

Adriana Pessoa Ruivo

**Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes
ativos e estratégias de veiculação**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Adriana Pessoa Ruivo

**Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes
ativos e estratégias de veiculação**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação

Eu, Adriana Pessoa Ruivo declaro a autenticidade desta dissertação

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas

Resumo

O envelhecimento é um processo de degradação progressiva e diferencial que ocorre em todos os órgãos e desta forma a pele não lhe fica indiferente. O envelhecimento cutâneo pode ser intrínseco ou cronológico, aquele que surge com a idade influenciado por fatores genéticos, ou extrínseco ou actínico aquele que surge influenciado por fatores externos tal como o tabaco, poluição, hábitos de vida e predominantemente, a radiação solar (fotoenvelhecimento). Surgem, com a idade, alterações bioquímicas que conduzem a manifestações clínicas ao nível cutâneo, como rugas, aumento de espessura, pigmentações, entre outras. Algumas dessas alterações, encontram-se ao nível das funções do sistema imunitário, dos anexos cutâneos, da reparação do DNA e também do balanço de espécies oxidantes e antioxidantes surgindo geralmente *stress* oxidativo, estas por serem cumulativas agravam e antecipam o processo de envelhecimento.

Existem, atualmente, alguns ingredientes e metodologias eficazes na melhoria de sinais de envelhecimento, designadamente, as vitaminas A, E e C, coenzima Q10, retinoides, compostos fitoterápicos como os alfa-hidroxi-ácidos (AHA), ou derivados da soja. No que respeita a metodologias, existem igualmente algumas com eficácia comprovada como os *peeling's* químicos, o *botox* ou toxina botulínica, os *fillers* ou preenchimentos. Sendo esta uma área em constante investigação, existem analogamente, muitos estudos em desenvolvimento, havendo algumas novidades neste âmbito, principalmente ao nível de ingredientes ativos, destacando-se os péptidos. Relativamente a veículos, geralmente, são produtos em forma de emulsão (cremes, por exemplo), existindo já novidades nesse âmbito como, por exemplo, as nano e micropartículas, lipossomas, nano e microemulsões e as ciclodextrinas.

O presente trabalho pretende elucidar e abordar todos os pontos supramencionados, de forma pormenorizada auxiliando a uma melhor compreensão do envelhecimento cutâneo.

Palavras-chave: Pele; Envelhecimento cutâneo intrínseco; Envelhecimento cutâneo extrínseco; Alterações cutâneas; Ingredientes ativos; Veículos cosméticos; Novas tecnologias.

Abstract

Aging is a process of gradual and differential degradation that occurs in all organs and the skin is not different. Skin aging can be intrinsic or chronological, one that comes with age influenced by genetics, or extrinsic or actinic that appears influenced by external factors such as tobacco, pollution, lifestyle and solar radiation (Photoaging), predominantly. Aging increases modified processes that lead to visual clinical changes in the skin such as wrinkles, increased thickness, and pigmentation among others. These changes occur in the immune system, skin appendages, DNA repair and also in the balance of oxidant and antioxidant species that generally causes oxidative *stress*. These processes are cumulative, and that worsens and anticipates the aging process.

Currently, there are some ingredients and effective methodologies that improve signs of aging, notably, vitamins A, C and E, coenzyme Q10, retinoids, herbal compounds such as alpha hydroxy acids (AHA) and soy products. Regarding to methods, there are also some with proven efficacy such as: chemical peels, botulinum toxin and fillers. Aging cosmetics is an area of constant research, there are similarly many studies in development, with some news in this field, especially in terms of active ingredients, like peptides. Vehicles are usually in the form of emulsion products (creams, for example), and may include, for example, nano and microparticles, liposomes, nano and microemulsions and cyclodextrins.

The present work aims to elucidate and review all the above in detail for a better understanding of aging cosmetic science.

Keywords: Skin; Intrinsic skin aging; Extrinsic skin aging; Modified Skin Functions;; Active ingredients; Cosmetics vehicles; New Technologies.

Dedicatória

Pela minha mãe e namorado, obrigada pelo apoio diário e
proveniência de inspiração

Ao meu pai, apesar de ausente continuarás sempre presente no meu coração!

Por vocês!

Agradecimentos

Finalizada mais uma importante etapa, não posso deixar de reservar uma página dedicada a todos os que me apoiaram em todos os momentos, e que contribuíram para este percurso de cinco anos sofridos, vividos e para sempre recordados.

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Rita Oliveira, pela fonte de inspiração ao longo deste percurso e todo o apoio verdadeiro e sincero dado na elaboração deste trabalho. Agradeço pelo carinho, compreensão e disponibilidade dadas, devo-lhe parte do incentivo e motivação pessoal.

A todos os professores que contribuíram para o meu percurso nesta instituição e que alimentaram o desejo de alcançar com sucesso esta formação.

Aos meus colegas e amigos que me inspiraram sempre e me apoiaram, que tornaram o percurso mais alegre e completo.

A toda a minha família, mãe, namorado, avós e tios, são o pilar da minha vida, obrigada por me terem mostrado o caminho, o vosso apoio incansável foi fundamental.

Ao Manuel e à Graça por me terem incentivado a seguir este percurso quando o futuro se mostrava inalcançável.

Índice Geral

Capítulo I – Introdução Geral.....	15
1.1. A Pele.....	17
i. Classificação dos diferentes tipos de pele	23
Capítulo II - Envelhecimento cutâneo	29
2.1. Teorias do envelhecimento	29
i. Teoria da longevidade programada	29
iii. Teoria Imunológica	30
2.2. Processos bioquímicos e morfológicos modificados devido ao envelhecimento	33
i. Função de barreira permeável e proteção mecânica.....	33
ii. Cicatrização de feridas e renovação celular	34
iii. Angiogénese	37
iv. Glândulas sebáceas – Produção de Sebo	38
v. Glândulas sudoríparas – Produção de Suor.....	39
vi. Função do Sistema Imunitário.....	39
vii. Síntese de Vitamina D	42
viii. Stress oxidativo ou Formação de Radicais Livres de Oxigénio (ROS)	43
ix. Reparação de DNA.....	44
2.3. Tipos de envelhecimento cutâneo	45
i. Envelhecimento intrínseco	45
Fatores endógenos influentes para o envelhecimento intrínseco	47
ii. Envelhecimento extrínseco.....	54
Fatores Exógenos influentes para o envelhecimento extrínseco.....	59
Capítulo III - Ingredientes cosméticos com atividade anti-envelhecimento comprovada.....	61
3.1. Ingredientes cosméticos ativos clássicos	62
i. α e β hidroxilácidos ou Ácidos de Frutos (AHA) ou de Plantas (BHA).....	62
ii. Polifenóis.....	63

iii.	Fitoesteróis	63
iv.	Vitaminas:	64
v.	Enzimas anti-oxidantes.....	69
vi.	Minerais.....	70
vii.	Anti-inflamatórios	71
ix.	Ceramidas.....	72
x.	Filtros solares	72
3.2.	Novos ingredientes cosméticos.....	74
i.	Péptidos	74
ii.	Derivados de plantas ou frutos	76
3.3.	Metodologias físicas	77
i.	Invasivas	77
ii.	Não Invasivas	85
iii.	Novas metodologias - Rádiofrequência TriPollar™ e 3DEEP®	93
Capítulo IV – Formas de veiculação de ingredientes cosméticos.....		94
4.1.	Formas Farmacêuticas clássicas	94
i.	Emulsões – Cremes	94
ii.	Soluções.....	94
iii.	Soluções micelares e dispersões coloidais	95
4.2.	Formas Farmacêuticas recentemente desenvolvidas	96
i.	Lipossomas.....	96
ii.	Micro e Nanoemulsões	96
iii.	Micro e Nanopartículas	98
iv.	Ciclodextrinas.....	99
Capítulo V- Conclusão		100
Capítulo VI - Bibliografia		101

Índice de Figuras

Figura 1. *Estrutura etária da população residente em Portugal, por sexo.*

Figura 2. *Representação esquemática da constituição da pele.*

Figura 3. *Representação esquemática da constituição estratificada da epiderme.*

Figura 4. *Representação esquemática das fibras de colagénio e elastina.*

Figura 5. *Origem dos Radicais Livres de Oxigénio.*

Figura 6. *A radiação UV induz a expressão génica das metaloproteinases MMP-1, MMP-3 e MMP-9.*

Figura 7. *Efeitos agudos e crónicos da exposição solar no processo de angiogénese.*

Figura 8. *O processo micro-inflamatório da pele.*

Figura 9. *“Stress” oxidativo na base de todo o processo de envelhecimento.*

Figura 10. *Rugas gravitacionais, resultantes da ação da gravidade com o passar da idade.*

Figura 11. *Rugas de expressão, imagem comparativa.*

Figura 12. *Representação real da pele que desenvolve cutis rhomboidalis nuchae.*

Figura 13. *Variações dos níveis séricos hormonais em ambos os géneros com a idade.*

Figura 14. *Diferenças entre as diferentes radiações da gama das radiações ultravioleta.*

Figura 15. *Diferença visual do envelhecimento intrínseco e extrínseco*

Figura 16. *Alteração ao nível de fibras do tecido conjuntivo dérmico quando comparado o envelhecimento intrínseco e extrínseco.*

Figura 17. *Alguns efeitos negativos das radiações UV na pele*

Índice de Tabelas

Tabela 1. *Características de uma pele normal.*

Tabela 2. *Características de uma pele gorda ou oleosa*

Tabela 3. *Características de uma pele seca*

Tabela 4. *Características de uma pele sensível e manifestações clínicas de uma reação.*

Tabela 5. *Origem das espécies reativas de oxigênio (ROS).*

Tabela 6. *MMP's envolvidas no processo de envelhecimento cutâneo.*

Tabela 7. *Alterações histológicas e estruturais da constituição do sistema tegumentar com o envelhecimento intrínseco.*

Tabela 8. *Hormonas, respetivas funções e a sua variação com a idade.*

Tabela 9. *Alterações histológicas e estruturais da constituição do sistema tegumentar com o envelhecimento extrínseco.*

Tabela 10. *Exemplos de alguns ingredientes cosméticos.*

Tabela 11. *Retinóides sintéticos usados vulgarmente.*

Tabela 12. *Tipos de filtros solares e alguns exemplos.*

Tabela 13. *Terapias recorrendo laser e lâmpadas para rejuvenescimento.*

Lista de Abreviaturas

AGE	<i>Advanced Glycation Endproducts</i>
AHA	Alfa-hidroxiácidos
BHA	Beta-hidroxiácidos
DHEA	Dihidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DNA	=ADN Ácido desoxirribonucleico
FHL	Filme Hidrolípido
FNH	Fatores Naturais de Hidratação
GAG	Glucosaminoglicano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM	<i>Intercelular Adhesion Molecule</i>
IGF	<i>Insuline Growth Factor</i>
IL	Interleucina
INE	Instituto Nacional de Estatística
IV	Infra-vermelha
LIP	Luz Intensa Pulsada
MMP	Metaloproteinases de matriz
NAG	N-acetil-glucosamina
OMS	Organização Mundial Saúde
PLA	Ácido poliláctico
PMMA	Polimetacrilato
ROS	Radicais Livres de Oxigênio

TCH	Terapia Compensação Hormonal
TEWL	Perda de água transepidermica
TFD	Terapia Fotodinâmica
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UV	Ultra Violeta

Capítulo I – Introdução Geral

“Saber envelhecer é obra-prima da sabedoria e um dos capítulos mais difíceis na grande arte de viver”

Herman Melville

Envelhecimento – preocupação atual das sociedades modernas

O envelhecimento da população é um dos fenómenos demográficos que mais preocupa as sociedades modernas. Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento da proporção da população idosa a nível mundial, e só em Portugal (Figura 1) houve uma perda de população em todos os grupos etários quinquenais com idades compreendidas entre os 0 e 29 anos. No entanto, verifica-se uma inversão, isto é, um crescimento de 9% quando nos referimos à população com idade compreendida entre 30 e 69 anos, e de 26% para idades superiores a 69 anos.

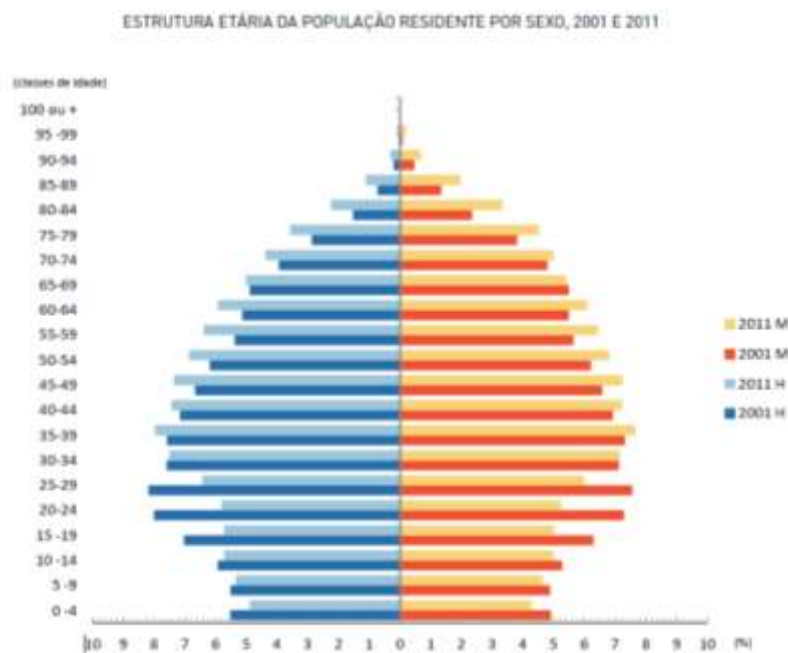


Figura 1. Estrutura etária da população residente em Portugal, por sexo. Dados de 2011. Fonte: Instituto Nacional de Estatística – Censos 2011 - Resultados Definitivos Portugal.

Verificou-se igualmente, segundo dados do INE (Instituto Nacional de Estatística) nos Resultados Definitivos dos Censos de 2011 que houve um aumento do Índice de Envelhecimento – parâmetro que nos informa do número de idosos por cada 100 jovens - quando em 2001 havíamos 102 idosos para cada 100 jovens, em 2011 verificamos um aumento para 128 idosos para cada 100 jovens.

Tais dados não contrariam o que já era espectável. A medicina tem evoluído no sentido de proporcionar um aumento da esperança média de vida, no entanto, e devido à situação económica ao nível mundial não é possível contrariar a tendência de um decréscimo acentuado no número de natos vivos.

O envelhecimento não é mais do que um processo de degeneração progressiva e diferencial, afetando todos os seres vivos tendo como momento final a morte do organismo. A vida de todos os seres vivos passa por um processo constituído por três fases: a fase de crescimento e desenvolvimento, a fase reprodutiva e por fim, a fase de senescência (Cancela, 2007).

A fase de senescência ou também designada de fase de envelhecimento é tida como uma fase de declínio funcional de qualquer organismo.

Não é possível datar o início desta fase, pois esta diferencia-se de indivíduo para indivíduo, e situa-se entre a idade biológica, psicológica ou sociológica. No entanto, e segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), a terceira idade tem um início compreendido entre os 60 e os 65 anos. Assim, ao longo deste trabalho, ir-se-á referenciar somente a idade biológica que se refere ao envelhecimento dos órgãos, em que cada um sofre modificações que levam à diminuição da eficiência do seu funcionamento. Dentro do envelhecimento biológico cingir-se-á este trabalho ao envelhecimento orgânico da pele ou envelhecimento cutâneo.

De forma a compreender o envelhecimento cutâneo, é necessário, como forma introdutória, desenvolver e aprofundar um sistema amplamente funcional no nosso organismo, o sistema tegumentar ou, simplesmente, a pele.

1.1. A Pele

Sofrendo continuamente renovação, a pele é o maior (com cerca de dois metros quadrados) e o mais pesado (tendo cerca de três a quatro quilogramas) órgão do organismo humano. Esta é constituída por várias estruturas, frequentemente divididas em epiderme, derme e a camada subcutânea adiposa, a hipoderme (figura 2). É graças a esta que podemos comunicar com o meio ambiente (Harris, 2003).

Possui várias funções, nomeadamente, a de proteção mecânica, microbiológica e fisiológica do nosso organismo, regulação da temperatura corporal, receção de estímulos (de calor, frio, tato, pressão, dor), sendo igualmente responsável pela produção de vitamina D.

