type Classification Systems Old and New. *Dermatologic Clinics*, 27(4), 529–533.

- Rocha, E. C., Sartori, C. A., & Navaro, F. F. (2016). A Aplicação De Alimentos Antioxidantes Na Prevenção Do Envelhecimento Cutâneo. *Revista Científica Uniararas*, 4, 19–26.
- Sant, F. A. (n.d.). Antioxidants in dermatology, 356–362.
- Seeley, R., Stephens, T., & Tate, P. (2007). *Anatomy & Physiology. Anatomia e Fisiologia* (6ª edição). Editora Lusociência.
- Tadokoro, T., Yamaguchi, Y., Batzer, J., Coelho, S. G., Zmudzka, B. Z., Miller, S. A., ... Hearing, V. J. (2005). Mechanisms of Skin Tanning in Different Racial/Ethnic Groups in Response to Ultraviolet Radiation. *Journal of Investigative Dermatology*, 124(6), 1326–1332.
- Teston, A. P., Nardino, D., & Pivato, L. (2010). Cutaneous Aging: Theory of Free Radicals and Treatments Aimed at Prevention and Rejuvenation, 34–39.
- Tian, Y.-L., Kanade, T., & Cohn, J. F. (2001). Recognizing Action Units for Facial Expression Analysis. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 23(2), 97–115.
- Tofetti, M., & Oliveira, V. (2010). A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. *Investigação – Revista Científica Da Universidade de Franca*, 6(1), 59–66.
- Tsutsumi, M., & Denda, M. (2007). Paradoxical effects of B-estradiol on epidermal permeability barrier homeostasis. *British Journal of Dermatology*, 157(4), 776–779.
- van Heemst, D. (2010). Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging and Disease*, 1(2), 147–157.
- Vasconcelos, T. B. de, Cardoso, A. R. N. R., Josino, J. B., Macena, R. H. M., & Bastos, V. P. D. (2014). Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo? *UNOPAR Científica Ciências Biológicas e Da Saúde*, 16(3), 213–220.
- Vieira, A. C. Q. de M., Medeiros, L. de A., Palácio, S. B., Lyra, M. A. M. de, Alves, L. D. S., Rolim, L. A., & Neto, P. J. R. (2011). Fatores de crescimento: uma nova abordagem cosmeceutica para o cuidado antienvhecimento. *Rev. Bras. Farm.*, 92(3), 80–89.
- Voet, D., & Voet, J. (2001). Electron Transport and Oxidative Phosphorylation. In Wiley (Ed.), *Biochemistry* (4ª, p. 234).

Soraia Alexandra dos Santos Gonzaga

Antioxidantes orais vs. Aplicação tópica na prevenção do envelhecimento cutâneo

Zimmermann Ann, K. (2016). *Skin: Facts, Diseases & Conditions*.

Zouboulis, C. C., & Makrantonaki, E. (2011). Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology*, 29(1), 3–14.