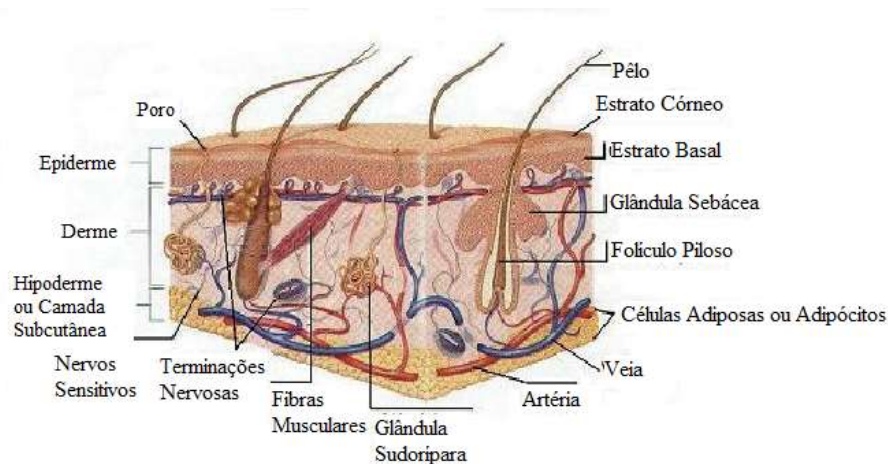


Figura 2. Representação esquemática da constituição da pele (<http://www.ciencia-online.net/2013/02/pele-fatos-funcoes-e-doencas.html>).

Compreendendo a estrutura deste sistema, a **epiderme** é a camada mais superficial, avascularizada, constituída predominantemente por queratina, tem cerca de 100 µm de espessura e é também esta constituída por vários estratos nomeadamente, estrato germinativo ou basal, espinhoso, granuloso e córneo (o mais superficial). Alguns autores consideram também a existência de um quinto estrato – o estrato lúcido (Figura 3) – no entanto, este não está presente em todas as zonas do corpo (Seeley, *et alii*, 2003, Harris, 2009).

Esta camada é alimentada através da derme pela difusão de substâncias através da lâmina dermo-epidérmica.

Cada estrato tem características diferentes (figura 3). O **estrato germinativo** é constituído primordialmente por queratinoblastos, células que assentam na lâmina dermo-epidérmica e contém 70% de água (semelhante à derme) sendo rico em cisteína. Ocorre aqui a oxidação da cisteína em cistina, iniciando assim o processo de síntese de queratina (proteína maioritária do estrato córneo e responsável por conferir elasticidade e resistência a este). É neste estrato que ocorre a produção de melanina e residem as células de Merkel (células sensoriais presentes em grande número nas mãos).

O **estrato espinhoso** difere do estrato germinativo pois ocorre uma diferenciação celular onde os **queratinoblastos** passam a denominar-se de **queratinócitos**, células que passam a estar unidas por desmossomas (estruturas que garantem união e coesão das células). À medida que as células se deslocam para a superfície há um achatamento e perda de água. Assim, o estrato **granuloso** é o local onde existem 3 a 4 assentadas de células (figura 3) mais achatadas que as células que constituem o espinhoso, constituídas por querato-hialina. Estas possuem corpos de Odland, que reúnem proteínas e lípidos resultantes da maturação e achatamento das células ocorrida entre os estratos. Nesta camada existem ainda células pertencentes ao sistema imunitário, as células de Langerhans (Seeley, *et alii*, 2003).

O **estrato lúcido** é um estrato extremamente fino e com células já com o núcleo e limites impercetíveis. Esta transparência é explicada pela dispersão da querato-hialina envolvendo as fibras de queratina.

Rematando, o último e mais superficial estrato denomina-se de **estrato córneo** sendo constituído por cerca de 20 a 25 camadas de células mortas, achatadas, anucleadas e desidratadas unidas por corneodesmossomas. Este estrato encontra-se em constante descamação. As células que constituem este estrato são células compostas predominantemente por **queratina** uma proteína que confere elasticidade e resistência. No nosso corpo possuímos dois tipos de queratina, a que constitui a nossa pele, sendo esta mais mole e flexível e a que constitui as unhas e cabelo sendo esta mais dura. Podemos subdividir em α -queratina a que possui cistina conferindo-lhe resistência e β -queratina a que não possui cistina sendo portanto mais amorfa (Seeley, *et alii*, 2003, Harris, 2009).

Neste estrato superficial há uma quantidade de água muito menor, cerca de 7 a 15 % sendo compensada pela quantidade de queratina. Sendo um estrato em constante descamação sofre uma renovação celular a cada 27 dias (aproximadamente).

O estrato córneo funciona desta forma como uma barreira física e química ao meio ambiente, pois, resumidamente, cada célula é envolvida num cimento intercelular predominantemente lipofílico constituído por colesterol, ceramidas, ácidos gordos, triglicérides, contendo cada uma no seu interior queratina, fatores naturais de hidratação (FNH), água e lípidos (que constituem a membrana celular).

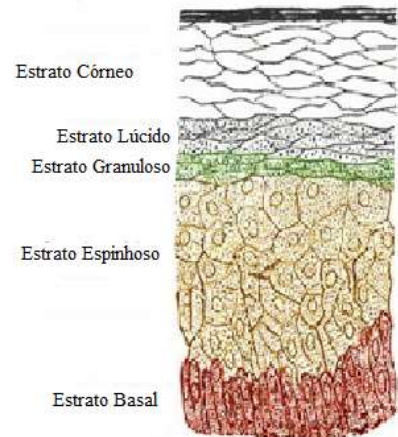


Figura 3. Representação esquemática da constituição estratificada da epiderme («<http://dranathaliaftdermatofuncional.blogspot.pt/p/onde-atua.html>»).

Seguidamente, como estrutura de união entre a epiderme e a derme existe a **lâmina dermo-epidérmica** constituída por papilas e sintetizada na camada basal, esta permite a nutrição da epiderme (ascendente) e a entrada de substâncias para a derme (descendente). Estas papilas permitem sobretudo aumentar a área de superfície de contacto entre camadas (Seeley, *et alii*, 2003, Silverthorn, 2010).

No que se refere à **derme**, esta é responsável pela resistência estrutural da pele. Constituída por tecido conjuntivo denso, divide-se em derme papilar (mais superficial) e reticular (mais profunda) e é nesta que se situam os anexos cutâneos, vasos sanguíneos e linfáticos, recetores sensoriais, glândulas, músculos lisos e folículos pilosos. Pode dizer-se que a derme funciona como o motor do sistema tegumentar.

O tecido conjuntivo que a constitui possui 70% de água e os restantes 30% correspondem a fibras de colagénio e de elastina, a mucopolissacarídeos ou também denominados de glucosaminoglicanos ou GAG's (compostos existentes na nossa pele, mais especificamente, na derme, capazes de absorver água (higroscópicos) a fim de manterem a elasticidade, hidratação da nossa pele (Robert, *et alii*, 2010)), nomeadamente ácido hialurónico, sulfato de condroitina, de dermatano e ceratano, conferindo estes viscosidade, elasticidade e flexibilidade a esta estrutura. Este sistema conjuntivo forma uma dispersão coloidal que sustenta todos os anexos cutâneos presentes nesta camada (Seeley, *et alii*, 2003, Harris, 2009).

No que respeita às fibras que constituem o tecido conjuntivo da derme, estas subdividem-se em fibras de colagénio e elastina (figura 4).

As **fibras de colagénio** constituem um terço das fibras totais do corpo, existindo múltiplos tipos (28 no total), sendo as correlacionadas com a pele as seguintes:

Colagénio de tipo I constitui a derme reticular

Colagénio de tipo II e III constitui a derme papilar

Colagénio tipo IV presente em vasos sanguíneos, nervos

As **fibras elásticas** são constituídas por elastina (cadeias de polipéptidos de desmosina e isodesmosina) e fibrilina (uma glicoproteína que envolve as fibras de elastina) (figura 3) subdividindo-se:

1. *Elaunícas* dispõem-se paralelamente à lâmina dermo-epidérmica, sendo responsáveis pelo movimento de distensão e contração da derme papilar. A elastina forma uma rede dispersa em torno das fibras de fibrilina.
2. *Oxitalânicas* dispõem-se perpendicularmente à lâmina dermo-epidérmica, sendo função de suporte, sendo constituídas meramente por fibrilina.
3. *Elásticas* propriamente ditas com maior concentração de elastina na forma de massa amorfa, constituídas e por fibrilina, são responsáveis pelos movimentos de distensão e contração da derme reticular.

São os fibroblastos as células responsáveis pela síntese de monómeros de fibras. Estes sintetizam tropocolagénio e tropoelastina sendo também responsáveis pela síntese dos GAG's (Naylor, *et alii*, 2011).

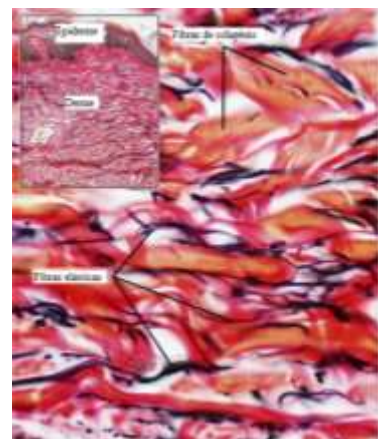


Figura 4. Representação esquemática das fibras de colagénio e elastina (<http://www.activegoldcollagen.com/ageing#&panell-1>).

Quanto aos **anexos cutâneos**, destacam-se primordialmente as glândulas sudoríparas e sebáceas.

As **glândulas sudoríparas** são responsáveis pela produção e secreção de suor, tendo como algumas funções a regulação da temperatura corporal, reparação da epiderme, contribuindo também para a constituição da porção aquosa do filme hidrolipídico (FHL). Estas glândulas podem ainda dividir-se em dois tipos: as glândulas sudoríparas **écrinas**, que são desenvolvidas aquando o nascimento e estimuladas pelo calor, exercício físico ou situações emocionais, e as glândulas sudoríparas **apócrinas** desenvolvidas (ou ativadas) apenas na puberdade e estimuladas por situações emocionais (devido às alterações hormonais que ocorrem nesta fase).

As **glândulas sebáceas** são responsáveis pela produção e libertação de sebo, que permite a lubrificação do pelo e da pele, constituindo portanto a fase oleosa do filme hidrolipídico. Estas glândulas são ativadas pela puberdade, devido às alterações hormonais decorrentes desta fase, e podem ser estimuladas pelo consumo de alimentos muito calóricos ricos em gorduras ou açúcares, mas também pela testosterona endógena (Silverthorn, 2010, Harris, 2009).

O **filme hidrolipídico (FHL)** consiste numa emulsão que reveste toda a superfície do nosso corpo de forma invisível. Tem inúmeras funções nomeadamente a proteção contra desidratação, estabelecimento de uma barreira contra agressores externos, manutenção da acidez da pele, que tem um pH de 5 a 5,5 garantindo assim a manutenção da presença da flora saprófita da nossa pele impedindo a invasão por agentes externos (Civatte, 2000).

Para além da hidratação proporcionada pela presença do FHL na nossa pele esta, como complexa que é, possui também **FNH** presentes no interior dos corneócitos, sendo estas moléculas com grande capacidade higroscópica (capacidade de reterem água), tais como, aminoácidos (40%), iões de sódio (Na), potássio (K), magnésio (Mg) (18%), ácido 2-pirrolidona 5-carboxílico (12%), ácido láctico (12%), ureia (6 a 7%) entre outros. Desta forma garantem a manutenção da hidratação cutânea e manutenção de uma pele sã (Fowler, 2012).

O processo de perda de água transepidermica também denominado de **TEWL** ou “Transepidermal Water Loss” é um processo que ocorre a nível cutâneo consistindo numa libertação contínua de moléculas de água para a atmosfera pelo processo de difusão e evaporação, sendo contudo um processo controlado. Fatores que contribuem para a alteração deste são o clima, género, idade e eventuais lesões cutâneas.

Resumindo, são todos estes constituintes que garantem a conservação das características da nossa pele. No entanto, esta sofre agressões extremas ao longo de toda a sua vida, conduzindo ao aparecimento de rugas, manchas e outras lesões. Desde que nascemos, o nosso corpo inicia um processo de declínio natural, havendo perda de funções de certos órgãos, células afetadas, e portanto a pele, como órgão, não fica indiferente.

i. Classificação dos diferentes tipos de pele

Existem vários métodos adotados de classificação da pele, nomeadamente, o método de **classificação consoante a cor da pele**, existindo a classificação de Fitzgerald e a de IBGE, **classificação consoante a textura da pele** método este que divide a pele em fina, normal e espessa e a **classificação consoante as excreções**. Adotar-se-á a última classificação mencionada por ser a mais comum, usada ubiquitariamente e, também, a mais prática. Esta classificação restringe-se à pele facial (Neto, 2013, Roberts, 2009).

i. Pele Normal

Contrariamente à ideia que se detém, a pele normal é raramente encontrada em indivíduos adultos, aliás, até hoje ainda não se definiu verdadeiramente no que consiste uma pele normal. Na verdade, o melhor exemplo de uma pele normal é a de um bebé. A pele dita normal é aquela que não é uma pele seca, oleosa, sensível, sendo uma pele sem qualquer tipo de anomalia.

Todo o indivíduo nasce com pele “dita” normal, contudo e devido ao constante contacto com o meio ambiente, cedo se iniciam as lesões que conduzem a mudanças na nossa pele. Eis algumas das características de uma pele normal:

Tabela 1. *Características de uma pele normal (Barel, et alii, 2009).*

Características 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

ii. Pele Gorda ou Oleosa

A pele gorda ou oleosa resulta de um desequilíbrio, ao nível do filme hidrolipídico, normalmente O/A (óleo/água). Nestes casos há uma predominância de fase oleosa que ocorre ou por excesso de fase oleosa, e temos uma **pele seborreica** ou por diminuição de fase aquosa e temos uma **pele oleosa (gorda) desidratada**.

Este tipo de pele tendencialmente desenvolve alguns sinais, designadamente, comedões abertos e fechados (“pontos negros” e “pontos brancos”, respetivamente), presença de quistos e abertura de poros. É uma pele com aspeto brilhante.

Tabela 2. *Características de uma pele gorda ou oleosa (Barel, et alii, 2009).*

Características fisiológicas de uma pele oleosa/gorda	Aspeto clínico de uma pele oleosa/gorda
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 gorda desidratada	Presença de comedões abertos e fechados Maior tendência a desenvolvimento de microquistos sebáceos Numa pele gorda desidratada há falta de flexibilidade
Processo de queratinização afetado, apresentando-se uma pele mais espessa	Poros abertos com tendência a acumulação de gordura: Abertos: oxidação da gordura adquirindo cor escura – “pontos negros” Fechados: sem oxidação de gordura permanecendo brancos – “pontos brancos” (muito comuns em torno dos olhos)
Vascularização normal (não visível à superfície)	

iii. **Pele Seca**

O conceito de pele seca é igualmente controverso, pois geralmente diz-se “seca” devido às sensações que transmite, nomeadamente, efeito de pergaminho, a falta de elasticidade havendo sensação de repuxamento e a descamação contínua.

Na pele dita “normal” as células que constituem o estrato córneo – os corneócitos – contêm na sua constituição compostos higroscópicos os FNH, que resultam da degradação enzimática de filagrina. Estudos realizados, defendem que a xerose (processo de “secura” de um tecido) resulta de uma anormalidade no número de enzimas responsáveis pela degradação da filagrina, resultando menor quantidade de FNH produzidos, conduzindo a menor capacidade higroscópica da pele, para além de contribuir para o aumento da pressão osmótica no interior dos corneócitos conduzindo a descamação (Pierard, 1989).

Contudo, a pele seca não resulta apenas do processo de perda de água transepidérmica explicado por Pierard, pois a hidratação da pele resulta também da contribuição lipídica. Existem estudos que reportam que uma pele seca pode apresentar igualmente uma menor quantidade de lípidos (Akasaki, *et alii*, 1988).

Assim temos, uma **pele desidratada**, a que resulta do processo de perda de água transepidérmica, e uma **pele alípica**, a que resulta da diminuição de produção de lípidos. Tudo se resume assim a um desequilíbrio no filme hidrolipídico (Harris, 2009).

Tabela 3. *Características de uma pele seca (Barel, et alii, 2009).*

Características fisiológicas de uma pele seca	Aspeto clínico de uma pele seca
Pigmentação pode ser uniforme ou apresentar lentigos	Tez baça e sensação de “repuxamento”
Filme hidrolipídico desequilibrado: Diminuição de fase oleosa (< O): Pele alípica (mais comum em jovens) Diminuição de fase aquosa (< A): Pele desidratada (mais comum em idosos)	Na pele desidratada há falta de flexibilidade Descamação Prurido
Processo de queratinização afetado, apresentando-se uma pele fina (hiperdscamação), acompanhada de prurido	
Vascularização normal (não visível)	

iv. Pele Mista

A pele mista é uma situação fisiológica mais complexa, onde coexistem zonas de pele seca e zonas de pele oleosa na face. Assim existe a zona T (testa, nariz e queixo) onde há uma maior concentração de glândulas sebáceas resultando assim numa zona mais oleosa, sendo que as restantes zonas são mais secas podendo apresentar alguma descamação.

v. Pele Sensível

A existência desta denominação surge, nos últimos 20 anos, devido a inúmeros relatos de pessoas a nível mundial (de diferentes países e etnias) que sofreram reações a produtos tais como cremes ou geles de duche ou até mesmo por ficarem expostas ao sol. Contudo, reconhece-se hoje que esta anomalia afeta preferencialmente indivíduos de pele branca, acreditando-se que a sua justificação se deve a uma alteração genética ainda indefinida que conduz a uma maior reatividade por parte do sistema imunitário e a uma capilaridade superficial hiperativa.

Existem características comuns a estes indivíduos, designadamente, a tez clara, uma espessura de pele extremamente fina apresentando frequentemente telangiectasias, e produção de secreções diminuída na generalidade (Barel, *et alii*, 2009).

Tabela 4. *Características de uma pele sensível e manifestações clínicas de uma reação (Barel, et alii, 2009).*

Características de uma pele sensível	Manifestações cutâneas na pele sensível
Espeçura da pele fina	Vermelhidões
Tez clara	Prurido
Sistema Imunitário reativo	Ardor
Produções sebáceas e sudoríparas diminuídas	Reação a produtos novos e a condições ambientais

Capítulo II - Envelhecimento cutâneo

Como aludido anteriormente, o envelhecimento é um processo de degradação progressiva e diferencial (Beylot, 2008) que, apesar de muito abordado e estudado, ainda não usufrui de uma teoria, que consiga explicitar, de forma completa, a sua ocorrência e desenvolvimento. Contudo, existem várias teorias assomadas até então, que tentam aclarar o processo de envelhecimento.

2.1. Teorias do envelhecimento

Tal como alude Mladen Davidovic e os seus investigadores, num artigo de revisão desenvolvido em Outubro de 2010 intitulado “A velhice como um privilégio dos “egoístas”, muitas teorias têm sido propostas de forma a explicar o envelhecimento, mas nenhuma delas se apresenta como totalmente satisfatória, acabando estas por se completarem cumulativamente (Davidovic, *et alii*, 2010). São várias as classificações adotadas para agrupar as diferentes teorias atualmente admitidas. Empregando a classificação adotada no artigo de 2004 intitulado de *Teorias Biológicas do Envelhecimento*, subdivide-se as teorias em **genéticas**, aquelas que atribuem o fenómeno do envelhecimento aos genes, e **estocásticas**, aquelas que relacionam o envelhecimento com a acumulação aleatória de lesões, associadas à ação ambiental provocando um declínio fisiológico progressivo (Mota, *et alii*, 2004).

i. Teoria da longevidade programada

Considera-se que o envelhecimento surge pela comutação de genes que conduzem à perda de funções celulares, considerando-se o início do período de senescência quando uma célula começa a demonstrar deficiências acumuladas. Há portanto uma longevidade programada no tempo (Datta, *et alii*, 2011).

ii. Teoria Endócrina e Teoria da Glicosilação

Defende que o envelhecimento se deve à regulação hormonal. Um estudo realizado por Dianna Heemst demonstrou que a insulina evolutivamente conservada e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) desempenham um importante papel no envelhecimento (Heemst, 2010).

Existem também estudos que mostram que os produtos resultantes de reações de glicosilação (reações que ocorrem entre glúcidos e proteínas), os denominados AGE's ou Advanced Glycation Endproducts, são fatores importantes no envelhecimento da pele, uma vez que possuem a capacidade de inativar as proteínas existentes nesta: o colagénio e a elastina. As reações de glicosilação vão aumentando com a idade pois há uma perda de sensibilização à insulina, o que conduz a uma glicemia aumentada, conduzindo a um aumento destas (Gkogkolou e Bohm, 2012).

iii. Teoria Imunológica

Verifica-se que há um declínio progressivo e gradual da capacidade de defesa do sistema imunológico, havendo um pico na fase da puberdade seguido de declínio e conjuntamente o aparecimento de uma maior suscetibilidade a doenças e infeções. Também assim o sistema imunológico se encontra programado para perder a sua capacidade de ação ao longo dos diferentes períodos da vida. Com o envelhecimento, os anticorpos ou imunoglobulinas perdem a sua eficácia, podendo assim, com o surgimento de novas doenças haver uma perda de eficácia no combate a estas, conduzindo a *stress* celular podendo levar à morte (Salvioli, *et alii*, 2013, Bennett, *et alii*, 2008).

iv. Teorias da Reparação do DNA

Defende que o envelhecimento se deve ao processo cumulativo de agressões pelo meio externo. Estas agressões poderão conduzir a sucessivos erros ao nível do DNA, gerando danos a vários níveis (Kunlin, 2010), pois com a idade ocorre uma diminuição da capacidade de reparação do DNA. Esta teoria foi pela primeira vez apresentada por Hart e Setlow defendendo que “a velocidade de reparação do DNA determina o tempo de vida entre as espécies e entre indivíduos da mesma espécie”, após vários estudos concluíram que as diferentes células de um organismo possuem capacidades diferentes de reparação do DNA, concluindo-se é provável que a diminuição da capacidade de reparação do DNA com a idade seja consequência do envelhecimento e não causa do mesmo (Mota, M. *et alii*, 2004).

v. *Teoria do desgaste*

Comparadas a uma peça de automóvel, as nossas células com a idade vão perdendo funções e portanto, vão-se desgastando. Esta teoria foi apresentada a primeira vez em 1882, por Weismann, sendo aceite ainda na atualidade (Harris, 2009), e mais tarde confirmada experimentalmente por Hayflick e Morhead. 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” (Mota, M. *et alii*, 2004).

vi. *Teoria mitocondrial*

O envelhecimento surge também devido ao forte metabolismo aeróbio das células, sendo que a nossa capacidade de produção de energia é limitada. Quanto maior a taxa metabólica basal de oxigénio de um organismo menor a esperança de vida de um ser. No entanto, 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, *et alii*, 2007, Hulbert, *et alii*, 2007).

vii. *Teoria do Cross-Linking*

Esta é uma teoria que justifica o envelhecimento por alterações ao nível de genético que ocorrem por estímulos externos, conduzindo a proteínas alteradas – proteínas reticuladas - que acabam por não desempenhar de forma correta a sua função, e portanto deixam de ser funcionais (Bjorksten, 1968).

viii. *Teoria dos Radicais Livres*

Teoria mais completa e explicativa do processo de envelhecimento apresentada até à atualidade. Exposta pela primeira vez por Gershan em 1954, mas desenvolvida por Harman, esta teoria defende que o envelhecimento se deve a lesões cumulativas provocadas por radicais livres de oxigénio produzidos normalmente pelo metabolismo celular. Basicamente, uma célula funciona como uma balança, possuindo um equilíbrio entre as espécies oxidantes (ROS, ou radicais livres de oxigénio), como, peróxido de hidrogénio (H₂O₂), por exemplo, e as espécies anti-oxidantes, nomeadamente, a superóxido dismutase (SOD), glutatíon peroxidase (GPx), catalase (CAT), vitaminas C e E, tocoferóis entre outros. No entanto, na maioria dos organismos, este equilíbrio

balanceado é facilmente perdido, conduzindo ao conhecido processo denominado de stress oxidativo (Craustes De Paulet, 1990, Gutman, et alii, 1987, Dunn e Koo, 2013).

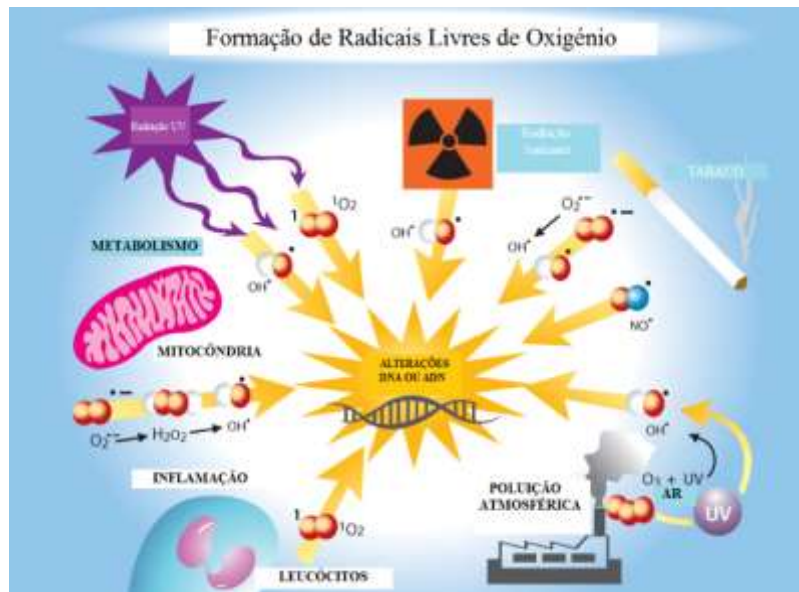


Figura 5. *Origem dos Radicais Livres de Oxigênio.* Adaptada do sítio (<http://churchandstate.org.uk/wordpressRM/wp-content/uploads/2013/02/radicals.jpg>).

As espécies oxidantes ou ROS podem provir de origem endógena e exógena:

Tabela 5. *Origem das espécies reativas de oxigênio (ROS).*

ENDÓGENA	EXÓGENA
Processos bioquímicos como processo de metabolismo mitocondrial	Raios UV
Citocromo P450	Toxinas ambientais: tabaco, poluição, alimentação
Citoquinas inflamatórias	Radiações ionizantes

2.2. Processos bioquímicos e morfológicos modificados devido ao envelhecimento

Similarmente a outros órgãos também a pele sofre a perda ou alterações das suas funções normais. Esta sendo um órgão de proteção e estando, constantemente em contato com o meio externo, acumula todas as ações do meio ambiente, resultando assim mudanças físicas, químicas e mecânicas no seu normal funcionamento (Zouboulis e Makrantonaki, 2011).

São principalmente zonas como a cara, pescoço e mãos as mais expostas, sofrendo assim, uma maior ação da radiação, poluição entre outros fatores – apresentando precocemente características de uma pele fotoenvelhecida.

Tal como referido no capítulo 1, o sistema tegumentar é responsável por várias funções nomeadamente, a capacidade de manutenção térmica e eletrolítica. É um órgão que permite sintetizar hormonas, fatores de crescimento, vitamina D e também é responsável pela receção de estímulos (Zouboulis e Makrantonaki, 2011, Seeley, *et alii*, 2003). No entanto, e como já referido, sofre alterações que levam a que as suas funções possam ser comprometidas. Eis alguns dos processos estudados em que se verificam alterações:

i. Função de barreira permeável e proteção mecânica

Uma das principais funções da pele é proteger o organismo da entrada de substâncias, microrganismos e também de agressões mecânicas. Com a idade, a epiderme desenvolve anormalidades, podendo encontrar-se comprometida a barreira conferida por esta, comprometendo-se a homeostasia. Algumas anormalidades que ocorrem são a perda progressiva dos lípidos que constituem o estrato córneo da mesma, devido à incapacidade de síntese de colesterol. Estas modificações podem aumentar a suscetibilidade do organismo a traumas e infeções.

Verifica-se igualmente uma diminuição da libertação de citoquinas, tais como, interleucina (IL) – 1 (Elias e Ghadially, 2002), e de hormonas sexuais tais como estrogénios e progesterona (principalmente em mulheres após menopausa) o que agrava a situação da permeabilidade da barreira (Tsutsumi e Denda, 2007).

Cerca de 90% da constituição da epiderme diz respeito a células designadas de queratinócitos. Ao longo do tempo, também estas células perdem a capacidade de renovação acumulando-se à superfície, resultando num espessamento cutâneo, normalmente relatado com a idade, podendo contribuir de igual forma para uma menor permeabilidade cutânea.

ii. Cicatrização de feridas e renovação celular

A cicatrização de feridas é um dos processos mais afetados e declarados por indivíduos com mais de 65 anos. Este processo altera-se devido a muitos fatores, havendo um fator a destacar, a expressão desregulada das metaloproteinases de matriz (MMP's).

As metaloproteinases são enzimas responsáveis pela degradação de proteínas presentes na matriz celular. Assim, especificando a nível dérmico, estas destroem fibras de colagénio, elastina e outras, de modo a ocorrer a normal substituição destas fibras. No entanto, ao longo do tempo, pode haver um estímulo desorganizado, destruindo de forma exacerbada a base estrutural da derme, contribuindo desta forma para o envelhecimento cutâneo (Harris, 2009). Estas enzimas são classificadas consoante o seu substrato, por exemplo, collagenases (colagénio) e elastases (elastina) (Quan, *et alii*, 2009).

Geneticamente, a família das MMP's é constituída por 25 genes, 24 destes expressos em mamíferos (Sternlicht e Werb, 2001). Da totalidade somente algumas estão implícitas no envelhecimento cutâneo, especificamente:

Tabela 6. *MMP's envolvidas no processo de envelhecimento cutâneo (adaptado do livro “Pele – Estrutura, Propriedades e Envelhecimento” (Harris, 2009)).*

Metaloproteinasas	Funções
MMP-1 – Colagenase	Degrada fibras de colagénio em feixes
MMP-2 - Gelatinase A	Degradam feixes individuais (de colagénio)
MMP-9 - Gelatinase B	Degrada fibras elásticas
MMP-3 – Estromelisina	Degrada feixes individuais (de colagénio)
MMP-12-Metaloproteínase de matriz	Degrada componentes da matriz extracelular (auxilia a sua renovação)

Deste conjunto, as MMP-1 ou colagenases são as únicas capazes de degradar fibras de colagénio em feixes, ficando posteriormente disponíveis para a atividade da estromelisina e da gelatinase que degradam os feixes individuais.

A gelatinase A degrada preferencialmente fibras presentes na junção dermo-epidérmica e fibras de colagénio, diferindo da gelatinase B que degrada preferencialmente fibras elásticas.

No início do processo de senescência ou envelhecimento, a estimulação de metaloproteinasas é mínima, embora não se verifique o mesmo com a estimulação dos inibidores destas enzimas. À medida que decorre o tempo acontece o processo contrário, a estimulação das metaloproteinasas é cada vez maior, e a estimulação dos inibidores específicos destas enzimas (TIMP) diminui, resultando uma expressão desregulada e um aumento da capacidade degenerativa de forma desorganizada (Harris, 2009).

Tal como mencionado, a expressão desregulada destas enzimas afeta diretamente o processo de cicatrização tecidual; valores aumentados de MMP-2 e MMP-9 conduzem a valores diminuídos do inibidor - TIMP-1 -verificando-se um processo de cicatrização alterado pela presença em feridas crônicas de produtos de degradação da fibronectina (causado ao aumento da atividade destas enzimas) no lugar de fibronectina íntegra (Zouboulis e Makrantonaki, 2011).

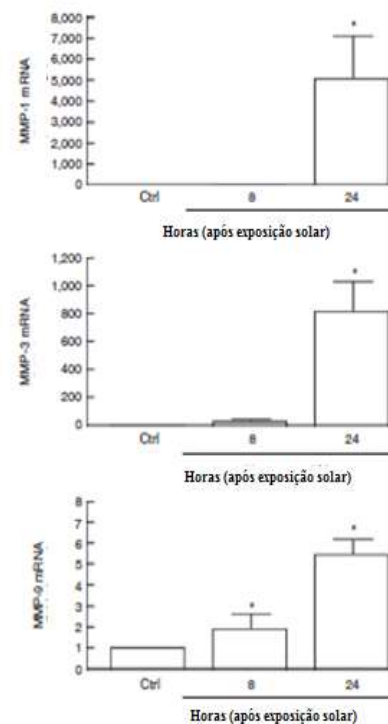
A fibronectina é uma glicoproteína de alto peso molecular que auxilia a adesão de células à matriz celular num processo de cicatrização, interagindo com as integrinas (proteínas presentes na superfície celular) mas também com fibras de colagénio e com heparina (proteína com função anticoagulante, hemorrágica e antitrombótica) (Maurer, *et alii*, 2010).

Estudos constataam que também a radiação solar conduz a um aumento destas MMP's, distintamente, da colagenase (MMP-1), estromelina 1 (MMP-3) e gelatinase B (MMP-9) (Figura 6). A sua ação conjunta faz com que tenham capacidade de degradar proteínas presentes ao nível extracelular da derme (Quan, *et alii*, 2009).

Figura 6. A radiação UV induz a expressão génica das metaloproteinases MMP-1, MMP-3 e MMP-9. Adaptada de (Quan, *et alii*, 2009)).

Para além da influência das metaloproteinases, acredita-se que também o descontrolo hormonal possa estar implícito na deficiente cicatrização tecidual. Após a menopausa, os níveis de estrogénios reduzem significativamente, podendo afetar também o processo de cicatrização.

Tal afirmação é passível de ser justificada com os resultados de um estudo realizado por Ashcroft e Ashworth em 2003 que comprovou que após a aplicação de estrogénios (por via tópica) houve um aceleração no processo de cicatrização (Ashcroft e Ashworth, 2003).



iii. *Angiogénese*

A angiogénese designa o processo de formação de novos vasos sanguíneos, sendo um processo igualmente afetado com o envelhecimento, alterando diretamente o processo de cicatrização tecidual e o processo de crescimento capilar. Na célula normal, isto é, não envelhecida, para que haja a estimulação do processo de angiogénese há um balanço contínuo entre os estimuladores e os inibidores deste processo, contudo, havendo uma perda deste, poderá desenvolver-se situações patológicas.

Um estudo de 2007, intitulado de “*Angiogenesis in skin aging and photoaging*”, conclui que há diferenças significativas no que respeita ao número e arquitetura dos vasos sanguíneos quando comparada a pele fotoenvelhecida com a pele envelhecida intrinsecamente. No que respeita à pele fotoenvelhecida, verifica-se um desaparecimento do plexo horizontal formado por vasos ao nível dérmico (perda de arquitetura), verificando-se igualmente um aumento da dilatação dos vasos, e uma diminuição do número de vasos sobretudo a nível da derme papilar. Contrariamente a esta, na pele que é envelhecida por fatores intrínsecos não se verifica nenhuma alteração a nível do plexo horizontal dérmico, contudo, afirma-se também que tanto numa pele não fotoenvelhecida como numa fotoenvelhecida há uma diminuição do tamanho dos vasos.

Este estudo sugere que há uma maior alteração da vascularização cutânea na pele fotoenvelhecida, ou seja, o processo de angiogénese encontra-se particularmente afetado na pele que é sujeita a exposição diária a raios UV.

Sabe-se que um dos potentes fatores estimuladores da angiogénese é o fator denominado de VEGF ou “Vascular endothelial growth factor”, que pela ação dos raios UV, é estimulado conduzindo a uma diminuição do TSP ou Trombospindina, uma proteína presente em todos os tecidos epiteliais, com uma potente ação inibidora do processo de angiogénese. Tal facto conduz a um aumento da degradação das proteínas cutâneas, por aumento das MMP’s (figura 7). Com a exposição crónica, há um agravamento deste processo, contribuindo para o envelhecimento da pele.

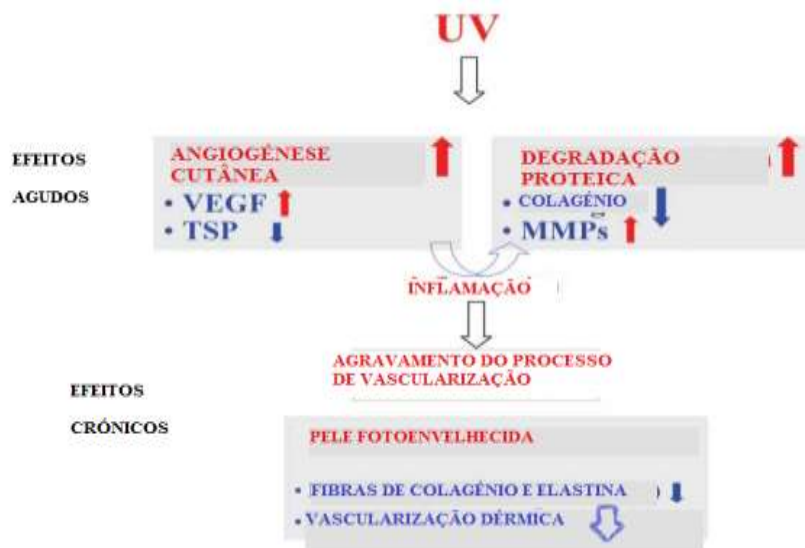


Figura 7. Efeitos agudos e crônicos da exposição solar no processo de angiogênese (Chung e Eun, 2007).

iv. Glândulas sebáceas – Produção de Sebo

As glândulas sebáceas são responsáveis pela produção de sebo e lubrificação da pele. Estas glândulas, tais como outras estruturas morfológicas presentes no nosso organismo, sofrem mudanças com a idade. Neste caso, inicia-se uma hipotrofia (diminuição do tamanho) glandular até à cessação completa de função resultando na diminuição da quantidade de lípidos, alterando a composição do FHL.

Esta degeneração funcional pode ser explicada pela alteração hormonal que ocorre na menopausa. As glândulas sebáceas são normalmente controladas pelo sistema endócrino, sendo um processo recíproco, pois são também responsáveis pela síntese de hormonas (Makrantonaki, *et alii*, 2010).

Esta disfunção conduz a uma maior incidência de prurido e dermatites (Zouboulis e Makrantonaki, 2011).

v. *Glândulas sudoríparas – Produção de Suor*

As glândulas sudoríparas, à semelhança das sebáceas, têm a sua função diminuída com o envelhecimento. Estudos revelam que a regulação térmica proporcionada pela secreção de suor se encontra fortemente afetada com o passar da idade, havendo uma menor secreção de suor e menor sensibilidade térmica (Inoue, 1996). O declínio na sensibilidade térmica é explicado pela incapacidade das glândulas sudoríparas de reagirem a estímulos tanto centrais como periféricos e pela alteração que as glândulas sudoríparas écrinas sofrem com a idade (Anderson e Kenney, 1987).

Um estudo realizado em 1991 por Buono comprovou que a prática regular de atividade física (caminhada e hidroginástica, por exemplo) pode retardar este efeito sob as glândulas sudoríparas e melhorar a regulação térmica (Buono, *et alii*, 1991).

vi. *Função do Sistema Imunitário*

A epiderme e a derme são constituídas por vários elementos celulares pertencentes ao sistema imunitário.

Ao nível epidérmico destacam-se as células de Langerhans, primordialmente localizadas no estrato granuloso, são células que podem transitar para a derme sendo responsáveis pela sensibilização a compostos alergénicos

Ao nível dérmico pode subdividir-se os elementos celulares em residentes, distintamente histiócitos, macrófagos e mastócitos e em migratórios, surgindo em situações de infeção ou inflamação, nomeadamente, linfócitos, eosinófilos e plasmócitos.

As diferenças mais notadas com o envelhecimento têm que ver com a perda de células de Langerhans (havendo também perda dos grânulos de Birbeck presentes no seu citoplasma (grânulos resultantes do processo de endocitose de partículas estranhas, função fagocítica característica destas células) (Mosiewicz, *et alii*, 2010)), incapacidade de formação de dendrites, havendo também uma diminuição da capacidade de reconhecimento de antigénios (por menor número de células apresentadoras de antigénios) (Yaar e Gilchrest, 2003).

Há um decréscimo paralelo de uma citocina epidérmica, interleucina-1 (IL-1), resultando progressivamente num decréscimo de outros múltiplos fatores como a IL-6 e IL-8 (Yaar, *et alii*, 2002).

O fator de necrose tumoral α ou TNF- α faz parte de uma família de 19 fatores solúveis e respetivos recetores. Subdividem-se em TNF- α e TNF- β ou linfotóxina (LT) e quando inicialmente estudados foram dados como produtos segregados por macrófagos e linfócitos T a fim de induzirem a apoptose em determinados tipos de células, como por exemplo, células tumorais. No entanto sabe-se hoje que são extremamente importantes na mediação de um processo inflamatório (Arosa, *et alii*, 2012).

O TNF- α é extremamente importante ao nível cutâneo na mobilização de células de Langerhans para a epiderme, resultando daí o início de um processo imune. Na pele fotoenvelhecida verifica-se que as células de Langerhans não respondem de forma eficaz à estimulação dada pelo TNF- α , podendo haver menor reatividade do sistema imunológico à presença de compostos estranhos, e portanto infeções (Zouboulis e Makrantonaki, 2011).

Um dos processos alterados e tido como razão para algumas das alterações que ocorrem a nível cutâneo (ex. angiogénese) aquando o envelhecimento é o processo inflamatório.

O Processo Inflamatório – Modelo Micro-inflamatório na base do Envelhecimento Cutâneo

O sistema imunitário é responsável pela defesa do nosso organismo, sendo capaz de responder a agressões externas de natureza antigénica, basicamente, tudo o que identifica como estranho desencadeia sobre o nosso organismo uma resposta imunológica. Esta resposta imunológica imediata dá-se normalmente com o desenvolvimento de um processo inflamatório que tem como objetivo neutralizar estes agentes estranhos. Normalmente, este processo inflamatório conduz consigo a libertação de vários compostos, designadamente, citocinas, TNF que têm como objetivo assinalar a célula ou o local invadido, para que haja a migração de células específicas, os

leucócitos, até ao local, a fim de aí procederem à neutralização do antigénio através do processo, por exemplo, de fagocitose (Arosa, *et alii*, 2012).

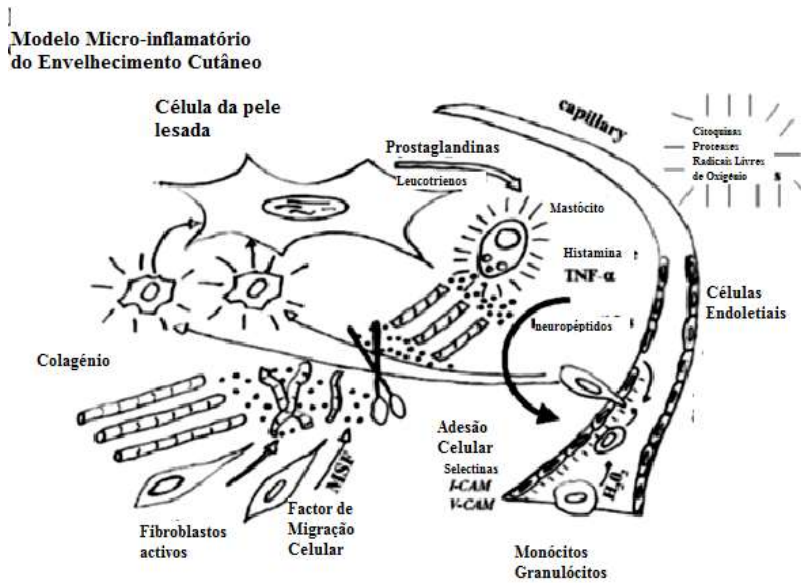


Figura 8. O processo micro-inflamatório da pele (Giacomoni e Rein, 2004).

Exemplo deste processo é o que ocorre ao nível cutâneo em processos de cicatrização ou de eritema causado pela radiação UV. Com base neste processo, é possível relacionar o processo micro-inflamatório da pele com o envelhecimento cutâneo. Assim em 2004, Giacomoni desenvolveu um estudo com a finalidade de compreender como se desencadeia o processo inflamatório da pele e como este se relaciona com o envelhecimento. Ao analisar a pele, concluiu que todos os fatores que desencadeiam a resposta a uma agressão contém em comum a capacidade de estimularem a síntese do que chama ICAM-1 ou *Inter Celular Adhesion Molecule 1*, um composto conhecido por ser sintetizado por células endoteliais, células epiteliais e células apresentadoras de antigénio a fim de permitir a migração de células da circulação (Arosa, *et alii*, 2012). Após este estímulo os macrófagos e monócitos existentes no local, produzem peróxido de hidrogénio (H_2O_2) que vai estimular a migração de células ao local (diapedese). Já na derme, as células segregam enzimas e radicais livres de oxigénio, havendo a libertação também de colagenases (devido ao processo desencadeado de diapedese) que conduzem a uma destruição de queratinócitos e fibroblastos que existam em redor. Assim, há uma ativação da cascata do ácido araquidónico o que estimula a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, que se ligam

aos mastócitos mais próximos. Estes libertam histamina e TNF- α o que levará novamente à estimulação do ICAM-1 fechando-se o ciclo. Mesmo após a resolução e finalização do processo, o processo micro-inflamatório mantém-se, conduzindo a níveis de prostaglandinas cada vez maiores, paralelamente à idade. Os níveis de prostaglandinas maiores conduzem ao incentivo da produção de metaloproteinases (colagenases, elastases) conduzindo assim, envelhecimento cutâneo (Giacomoni e Rein, 2004).

vii. *Síntese de Vitamina D*

A pele tem, para além de múltiplas funções referidas anteriormente, a capacidade de produção com auxílio das radiações UV da forma ativa de vitamina D – a vitamina D₃ ou 1,25-dihidroxitamina D₃.

A Vitamina D₃ desempenha ao nível do nosso organismo funções importantes, designadamente, está envolvida na homeostasia do cálcio, respostas imunes, estimula a libertação de determinadas citoquinas, e existem estudos que comprovam a sua contribuição na prevenção do desenvolvimento de cancros (Reichrath, 2007, Reichrath, *et alii*, 2007).

Com a idade há um decréscimo da sua síntese, devido a uma menor exposição solar e também a um menor aporte através da dieta. Um estudo realizado por MacLaughlin e Holick comprova que quando comparados os níveis séricos de um precursor da vitamina D₃ - 7 – dihidrocolesterol – de indivíduos jovens (20 anos) e idosos (80 anos) há um decréscimo de 50% deste valor (Maclaughlin e Holick, 1985).

Concluindo, com o envelhecimento há uma perda extremamente marcada das ações benéficas da vitamina D, pelo que seria viável a implementação ao nível da população idosa de um suplemento de vitamina D e cálcio (Zouboulis e Makrantonaki, 2011, Gilchrest, 2006).

viii. *Stress oxidativo ou Formação de Radicais Livres de Oxigênio (ROS)*

O processo de formação de radicais livres de oxigênio é um processo intrínseco e normal de um organismo. Tal como referido quando abordadas as teorias do envelhecimento, este é o processo que melhor justifica o envelhecimento cutâneo. Existem estudos que defendem que é devido à presença de radicais livres que se despoletam todos os outros processos desenvolvidos até aqui.

Resumidamente, uma célula normal encontra-se balanceada entre espécies anti-oxidantes e espécies oxidantes (ROS), contudo, esse equilíbrio é facilmente perdido devido a fatores endógenos e exógenos (Figura 9) desencadeando-se **stress oxidativo**.

A acumulação de espécies ROS despoleta todos os processos. A figura ilustra precisamente este processo:

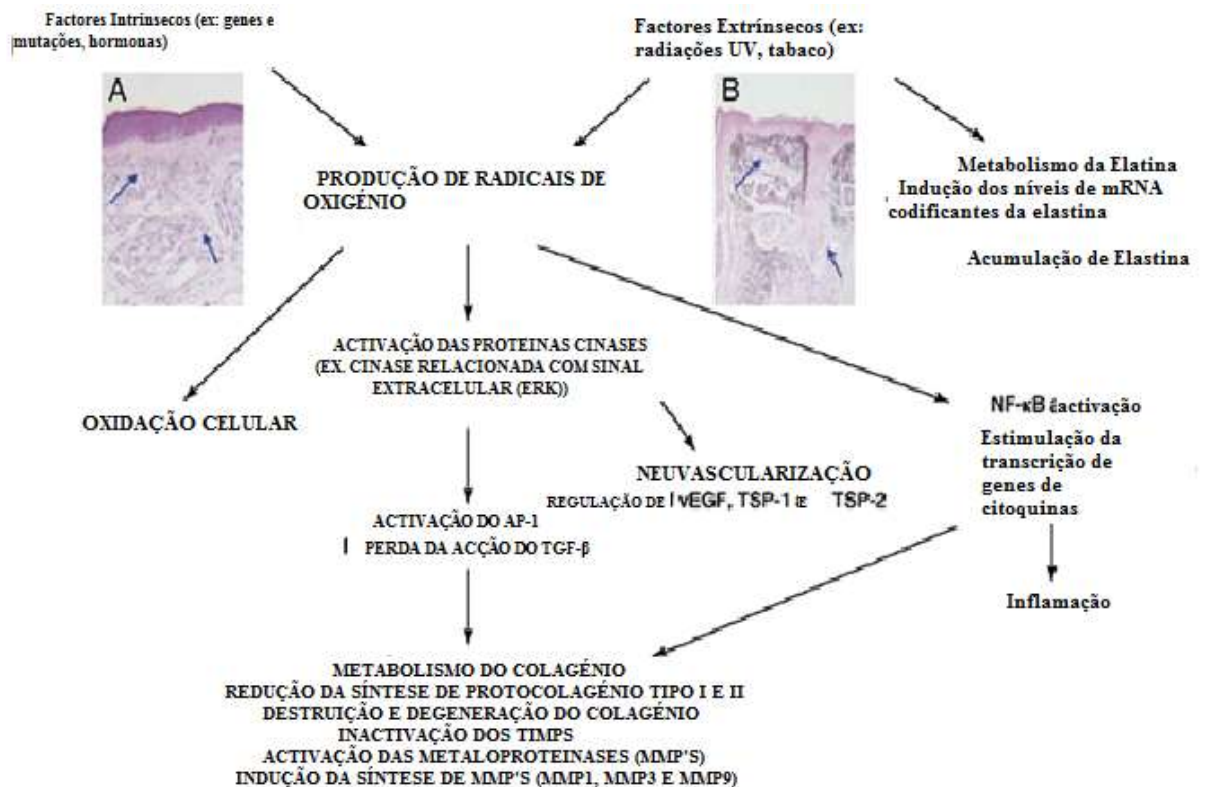


Figura 9. “Stress” oxidativo na base de todo o processo de envelhecimento. Adaptado de (Zouboulis e Makrantonaki, 2011).

ix. *Reparação de DNA*

Tal como os processos referenciados anteriormente, também o processo de reparação do DNA é um processo drasticamente afetado com o passar da idade. Com o envelhecimento, a capacidade de reparação de pequenas mutações ocorridas encontra-se diminuída. Estima-se que por ano se perca 0,61% da capacidade de reparação de DNA por parte dos linfócitos circulantes no sangue periférico. Isto explica também a diminuição do número de proteínas com os anos, pois assim, tanto o processo de renovação como o processo de síntese de novas proteínas a partir do DNA se encontra comprometido, assim, uma diminuição da capacidade de síntese proteica conduz a uma diminuição do colagénio e elastina, conduzindo a uma perda de integridade, elasticidade e densidade da pele.

Os mecanismos de reparação do DNA são processos extremamente complexos, e mediados por proteínas codificadas pelo próprio DNA, como a DNA polimerase. Resumidamente, a manutenção acentuada da organização de uma célula depende do processo de replicação do DNA (onde há a síntese de uma cópia fiel da cadeia do DNA) e o processo de reparação do DNA, um processo pormenorizado e contínuo que permite a correção de erros que ocorrem no processo de replicação devido a fatores externos (como radiações) ou internos (presença de compostos oxidantes). Contudo, esporadicamente ocorrem falhas no processo de reparação que conduzem ao aparecimento de **mutações** podendo estas ser, favoráveis (quando conduzem a uma evolução do organismo) ou prejudiciais (quando conduzem à morte da célula em questão). O organismo adota dois métodos de reparação do DNA: ou por excisão (=eliminação) das bases (quando há apenas a eliminação e reposição de uma base do DNA, normalmente, mediado por menor número de enzimas) ou por excisão (=eliminação) de um conjunto de nucleótidos, eliminando-se um maior número de bases (maior quantidade) e portanto um processo mais complexo que envolve vários tipos de enzimas (Holt e Reyes, 2012, Li e Jin, 2010).

Com a idade e devido à exposição contínua a agentes mutagénicos (que induzem erros no processo de replicação) esta capacidade de reparação do DNA vai reduzindo e, conseqüentemente, desenvolvem-se alterações que podem comprometer o normal funcionamento celular, conduzindo ao envelhecimento.

2.3. Tipos de envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo é dividido em dois tipos, o envelhecimento intrínseco ou cronológico e o envelhecimento extrínseco.

O envelhecimento intrínseco ou cronológico é dependente do tempo, e resulta do processo de senescência natural, depende principalmente de caracteres hereditários e regulação hormonal.

Quanto ao envelhecimento extrínseco, este é dependente de fatores externos, entre os principais temos as radiações solares (fotoenvelhecimento), o tabaco, poluição.

i. Envelhecimento intrínseco

O processo de envelhecimento intrínseco é um processo que ocorre paralelamente ao envelhecimento de todos os órgãos. Depende do tempo, e resulta de danos endógenos provocados pela acumulação temporal de radicais livres de oxigênio (Puizina-Ivic, 2008), mas também e principalmente das características genéticas individuais (Yaar, 2006). Ocorre uma degeneração da função tecidual, havendo várias alterações significativas ao nível estrutural da pele (Jenkins, 2002).

O envelhecimento natural da pele advém de um conjunto de eventos tais como, a diminuição da capacidade de divisão celular, diminuição da síntese da matriz dérmica e um aumento do número de enzimas capazes de destruir a matriz de colagênio, pois apesar de um grande reforço de mecanismos de defesa, os radicais livres de oxigênio (ROS), conduzem a danos significativos ao nível membranar, enzimático e genético, levando a alterações ao nível do DNA. Os telómeros, porções terminais dos cromossomas em seres eucariotas, estão diretamente implícitos no envelhecimento cronológico, pois tal como já foi comprovado, esta porção do DNA diminui de tamanho a cada divisão, o que conduz a uma capacidade de divisão limitada de uma célula. Verificou-se que, por exemplo, ao longo da vida de um adulto, mais de 30% do comprimento do telómero presente no cromossoma correspondente a células presentes na derme, como o que codifica fibroblastos, é perdido (Allsopp, *et alii*, 1992, Mota, *et alii*, 2004).

Existem estudos que apontam o declínio hormonal que ocorre ao longo da vida de um indivíduo como um fator igualmente influente do envelhecimento cutâneo. Verifica-se uma diminuição dos níveis de estrogénios na altura da menopausa, mas também da testosterona, dihidroepiandrosterona (DHEA), cortisol, melatonina, tiroxina, hormona do crescimento, insulina. Verifica-se igualmente uma diminuição dos níveis de vitamina D ativa, afetando diretamente a homeostasia do cálcio (Bowles, 1998, Zouboulis e Bornstein, 2013). Estas alterações são significativas e justificativas para as alterações verificadas ao nível celular e estrutural da pele.

Tabela 7. *Alterações histológicas e estruturais da constituição do sistema tegumentar com o envelhecimento intrínseco (Gilchrest, 2006).*

Local da pele	Alterações clínicas
Epiderme	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição da capacidade de renovação celular • Menos Células de Langerhans (menos defesa) • Menos melanócitos • Diminuição da espessura • Menor capacidade mitótica da camada basal • Perda de consistência da junção dermo-epidérmica (sensação de pele em excesso)
Derme	<ul style="list-style-type: none"> • Menor número de fibroblastos • Diminuição do número de proteínas (colagénio e elastina) • Diminuição do número de células
Anexos cutâneos	<ul style="list-style-type: none"> • Despigmentação do pelo (branqueamento) • Perda de pelo ou cabelo • Diminuição da microcirculação • Diminuição da produção de suor e sebo • Diminuição da sensação de estímulos (por perda dos corpúsculos de Pacini e Meissner)

As manifestações visuais apresentam-se através de rugas, flacidez, perda de elasticidade e perda de expressões. Em alguns casos podem surgir melanomas benignos, dermatite seborreica e angiomas.



Figura 10. *Rugas gravitacionais, resultantes da ação da gravidade com o passar da idade (Gilchrest, 2006).*



Figura 11. *Rugas de expressão, imagem comparativa. Resultam de movimentos repetidos de tração dos músculos faciais conduzindo a rugas marcadas na zona dos olhos, boca e maçãs do rosto. Adaptada do sítio «<http://alfinetesdafah.wordpress.com>».*

Fatores endógenos influentes para o envelhecimento intrínseco

A pele é um órgão em constante renovação concernendo-lhe a capacidade de executar múltiplas funções já mencionadas anteriormente. Existem, contudo zonas expostas como a cara, mãos e pescoço as quais sofrem primordialmente ação de fatores exógenos (tabaco, poluição e principalmente radiação UV) e portanto desenvolverão sobretudo envelhecimento actínico, contudo as zonas menos expostas tal como o tronco, essas zonas sofrem principalmente ação de fatores endógenos ou intrínsecos (predisposição genética, alterações hormonais, stress fisiológico) e portanto, desenvolverão envelhecimento cronológico ou intrínseco, sendo agora abordados estes fatores.

Fatores genéticos

A genética ocupa-se do conhecimento de genes, da hereditariedade e variabilidade dos seres. Está na base de todo o funcionamento coordenado do organismo. É a explicação do ser.

É graças à evolução científica, que tem vindo a ser possível a identificação e mapeamento de todo o material genético. Essa informação é possível de ser usada com a finalidade de retirar benefícios no tratamento do envelhecimento cutâneo e de conhecer melhor a influência dos genes no complexo processo que explica o envelhecimento cutâneo.

Existem vários estudos que têm por alvo analisar a atividade génica quando é estimulado um determinado processo da pele. Como exemplo, surge um estudo realizado onde se examinou pele protegida do sol (nádegas) e pele exposta (antebraço) em dois grupos distintos do género feminino, um com idades compreendidas entre 10 e 20 anos e outro entre os 63 e 67 anos, cada um com 10 elementos, com o objetivo de verificar a influência genética no envelhecimento intrínseco e extrínseco.

Concluiu-se que em ambos (pele exposta e não exposta) que a expressão génica se encontrava aumentada principalmente no processo inflamatório e de cicatrização de feridas, não havendo expressão significativa no que se refere a síntese de lípidos (colesterol e ácidos gordos).

O gene que codifica para a elastina manteve-se inalterado na zona protegida do sol (nádega) o mesmo não ocorreu na zona exposta, onde houve de fato um aumento da expressão - tal acontecimento é explicado pelo fenómeno da **elastose solar**. A elastose solar é um processo que ocorre apenas no fotoenvelhecimento ou envelhecimento extrínseco onde, por ação dos raios UV este levam à proliferação de fibras elásticas amorfas, não sendo desta forma funcionais nem se dispondo em forma de fibras (Makrantonaki, *et alii*, 2012). Esta é caracterizada pelo aumento da espessura da pele, alteração da cor, apresentando-se uma pele semelhante à textura da casca de laranja (figura 12). A pele da face posterior do pescoço pode apresentar uma estrutura dividida em losangos, com rugas profundas denominado de “*cutis rhomboidalis nuchae*” (Nkengne e Bertin, 2012).



Figura 12. Representação real da pele que desenvolve *cutis rhomboidalis nuchae*.
«<http://www.associacaoamigosdagrandeidade.com/revista/volume2-edicao1-janeiro2013/a-pele-na-pessoa-idosa/>».

Estudos recentes analisaram indivíduos com doenças hereditárias, designadamente, Síndrome de Down, de Werner's, de Cockayne entre outros, e concluíram que há um aceleração da expressão fenotípica do envelhecimento havendo desordens mais precoces como alopecia, atrofia cutânea, telangiectasias (surgimento de capilares visíveis à superfície da pele), branqueamento do pelo. Admitindo que estas são doenças autossómicas recessivas, há anormalidades na recombinação do DNA, transcrição, replicação e reparação demonstrando-se normalmente através da pele, pois esta é a “janela” que nos dá alguma ideia do estado do organismo (Gilchrest e Bohr, 1997).

Através desta pequena análise é possível perceber-se que na base do envelhecimento cutâneo está a genética, pequenas alterações a nível genético (mutações) de forma cumulativa conduzem ao desencadeamento de múltiplos processos e ao aparecimento fenotípico de marcas da idade.

Sistema Endócrino – Importância das Hormonas

O processo de envelhecimento intrínseco tem vindo a ser constantemente atribuído às alterações (associadas à idade) do sistema endócrino.

A pele, tal como todos os outros órgãos de um organismo, é controlada por um conjunto de hormonas, cujos efeitos continuam a ser descobertos. A título de exemplo, os folículos pilosos e as glândulas sebáceas são controladas por hormonas androgénicas, assim como os melanócitos são influenciados por hormonas segregadas pela glândula pituitária existente no Sistema Nervoso Central (SNC). Estes são apenas alguns dos exemplos que correlacionam diretamente o sistema endócrino com o sistema tegumentar (Fritsch, *et alii*, 2001, Hoffmann, 2002).

Do ponto de vista dos dermatoendocrinologistas a pele não funciona apenas como um recetor de sinais provindos de longas distâncias, encontrando-se ela mesma organizada numa espécie de comunidade de células e organelos que recebem e enviam de forma coordenada mensagens que podem ter como destino zonas mais longínquas ou elas próprias. A título de exemplo, surge uma hormona a dihidroepiandrosterona (DHEA) que é convertida na pele em testosterona e em 5 α -DHT ou 5 α -dihidrotestosterona (Zouboulis e Makrantonaki, 2006).

As hormonas androgénicas desempenham um papel fundamental ao nível cutâneo, desde a influência no crescimento e na ativação das glândulas sebáceas (na adolescência), no crescimento capilar, na hemostasia da barreira epidérmica, na cicatrização de feridas. Todas estas funções são possíveis graças à existência de recetores androgénicos na pele. Alterações a nível destes recetores estão correlacionadas com o desenvolvimento de várias patologias como a alopecia androgenética (doença que afeta 80% dos homens e 50% das mulheres, caracterizada por perda de cabelo na zona frontal da nuca (Piraccini e Alessandrini, 2014)), hirsutismo (desenvolvimento de pelos em excesso) e no envelhecimento cutâneo. Ao contrário das hormonas masculinas, as hormonas femininas como a progesterona, não se encontram relacionadas com patologias cutâneas, tal facto é provado na prática pela utilização destas no tratamento das patologias anteriormente mencionadas, como o, hirsutismo ou acne (Zouboulis, *et alii*, 2007).

Assim, após confirmada a correlação entre o sistema endócrino e a pele, torna-se possível suspeitar que o sistema endócrino esteja diretamente relacionado com o envelhecimento intrínseco da pele, pois constata-se uma diminuição da segregação das glândulas que atuam mutuamente com a pele para a homeostasia do organismo, verificando-se isso com a glândula pituitária, gónadas e também nas glândulas adrenais.

Sinais de envelhecimento são inúmeros, desde a osteoporose, fadiga, impotência sexual masculina, menor crescimento capilar, entre muitos outros. Estes sinais são mais evidentes nas mulheres após a menopausa e nos homens após a andropausa.

A menopausa é um dos fatores mais importantes que conduzem a mulher a vários tipos de mudanças. O género feminino possui vários tipos de hormonas, nomeadamente, a progesterona, e os estrogénios. São os estrogénios as hormonas mais importantes ao nível cutâneo, influenciando diretamente a constituição e desenvolvimento do sistema tegumentar. O sistema tegumentar possui em cada uma das suas camadas (derme, epiderme e anexos cutâneos) recetores hormonais estrogénicos e androgénicos, ainda que em mínimas quantidades, sendo que se encontram em maior concentração a nível facial, genital e membranar. A nível epidérmico encontram-se sobretudo concentrados no estrato granuloso. Estas hormonas são responsáveis pela estimulação da formação de fibras de colagénio e de mucopolissacarídeos como o ácido hialurónico, para além de permitirem simultaneamente uma maior hidratação cutânea (por estimularem a retenção de água) e controlo da secreção sebácea (controlando diretamente a oleosidade cutânea) – influenciando, assim, as características do filme hidrolipídico (FHL) (Makrantonaki, *et alii*, 2010).

Na menopausa há uma perda quase total da capacidade de síntese de estrogénios conduzindo, obviamente, ao declínio dos seus níveis. Consequentemente, estudos comprovam que há um decréscimo de cerca de 2% por ano do conteúdo em colagénio na pele (Zouboulis, *et alii*, 2007). Visivelmente, as manifestações ocorrem a nível labial havendo escurecimento dos lábios, perda de consistência (firmeza) e elasticidade da pele, iniciando-se o aparecimento de rugas.

Tudo se explica pela decadência da segregação de múltiplas hormonas. No caso feminino, há um decréscimo de estrogénios, principalmente o 17β -estradiol, da dihidroepiandrosterona, progesterona entre outras, enquanto a nível masculino ocorre um decréscimo sobretudo na hormona do crescimento e "insuline-like growth factor" ou IGF-1. Este decréscimo é em ambos os casos proporcional ao avanço da idade (Bensaleh, *et alii*, 2006).

Fazendo um percurso de vida, a primeira hormona a sofrer alterações nos níveis séricos é a melatonina, há um decréscimo dos 5 anos até aos 20 anos mantendo-se em fase estável até aos 75 anos. Seguidamente, há uma diminuição dos níveis séricos do fator de crescimento e da dihidroepiandrosterona (DHEA) pelos 20 anos de idade. Por fim, ocorre a diminuição dos estrogénios (17β -estradiol) justificada pela menopausa. Aliás, é de evidenciar que atualmente existem mulheres administrando estrogénios como forma compensatória à menopausa, demonstrando resultados positivos que irão ser abordados no capítulo 4 que diz respeito a ingredientes ativos anti-envelhecimento (Verdier-Sevrain, 2007).

Tabela 8. *Hormonas, respetivas funções e a sua variação com a idade.*

Hormonas	Função (a nível cutâneo)	Variação dos níveis com idade
Masculinas (testosterona, dihidrotestosterona)	Desenvolvimento e ativação das glândulas sebáceas e sudoríparas (adolescência) Homeostasia da barreira epidérmica	Decrescem (ver figura 13) ↓
Femininas (estrogénios e progesterona)	Mantêm a hidratação, a espessura da pele e elasticidade Garantem a renovação epidérmica	Decrescem (ver figura 13) ↓

Assim, o género feminino é desta forma mais profundamente afetado devido à alteração hormonal decorrente da menopausa, o que não ocorre no género masculino. Para além disso, o género masculino usufrui de características morfológicas protetoras: uma pele mais espessa, maior estimulação androgénica (maiores níveis de testosterona) e maior teor de colagénio o que permite com que as “marcas” surjam mais espaçadas no tempo (Harris, 2009).

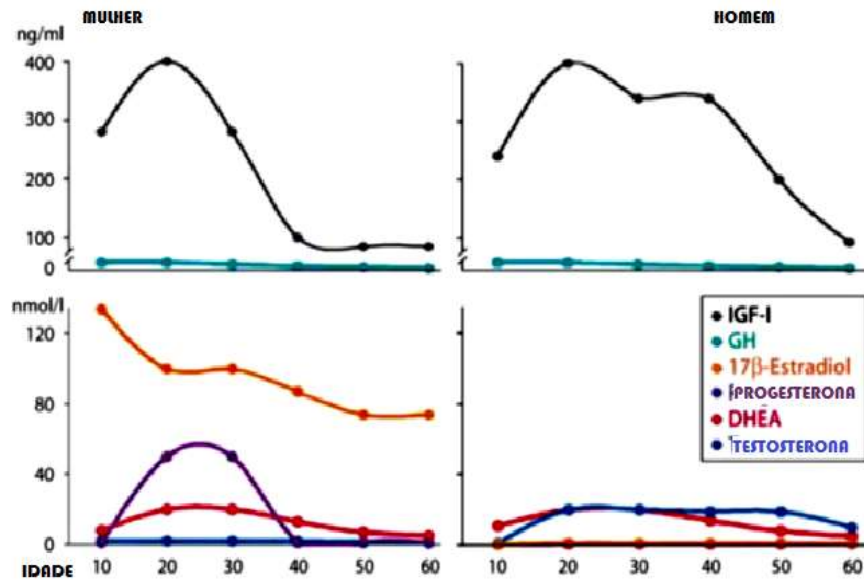


Figura 13. *Variações dos níveis séricos hormonais em ambos os géneros com a idade (Zouboulis e Makrantonaki, 2006).*

ii. *Envelhecimento extrínseco*

O envelhecimento extrínseco é um tipo de envelhecimento cutâneo em que os fatores influentes não são a idade, mas sim fatores externos ao organismo. Inicialmente, denominou-se de fotoenvelhecimento pois acredita-se, ainda hoje, que o principal agente causal é a radiação, nomeadamente, a radiação ultravioleta (UV) e infravermelha (IV). No entanto, existem inúmeros fatores hoje conhecidos e comprovados como influentes e geradores de alterações significativas ao nível cutâneo conduzindo a manifestações clínicas de envelhecimento, designadamente, fatores como o tabaco, a poluição ambiental, o estilo de vida (exercício físico, alimentação, consumo de álcool), o *stress* fisiológico e físico.

A radiação ultravioleta (UV) é uma radiação emitida pelo sol, e constituinte do espectro eletromagnético, tendo a mesma velocidade que a radiação visível variando apenas em comprimento de onda, pois possui um comprimento de onda mais curto do que a radiação visível. A radiação UV subdivide-se em radiação UVA, UVB e UVC (figura 14). A primeira, UVA é a que tem maior comprimento de onda, estando ligada principalmente ao bronzeamento. Incide com a mesma intensidade ao longo de todo o dia e de todo o ano. Subdivide-se em UVA-I e UVA-II, sendo que é a UVA-II que causa maior dano, pois possui um comprimento de onda mais curto (320-340 nm), tendo uma maior capacidade de penetração (menor comprimento de onda, maior profundidade de penetração cutânea).

A radiação UVB é uma radiação menos penetrante, no entanto, pode ser mais carcinogénica pois tem um comprimento de onda menor que a UVA. Ao contrário da radiação UVA, esta radiação têm intensidade variável ao longo do dia, com o pico entre as 10h e as 16h. No que se refere às radiações UVC estas são extremamente nocivas, no entanto, são totalmente retidas na camada do ozono.



Figura 14. *Diferenças entre as diferentes radiações da gama das radiações ultravioleta* ([«http://raios-ultravioleta.info/mos/view/O_que_s%C3%A3o_Raios_Ultravioleta»](http://raios-ultravioleta.info/mos/view/O_que_s%C3%A3o_Raios_Ultravioleta)).

A radiação solar não apresenta apenas efeitos maléficos, uma vez que dependemos dela diariamente a fim de podermos garantir a homeostasia do nosso corpo. É necessária para a produção de melanina e de vitamina D, estimulação da circulação, ação bactericida, e também melhoria do humor (Allen, 2001).

Como referido, a radiação solar (principalmente os raios ultravioleta) é o principal indutor do fotoenvelhecimento ou também denominado por essa razão envelhecimento actínico.

Contudo, a radiação solar não é somente composta por radiações UV. O espectro da radiação solar abrange comprimentos de onda entre os 290 até aos 4000 nm, dividido em radiação UV (290-400 nm), radiação visível (400-760 nm) e radiação infravermelha ou IV.

Inicialmente defendia-se que a radiação IV devido ao seu comprimento de onda maior e menor energia em cada fotão (quando comparada com a UV) não seria prejudicial sendo, pelo contrário, bastante benéfica fornecendo-nos, por exemplo, calor. Contudo, este benefício é paradoxal, existindo múltiplos estudos que afirmam que a radiação IV é potenciadora do envelhecimento cutâneo, como é o caso do estudo realizado por Kligman, (Kligman, 1982) onde foi investigada a possibilidade das radiações IV potenciarem a ação das radiações UV. Neste estudo confirmou-se que, de facto, as radiações IV só por si conduzem à (...) produção de muitas fibras finas (...) denominadas no estudo de “fibras de pena”, por serem tão finas, conduzindo ao aumento da substância fundamental (...). No entanto, outro estudo mais recente (2006) realizado por Ju Lee afirma-se o contrário, que (...) a radiação IV aumentou o número total de fibras de colagénio e elastina nos fibroblastos, e demonstrou clinicamente que a textura cutânea pode ser melhorada (Lee, *et alii*, 2006).

Apesar da ideia paradoxal, acredita-se que as radiações IV podem ser benéficas até um dado limite, podendo contribuir independentemente para o envelhecimento cutâneo.

Tabela 9. Alterações histológicas e estruturais da constituição do sistema tegumentar com o envelhecimento extrínseco (Gilchrest, 2006).

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

Clinicamente a pele “fotoenvelhecida” ou actínica manifesta diferenças significativas quando comparada com a pele naturalmente envelhecida, designadamente, maior espessura, com pigmentação irregular, há um maior número de rugas (é mais enrugada), tendo tendência a desenvolver hiperpigmentações (efélides (sardas) ou lentigos (comumente designados de sinais)) (figura 15).



Figura 15. *Diferença visual do envelhecimento intrínseco e extrínseco* ([«http://noelym.blogspot.pt»](http://noelym.blogspot.pt)).

Molecularmente existem diferenças evidentes (Naylor, *et alii*, 2011). Tal como é possível visualizar esquematicamente na figura 16, há uma diferença no que respeita a fibras quando tidos em conta os dois tipos de envelhecimento.

No que se refere às fibras de colagénio é possível verificar que com o envelhecimento intrínseco há uma diminuição no que respeita ao número mas uma manutenção da estrutura inicial. Contudo no envelhecimento extrínseco há uma diminuição do número e perda de estrutura inicial (são degradadas e danificadas por ação das enzimas, conduzindo a um aumento da flacidez da pele). Quando analisadas as fibras elásticas, há uma diferença substancial quando tidos em conta os dois tipos de envelhecimento. No envelhecimento intrínseco há uma manutenção do número, contudo as fibras mais superficiais desaparecem conduzindo a uma perda de elasticidade, mas no que respeita ao envelhecimento extrínseco, há uma degeneração quase que total destas e perda completa de estrutura conduzindo, portanto, a uma perda de função (elastose).

No que se refere aos glucosaminoglicanos (GAG's), verifica-se uma redução significativa do conteúdo total destes, como o sulfato de dermatano ou o ácido hialurónico (em ambos os tipos de envelhecimento), conduzindo a um aumento do espaço entre as fibras de colagénio e elastina, diminuindo a capacidade de retenção de água e eletrólitos conduzindo a um aumento da desidratação cutânea, sendo, a pele envelhecida uma pele que desenvolve mais secura.

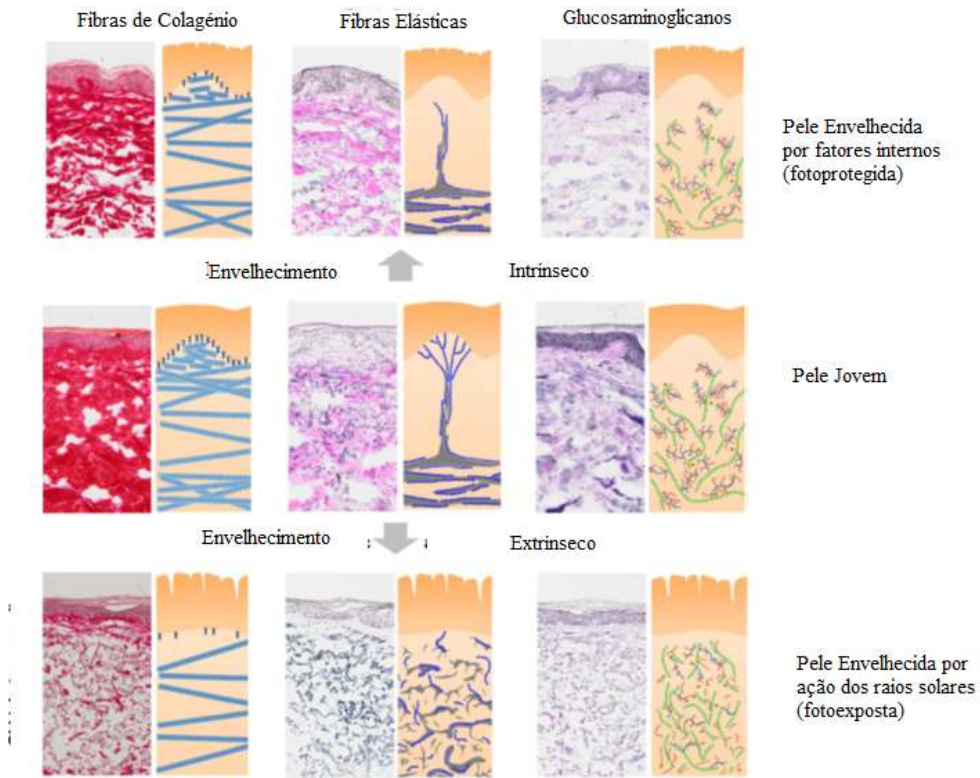


Figura 16. Alteração ao nível de fibras do tecido conjuntivo dérmico quando comparado o envelhecimento intrínseco e extrínseco (Naylor, et alii, 2011).

Fatores Exógenos influentes para o envelhecimento extrínseco

Tabaco

O tabaco possui uma composição complexa, conhecendo-se cerca de 3800 compostos, uma parte da sua totalidade. Acredita-se que o tabaco exerça alterações ao nível cutâneo por dois mecanismos principais: atuando diretamente ao nível epidérmico afetando a integridade da epiderme e indiretamente, através do contacto com a pele pela corrente sanguínea.

Ao nível epidérmico defende-se que o tabaco atua nos corneócitos conduzindo à perda de FNH, havendo um agravamento do processo de TEWL levando ao desenvolvimento de rugas. Devido ao movimento constante de contração de músculos labiais exercido pela ação de fumar, há um agravamento das rugas em torno dos lábios (Czogala, *et alii*, 2008, Wojas-Pelc, *et alii*, 2008).

Os mecanismos moleculares induzidos pelo tabaco que contribuem para o envelhecimento cutâneo, não são inteiramente compreendidos. Defende-se que o tabaco atua de forma similar à radiação ultravioleta, conduzindo à destruição de fibras, exacerbando o processo de elastose e induzindo um aumento da estimulação de metaloproteinases (Morita, *et alii*, 2009). Estudos clínicos confirmam que o tabaco pode levar a uma diminuição do número de fibras de colagénio por estimular a síntese de RNA mensageiro que codifica para a colagenase (MMP-1) conduzindo ao aumento desta, havendo uma exacerbação do processo de destruição do colagénio (Lahmann, *et alii*, 2001).

Por fim, o tabaco, juntamente com a radiação UV, contribui para o envelhecimento extrínseco, e quando conjugados num mesmo indivíduo, os sinais de fotoenvelhecimento aparecem mais precocemente e mais evidentes. No entanto, os mecanismos de ação que relacionam os dois fatores ainda não são completamente entendidos.

Poluição atmosférica e Ozono

O ozono (O₃) é um composto oxidante que se localiza em grandes quantidades na estratosfera formando uma camada denominada de camada do ozono, tendo esta uma função importante, na retenção de raios solares prejudiciais.

Esta é uma camada que tem vindo a ser danificada pela poluição decorrente da indústria e do meio urbano (veículos motorizados). Basicamente, a molécula de ozono reage com os óxidos de nitrogénio (NO_x) e outros compostos voláteis libertados pela combustão de veículos e fábricas na presença de radiação solar, conduzindo à formação do *smog* (Existem estudos que defendem que a exposição ao ozono conduz a problemas cardiovasculares e respiratórios) (Brunekreef e Holgate, 2002).

A pele, sendo um órgão em constante contacto com o meio externo, é igualmente afetada. Não existem muitos estudos acerca dos efeitos diretos do ozono na pele, estudos realizados defendem que devido à ação fortemente oxidante do ozono, este leva a uma diminuição drástica dos compostos anti-oxidantes da nossa pele, nomeadamente, a vitamina E e C, induzindo também a peroxidação de lípidos (Thiele, *et alii*, 1997). Estudos evidenciam que a poluição atmosférica conduz também ao aumento de metaloproteinases, especificamente, a MMP-9 (Valacchi, *et alii*, 2003).

O cancro da pele conta com 10 mil novos casos em cada 100 000 habitantes, todos os anos (dados da Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo). O principal fator que contribui para o seu desenvolvimento é a radiação UV. Acredita-se também que o agravamento da taxa de incidência deste seja devido à diminuição da camada do ozono. O estudo de Goldsmith afirma que a diminuição de 1% da camada do ozono contribui para o aumento de 2% da incidência de radiação UVB, aumentando em 2% a probabilidade de desenvolver cancro da pele (Goldsmith, 1996).

Capítulo III - Ingredientes cosméticos com atividade anti-envelhecimento comprovada

No que respeita a substâncias anti-envelhecimento, são relativamente escassas as novidades neste âmbito, apesar de todo o *marketing* em torno de produtos ditos “inovadores”, “exclusivos” ou “novidade do mercado”. O desenvolvimento destes cinge-se em aperfeiçoar o conjunto de moléculas já existentes. Outra ideia a frisar prende-se com a incapacidade de um só creme de melhorar todos os sintomas simultaneamente. Esta é uma área onde se continua a manipular frequentemente o consumidor.

Existem, assim, algumas moléculas com eficácia cientificamente comprovada, que seguidamente serão apresentadas. Com o objetivo de correlacionar melhor os ingredientes estes são dispostos em três grupos distintos consoante a sua origem.

Tabela 10. *Exemplos de alguns ingredientes cosméticos (ordem alfabética).* (Gao, et alii, 2008).

Ingredientes	Ação proporcionada	Fonte
AHA's	Exfoliação e aumento da circulação	Ácidos de frutos, exemplos: ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido titânico, ácido pirúvico etc.
Alantoína	Calmante	Raiz de Confrei
Aloe Vera	Calmante	Aloe vera
Ácido α-lipoico	Antioxidante, quelante de radicais	Plantas e animais
Extrato arjunólico	Antioxidante e anti-inflamatório	<i>Terminalia arjuna</i>
β-bisabolol	Antibacteriano e anti-inflamatório	Flor de Camomila
β-hidroxiácidos	Antibacteriano	Plantas
Ácido boswélico	Anti-idade e anti-inflamatório	<i>Boswellia serrata</i>
Óleo de Calêndula	Calmante, suavizante e renovador celular	<i>Calendula officinalis</i>
Centella extracts	Suavizante, aumenta produção colagénio, melhora textura	<i>Centella asiatica</i>
Coenzima Q10 (ubiquinona)	Antioxidante	Provém da pele
Retinóides	Suavizante, promove renovação celular, melhora circulação	Derivados do β -caroteno e compostos sintéticos
Vitamina A, E e C	Antioxidantes	

3.1. Ingredientes cosméticos ativos clássicos

i. α e β hidroxiácidos ou Ácidos de Frutos (AHA) ou de Plantas (BHA)

Com o passar do tempo, mesmo que aplicado diariamente um produto de limpeza, é comum que a pele ganhe alguma espessura devendo por isso ocasionalmente utilizar um método de exfoliação. A pele aumenta a sua espessura, pois com a idade o processo de renovação celular que normalmente ocorre em 27 dias passa a decorrer durante 45 a 60 dias, ou seja, há uma renovação mais lenta e menos eficaz (Staniszewska, *et alii*, 2011, Valiani, 2013).

Surgem assim os AHA (α -hidroxiácidos) e os BHA (β -hidroxiácidos), compostos provenientes de frutos e plantas respectivamente, como o ácido glicólico ou láctico que possuem a capacidade de inibirem a hiperqueratinização, promovendo uma melhoria da microcirculação e uma renovação celular mais eficaz contribuindo clinicamente para uma pele mais suave, funcionando como um *peeling* natural.

Os BHA, mais lipofílicos, originários de plantas, mostram ser um tratamento eficaz no fotoenvelhecimento, melhorando o aspeto visual da pele pela sua ação exfoliante e por penetrar lentamente na pele, assegura menos efeitos adversos (Clarys e Barel, 2006).

Quanto aos AHA, provenientes de frutos, são capazes de exfoliar a superfície celular (usados em *peeling's*) contribuindo para aumentar o teor de compostos hidratantes endógenos. Uma vez que não penetram os poros, podem ser usados numa pele com tendência ao desenvolvimento de acne (Clarys e Barel, 2006, Rona, *et alii*, 2004). Os AHA mais comuns são:

Ácido láctico: Extraído do leite, é usado predominantemente em formas sintéticas. Exfolia a superfície da pele, podendo causar irritação.

Ácido glicólico: É a molécula mais pequena do grupo dos AHA. Não possui cor ou cheiro, sendo hidrossolúvel.

Ácido mandélico: É uma das exceções do grupo dos AHA possuindo atividade antibacteriana.

Em concentrações abaixo de 5% atuam como hidratantes, emolientes não possuindo atividade anti-envelhecimento. Esta só é obtida quando usados em concentrações compreendidas entre 11 e 30 %, onde têm ação exfoliante promovendo a renovação da epiderme (Barel, *et alii*, 2009).

ii. *Polifenóis*

Os flavonóides, inicialmente denominados de “polifenóis das plantas”, podem ser administrados na dieta através de vegetais, estando também presentes no vinho tinto.

A sua ação anti-idade está associada à ação antioxidante, anti-inflamatória e cicatrizante que possui. Os flavonóides demonstram também efeitos protetores contra a radiação UV (Weber, *et alii*, 2009).

Dentro do grupo dos polifenóis, destacam-se igualmente as procianidinas também denominadas de “taninos condensados”, que demonstraram função protetora do colagénio e elastina evitando a sua degradação (Tixier, *et alii*, 1984) e estimulam a proliferação dos folículos capilares (Takahashi, *et alii*, 1999).

Podem encontrar-se em extratos de chá verde e de cacau.

iii. *Fitoesteróis*

Provenientes da soja (*Glicine max*), os fitoesteróis têm sido frequentemente usados na menopausa devido aos efeitos semelhantes que possuem aos estrogénios. Tal como já referido a menopausa conduz a uma diminuição dos níveis de estrogénios (17 β -estradiol) podendo assim, com estes compostos, fazer a compensação hormonal de uma forma natural. No entanto, este efeito cinge-se às isoflavonas de soja (Puglia e Bonina, 2008).

Da soja é possível obter três produtos com objetivos distintos: o óleo de soja, com capacidade hidratante e emoliente, muitas vezes associado a cremes hidratantes, as isoflavonas ricas em fitoestrogénios que atuam de forma compensatória na menopausa e a proteína da soja, que tem ação inibidora da elastase e estimuladora da síntese de tropoelastina. Desta forma é possível inibindo a elastase, prevenir a destruição das fibras de elastina (processo associado ao envelhecimento cutâneo) (Zhao, *et alii*, 2009,

Grether-Beck, *et alii*, 2008), podendo estas últimas ser aplicadas com efeito anti-envelhecimento.

iv. *Vitaminas:*

Vitamina A e Retinóides

A vitamina A é essencial no nosso organismo. Participa em muitas funções, assinaladamente, na diferenciação e manutenção de tecidos, visão (retinaldeído), reprodução (retinol) entre outras funções.

Só por si e ao nível cutâneo, esta possui capacidade antioxidante, ação despigmentante, normaliza o processo de queratinização e promove um aumento da concentração de colagénio (Oresajo, *et alii*, 2012, Elewa e Zouboulis Ch, 2011).

No entanto, quando administrada na prática, esta não possui ação pois é extremamente oxidável perdendo facilmente a sua eficácia terapêutica. Existem contudo, compostos biologicamente ativos e derivados da vitamina A (forma natural) que possuem uma atividade forte, podendo ser usados na clínica – os **retinóides**.

A forma ativa diz respeito ao ácido retinóico. Contudo, a partir deste foi possível desenvolver alguns derivados químicos (Elewa e Zouboulis Ch, 2011):

Tabela 11. *Retinóides sintéticos usados vulgarmente (Elewa e Zouboulis Ch, 2011).*

Estrutura Química	Nome genérico	Uso medicinal
All-trans-RA ou ácido all-trans-retinoico	Tretinoína	Usado no tratamento de acne, alterações causadas pelo sol
Ácido 9-cis-retinóico	Alitretinoína	Usado em eczemas ou dermatites das mãos
Ácido 13-cis-retinóico	Isotretinoína	Usado no tratamento tópico e sistémico de acne

Existem ainda várias outras estruturas químicas denominadas de segunda geração, no entanto, não têm grande aplicabilidade no que respeita a aplicação tópica na pele (Elewa e Zouboulis Ch, 2011).

Estudos desenvolvidos demonstram que a aplicação tópica de *all-trans*-RA pode ser extremamente eficaz no envelhecimento actínico, pois este previne ações induzidas pelos raios UV evitando a degradação do colagénio (Fisher, *et alii*, 1998).

O uso de outras formas, como a isotretinoína ou treinoína (por via oral) em casos de envelhecimento cutâneo nem sempre é justificado, pois conduz a efeitos adversos severos, como alterações de parâmetros sanguíneos e *secura* da pele. Contudo, um estudo realizado em 2000 por Maddin comprovou que a aplicação tópica de isotretinoína, uma vez por dia durante oito meses, diminuiu claramente as rugas e sinais de envelhecimento, havendo todavia o desenvolvimento de eritema na maioria dos indivíduos tratados (Maddin, *et alii*, 2000).

Contrariamente a outros ingredientes, os retinóides não funcionam como exfoliantes, que atuam à superfície da pele, estes atuam em zonas mais profundas como a derme. Atuando a nível dérmico proporcionam uma estimulação da atividade do “motor” do sistema tegumentar, estimulando a regeneração de células e de hormonas aí sintetizadas, aumentando a atividade e renovação da pele proporcionando melhores resultados. Contudo, nem sempre os meios justificam os fins, e tal como referido são compostos com um grande número de efeitos adversos relatados.

Vitamina E

A vitamina E ou também denominada de tocoferol é o antioxidante lipídico existente em maior quantidade na pele, sendo amplamente usado em formulações tópicas. Atua por prevenção da peroxidação lipídica, funcionando como um humectante natural e anti-inflamatório (Burke, 2011).

A família é constituída por quatro formas de tocoferóis (α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol e δ -tocoferol) e quatro formas de tocotrienóis (α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol e δ -tocotrienol).

A forma mais concentrada a nível cutâneo é a forma de α -tocoferol, conseguindo encontrar-se em concentrações 5 a 10 vezes superiores à de γ -tocoferol. Sendo produzido ao nível das glândulas sebáceas, estas iniciam a sua atividade com a puberdade, havendo a sua produção até aos 50 a 60 anos na mulher e no homem até aos 70 anos. Justifica-se que após esta idade seja viável uma suplementação alimentar com vitamina E.

Quando administradas as formas ativas de vitamina E estas atuam, opostamente aos retinóides como antioxidantes, promovendo uma redução da oxidação da pele, que está na base de todo o processo de envelhecimento cutâneo.

Estudos demonstraram que a aplicação tópica de formulações contendo Vitamina E, mais especificamente, D- α -tocoferol, apresentaram capacidade de proteção contra os raios UV, para além de terem a capacidade de reduzir a inflamação (que desenvolve eritema e rubor) após exposição solar (Gensler e Magdaleno, 1991), sendo já hoje usado em algumas formulações comerciais, como cremes hidratantes e calmantes (marca *Klorane*[®], por exemplo). Para além disso, formulações contendo DL- α -tocoferol com lecitina apresentam a capacidade de reduzir rugas e lentigos (ou sinais) provocados pelo sol (Lin, *et alii*, 2003).

Vitamina C

À semelhança da vitamina E, também a vitamina C ou ácido ascórbico é um potente antioxidante, diferenciando-se desta por ser hidrossolúvel. A vitamina C tem múltiplas funções ao nível cutâneo, estando amplamente distribuída em todas as camadas da pele, funcionando como antioxidante e cofator de múltiplas enzimas.

Estudos indicam que a vitamina C está implícita na estimulação da renovação proteica da derme, incentivando a produção de colagénio por funcionar como o cofator enzimático, melhorando a cicatrização e firmeza da pele (Murad, *et alii*, 1981). Um estudo de 1997 indica que a vitamina C promove a produção de componentes lipídicos essenciais à renovação da epiderme (Ponec, *et alii*, 1997). Para além de promover a regeneração da vitamina E uma vez que a vitamina C (no citoplasma), pode reduzir a forma oxidada da vitamina E (na membrana celular) regenerando a sua atividade,

podem ainda ser usadas em formulações multivitamínicas pela sua ação sinérgica (Burke, 2011).

A ação do ozono e da radiação UV conduz a um declínio dos níveis de vitamina C. Contudo, a aplicação sistémica de vitamina C e E conduz a uma diminuição do eritema solar causado pela radiação UV (Eberlein-Konig, *et alii*, 1998), constatando-se assim a sua ação sinérgica.

A instabilidade da vitamina C compromete toda a sua aplicação a nível tópico. Contudo, existem algumas formas estudadas que melhoram a sua permeação e estabilidade a nível cutâneo, nomeadamente, estudos feitos em ratos com a forma Mg-ascorbilo-2-fosfato demonstraram capacidade de penetração e conversão em formas livres de ascorbato (Kobayashi, *et alii*, 1996).

Vitamina D

Como suprarreferido, a vitamina D é sintetizada ao nível cutâneo na forma ativa de vitamina D₃. Esta síntese inicia-se com o colesterol onde os queratinócitos sintetizam inicialmente o 7-dihidrocolesterol, convertendo-o posteriormente em colecalciferol ou vitamina D₃. Esta é uma reação mediada pela radiação UV. Esta vitamina está implícita em múltiplas funções, tais como a homeostasia do cálcio, efeitos imunorreguladores, participando também na regulação da apoptose, sendo também citoprotetora (Shapiro e Saliou, 2001).

Existem estudos que demonstram uma eficácia marcada no tratamento da psoríase, dermatite atópica e outras doenças, sendo em muitos países o tratamento primário da psoríase (Holick, *et alii*, 1996), prova disso, é estudo realizado em fevereiro do presente ano (2014) onde se pretendeu elucidar sobre a utilização de produtos alternativos como o mel, chá verde e vitamina D. Neste estudo comprovou-se que a vitamina D, devido à sua atividade antioxidante e estimuladora da produção de colagénio contribui para uma melhoria da rapidez do processo de cicatrização, melhorando igualmente situações de hiperpigmentação e também o aspeto de uma pele envelhecida (Barbosa e Kalaaji, 2014).

Outras vitaminas

Existem outros compostos, como a vitamina F, H (ou biotina), vitaminas do complexo B, que revelam algum interesse de exploração ao nível cutâneo. Contudo, e devido à escassez de informação de estudos em humanos, é viável agrupá-las nesta mesma categoria.

A vitamina F, facilmente encontrada nos óleos alimentares (de trigo, soja ou milho, por exemplo) nos ácidos gordos insaturados, pode revelar vantagem da utilização na pele. Estes ácidos gordos insaturados existem normalmente como constituintes do cimento intercelular e na membrana, podendo a sua alteração devido à idade, estar implícita com a alteração da estrutura lipídica da pele. Daí podem ser fornecidos através da dieta normalizando a estrutura lipídica da pele contribuindo para uma manutenção da homeostasia da mesma (Lorencini, *et alii*, 2014).

Quanto à vitamina H ou biotina, encontrada por exemplo, na gema do ovo, é uma vitamina hidrossolúvel funcionando como coenzima de carboxilases, como por exemplo, a acetil-Coenzima A carboxilase. Em crianças ou adultos, a sua carência conduz a alopecia, dermatite eritematosa, levando também a uma alteração ao nível do processo de queratinização - a hiperqueratose. Indivíduos com deficiência nos níveis de biotina apresentam lesões cutâneas infetadas por *Candida albicans* (Mock, 1991). Um estudo de 2013 comprova que defeitos no metabolismo da biotina conduzem a anormalidades neurológicas, acidose metabólica mas também *rash* cutâneo (Baumgartner, 2013). Desta forma, acredita-se que uma compensação tópica com vitamina H possa contribuir de igual forma para a manutenção da homeostasia cutânea, uma vez que a sua falta conduz de alguma forma a distúrbios dérmicos.

No que respeita às vitaminas do Complexo B estas são um conjunto de vitaminas que possuímos geralmente em défice, implícitas no metabolismo de proteínas pelo que a nível cutâneo o seu défice pode contribuir para a diminuição dos níveis de colagénio e elastina. Alguns exemplos são a tiamina ou vitamina B1, riboflavina ou vitamina B2, vitamina PP, B3 ou niacina, entre outras. Um estudo de 2013, mostra que com a idade os níveis de vitaminas decrescem em geral, e relativamente à vitamina B12 ou cianocobalamina um decréscimo desta implica alterações a nível sanguíneo, muscular, gastrointestinal, neurológico mas também cutâneo (Ocampo Chaparro, 2013), contudo

não existem estudos específicos relativos à sua atividade a nível do envelhecimento cutâneo.

Um outro composto é o DMAE ou dimetilaminoetanol, relativamente recente, este é um composto análogo da vitamina B e precursor da acetilcolina. Num estudo realizado, um gel contendo 3% desta molécula foi aplicado durante 16 semanas tendo sido demonstrado eficácia evidente contra o envelhecimento cutâneo, melhorando as rugas da testa e o contorno do lábio. Para além disso, poderá possuir também propriedades anti-inflamatórias e capacidade de aumento da firmeza cutânea (Grossman, 2005).

v. *Enzimas anti-oxidantes*

Há um interesse cada vez maior na possível aplicação de enzimas antirradicais como a catalase, ou a superóxido dismutase nos cosméticos. Atualmente existem alguns estudos que pretendem relacionar a diminuição das espécies oxidantes da pele, com a melhoria significativa do envelhecimento cutâneo.

Estas enzimas possuem a capacidade de neutralizar espécies oxidantes, recorrendo a diversos mecanismos (dependendo da enzima em questão), justificando assim a possível aplicabilidade a nível de cosméticos, dado que, tal como referido anteriormente, uma das possíveis causas do envelhecimento possa ser o aumento do número de espécies oxidantes.

Exemplo de um estudo de aplicabilidade, realizado em 2010 provou que reduzindo as espécies oxidantes denominadas neste de *arNOX* na pele, recorrendo a uma enzima artificial, semelhante à superóxido dismutase, é possível melhorar os níveis de colagénio melhorando desta forma o aspeto fisiológico da pele (Kern, *et alii*, 2010).

Uma outra vertente é a procura destas enzimas antioxidantes em compostos de origem fitoterápica. Existem estudos que sugerem a oliveira (*Olea europaea*) como possível planta a ser aplicada dado a sua riqueza a nível de enzimas antioxidantes, de exemplo, a polifenoxidase, ascorbato-peroxidase e guaiacol-peroxidase (Tzika, E. *et alii*, 2008).

Coenzima Q (ubiquinona)

A coenzima-Q ou regularmente denominada de ubiquinona desempenha função de transportador de elétrons e prótons existente em todas as membranas celulares e em lipoproteínas de baixa densidade. Esta participa na cadeia respiratória transportando dois elétrons, para além de que, quando convertida a ubiquinol desempenha função antioxidante semelhante às vitaminas C e E anteriormente referidas. A ubiquinona previne também a peroxidação lipídica e atua em comum com a vitamina C na regeneração da vitamina E. Ao nível cutâneo existe em maior concentração na epiderme do que na derme, encontrando-se na forma oxidada (coenzima Q10) em maior percentagem na derme (90%) do que na epiderme (55%). Com o contacto da pele com raios UV, esta é mais rapidamente gasta quando comparada com a vitamina E. Atualmente é usada em cosméticos com a função principal de antioxidante (Shapiro e Saliou, 2001).

vi. Minerais

Os minerais ocupam 4% da totalidade do organismo, estando implícitos em múltiplas funções como a pressão osmótica, metabolismo de determinadas enzimas, sendo também constituintes dos ossos e dentes. Existem também alguns minerais importantes na pele, sendo que no envelhecimento cutâneo os minerais mais importantes são o cobre e o silício uma vez que estão diretamente relacionados com a síntese de elastina e colagénio (Vranesic-Bender, 2010).

O cobre é um elemento em abundância no organismo, à semelhança do zinco e do ferro. É facilmente encontrado na alimentação, desde o pão, cereais, café, cacau, peixe e muitos outros alimentos. A diminuição dos níveis de cobre resulta principalmente devido à impossibilidade de absorção deste. Pequenos distúrbios ao nível intestinal comprometem esta ação (Mahoney, *et alii*, 2009).

Ao nível da pele, a aplicação de complexos de cobre na forma tópica comprovou a melhoria de sinais de envelhecimento cutâneo. O emprego de cremes que contêm cobre comprovam melhorias na firmeza e elasticidade da pele, para além de haver uma diferença visual a nível de rugas e vermelhidão (Leyden, *et alii*, 2002). Para além disto, foi relatado também uma atividade anti-inflamatória. A estimulação da produção de elastina e colagénio foram também comprovadas em testes *in vitro*, posteriormente

confirmada em ensaios clínicos. Um estudo feito em 2012 por Chantalat *et al.*, comprovou uma melhoria na aparência da pele em torno dos olhos, lábios, pigmentação e firmeza quando usado um creme contendo um complexo de zinco e cobre uma vez por dia (Chantalat, *et alii*, 2012, Winkler, 2011).

Quanto ao silício, este está presente na forma de silanato, uma forma eterificada deste que pode desempenhar um papel importante na síntese dos GAG's e das suas proteínas. Apesar de poder ter importantes funções, não há muitos estudos atuais desenvolvidos acerca do seu modo de ação e outras características (Winkler, 2011, Carlisle, 1982). Um estudo realizado por Barel em 2005 comprova que o uso de um derivado do silício, o ácido ortossilícico (administrado 10 mg durante 20 meses), estimula a síntese de colagénio, melhora o aspeto da pele e as propriedades mecânicas de unhas e cabelo, tal como dureza e brilho (Barel, *et alii*, 2005, Winkler, 2011).

vii. *Anti-inflamatórios*

Citoquinas

As citoquinas são compostos que permitem a comunicação entre células, são libertados pelos queratinócitos ao nível cutâneo em resposta a agressões como radiação UV ou compostos irritantes, uma vez que diminuem as prostaglandinas diminuindo o processo inflamatório despoletado pelo sistema imunitário (Arosa, *et alii*, 2012).

Além destas existem outros compostos com atividade anti-inflamatória como o α e β -bisabolol, ácido bosvélico (*Boswellia serrata*), ácido ursólico (*R. officinalis*) que atuam diminuindo o processo de inflamação celular desencadeado com a idade e que está na base do envelhecimento cutâneo (Gao, *et alii*, 2008).

viii. *N-acetil glucosamina ou NAG*

A glucosamina e os seus derivados são precursores diretos do ácido hialurónico que, tal como referido, é um composto essencial na estrutura cutânea. O uso de compostos derivados do ácido hialurónico podem contribuir para a melhoria das rugas e hidratação cutânea. Estudos *in vitro* comprovam, igualmente, a capacidade que a glucosamina possui em inibir a protirosinase, que ativa a tirosinase, enzima diretamente responsável pela síntese de melanina. Assim, há uma melhoria das pigmentações

associadas à idade. Outros estudos indicam igualmente que possui propriedades anti-inflamatórias (Bissett, 2009).

ix. Ceramidas

Tal como supramencionado, as ceramidas são constituintes essenciais da estrutura lipídica dos corneócitos, contribuindo para a manutenção da homeostasia cutânea e manutenção da barreira física e química desta, juntamente com o colesterol e ácidos gordos.

A aplicação tópica de produtos contendo ceramidas comprovou uma melhoria a nível da função protetora da pele, desta forma há uma redução da sensibilidade e capacidade de resposta cutânea, contribuindo para um menor desenvolvimento de rubor e vermelhidão (Bissett, 2009).

x. Filtros solares

O ingrediente mais importante de todos na prevenção, principalmente do fotoenvelhecimento, é sem dúvida o **filtro solar**. Este, paradoxalmente ao que é transmitido na sociedade, deve ser usado em dias de sol e chuva pois a emissão de raios UV é diária (a intensidade da radiação UV é constante ao longo do ano), sendo o contacto destes com a nossa pele igualmente diário. Tal como já visto, os raios UV são os principais indutores de alterações a nível da pele, conduzindo à produção de radicais livres de oxigénio e a alterações morfológicas decorrentes, tendo sido estas já referenciadas anteriormente.

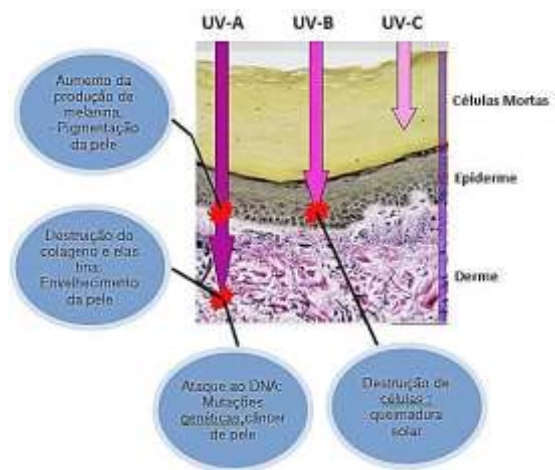


Figura 17. Alguns efeitos negativos das radiações UV na pele («<http://www.oxiteno.com.br/>»).

Assim, a proteção solar ganha uma enorme importância na prevenção do envelhecimento cutâneo. Existem vários tipos de filtros solares inseridos nos cremes e loções fotoprotetoras, designadamente, filtros físicos (refletem os raios UV), químicos (absorvem raios UVB, principalmente) e biológicos (substâncias com atividade antioxidante reduzindo o *stress* oxidativo provocado pela radiação). Geralmente, são combinados num mesmo produto a fim de se garantir um efeito cumulativo e mais completo (Levy, 2009).

Tabela 12. *Tipos de filtros solares e alguns exemplos. Adaptado do relatório final do Informed - “Campanha de Supervisão de Produtos Cosméticos para Proteção Solar), lançado em Janeiro de 2012.*

Tipos de Filtros	Exemplos
Físicos – refletem raios UV	Dióxido de Titânio
Químicos – absorvem raios UVB (principalmente)	Benzimidazóis, salicilatos e derivados da cânfora. Frequentemente recorre-se a misturas destes com dióxido de titânio (físico)
Biológicos – reduzem <i>stress</i> oxidativo provocado pela radiação	Vitamina A, C e E

3.2. Novos ingredientes cosméticos

i. Péptidos

Tal como referido ao longo do trabalho, o envelhecimento resulta de mudanças degenerativas, principalmente ao nível proteico (colagénio e elastina). Assim, como referido em algumas técnicas subsequentes (ponto 3.3.), a estimulação da sua síntese proteica mostra-se como uma benéfica contribuição para o aperfeiçoamento das rugas.

Os fibroblastos são as células responsáveis pela síntese de colagénio, elastina e mucopolissacarídeos. Contudo, a idade conduz a uma menor síntese e uma exacerbação da sua destruição conduzindo a sinais de envelhecimento. Estudos indicam que o fornecimento de cadeias de péptidos pode auxiliar na regulação da produção de proteínas, por regulação dos fibroblastos. Assim, o uso de péptidos nos produtos cosméticos, capazes de estimular a síntese de proteínas por parte dos fibroblastos, sugere-se viável se forem capazes de ser absorvidos até à derme. Os péptidos podem oferecer outras vantagens, nomeadamente, funcionarem como transportadores de cofatores para a cicatrização da pele.

Os péptidos são cadeias curtas de aminoácidos, encontrados em fragmentos de proteínas funcionando, no organismo, como comunicadores celulares que enviam sinais para as camadas que constituem a pele, de forma a regularem certas funções aí desenvolvidas. Exemplo disso é o caso da combinação do oligopéptido palmitoil com o 7-tetrapeptido de palmitoil: estes são reconhecidos como análogos de fragmentos de colagénio, conduzindo à estimulação da síntese de mais colagénio, assim como elastina e mucopolissacarídeos. Porém, eles são mais úteis do que apenas na estimulação da síntese de colagénio.

Um estudo realizado em 2005 (Lupo, 2005) refere que os péptidos se podem subdividir em diferentes categorias, e todos eles auxiliam na reversão de sinais da idade. Assim, existem três categorias: péptidos de sinal, transportadores e inibidores de neurotransmissores. Relativamente aos péptidos de sinal, defende-se que estes são responsáveis pela estimulação da síntese de colagénio e outros compostos cutâneos. Existem vários estudos neste âmbito, nomeadamente estudos que procuram identificar péptidos que auxiliem na cicatrização de lesões, proliferação de fibroblastos, entre

outras funções. A sequência valina-glicina-valina-alanina-prolina-glicina (VGVAPG) é a que mais estudos apresenta, dos vários encontrados, realçam-se aqueles em que se comprovou que esta sequência foi responsável pela estimulação de fibroblastos (Kamoun, *et alii*, 1995) e como sinal de lesão resultando um aumento dos valores de MMP-1 e MMP-3, resultando com isto o aumento do processo inflamatório (Brassart, *et alii*, 2001).

A categoria dos péptidos transportadores refere-se principalmente aos péptidos transportadores de cobre. O cobre é um elemento essencial na cicatrização cutânea e em processos enzimáticos, para além de poder ser extremamente útil ao nível do envelhecimento cutâneo. Tal como foi referido anteriormente, os radicais livres de oxigénio estão na base de ambos os tipos de envelhecimento cutâneo. Uma das proteínas responsáveis pela neutralização destes compostos é a SOD, ou superóxido dismutase, que necessita de cobre como cofator enzimático, assim como a lisiloxidase, uma enzima implícita no processo de síntese de colagénio e elastina, e outras como a tirosinase. Um estudo comprovou que o tripéptido de glicil-histidil-glicina (GHK) mostrou ser capaz de incorporar o cobre no interior das células (Pickart e Thaler, 1980) além de ter sido encontrado na cadeia de colagénio humano (Maquart, *et alii*, 1988, Lupo, 2005). Existem ainda muitos estudos que visam relacionar e identificar péptidos implícitos em processos de envelhecimento cutâneo.

Salientando a categoria dos péptidos inibidores de neurotransmissores, têm sido várias as pesquisas ultimamente executadas. Recentemente sintetizou-se um péptido constituído por acetil-glutamil-glutamil-metiloxil-glutamil-arginil-arginilamida denominado de argirelina, com atividade antirrugas, basicamente, atua (*in vitro*) como inibidor da libertação de um neurotransmissor por formação de um complexo com o mesmo, processo este dependente de cálcio (Blanes-Mira, *et alii*, 2002). Assim, se a atividade destes péptidos for comprovada *in vivo* será possível recorrer a estes para reproduzir processos biológicos já comprometidos ou inibir processos que conduzem ao envelhecimento cutâneo. A questão é: ao possuímos moléculas capazes de interferirem com processos biológicos serão estas consideradas medicamentos dermatológicos ou cosméticos? A resposta é a de que, para existirem cosméticos realmente eficazes talvez seja necessário passar por moléculas realmente ativas que travem ou atenuem os processos fisiológicos que ocorrem e que conduzem ao envelhecimento cutâneo (Lupo,

2005), e assim sendo, não cumprirão com a definição tida em conta atualmente de produto cosmético.

ii. *Derivados de plantas ou frutos*

A Paeoniflorina (PF), exemplo destes novos compostos derivados de plantas e frutos, é extraída das raízes da *Paeonia lactiflora*, que em estudos *in vitro* e *in vivo* demonstrou ter a capacidade de proteger o DNA das células de alterações induzidas pela radiação UV, existindo também estudos clínicos que evidenciam que a aplicação tópica facial de uma preparação a 0,5% de PF durante 8 semanas têm a capacidade de reduzir as rugas. Sugere-se deste modo que a Paeoniflorina pode revelar-se um potente agente anti-envelhecimento (Gao, *et alii*, 2008).

Outro composto relativamente recente existe no extrato do fruto da *Morinda citrifolia* e demonstra ser capaz de regular a síntese do colagénio do tipo I e dos glucosaminoglicanos em culturas de fibroblastos humanos. Este composto é denominado de dihidroxi-2-metoxi-7-metilantraquinona sugere ser um composto ativo estimulador da síntese de colagénio do tipo I, revelando também a capacidade de redução da expressão da collagenase (MMP-1) (Kim, *et alii*, 2005).

Também na castanha (fruto em si, retirada da casca) foi encontrado um composto denominado de Scoparone (6,7-dimetoxicoumarina), com propriedades anti-envelhecimento e potenciadores da firmeza (Chi, *et alii*, 2002).

3.3. Metodologias físicas

No que respeita às metodologias mecânicas, cingir-nos-emos a metodologias cientificamente comprovadas como eficazes no rejuvenescimento da pele. Dividir-se-á em métodos invasivos, aqueles que implicam cirurgia ou a utilização de material cirúrgico, e não invasivos, aqueles que aplicam metodologias exteriores ao organismo ainda que recorram ao uso de equipamentos sofisticados e de alto porte.

i. Invasivas

a. Toxina Botulínica ou Botox

A toxina botulínica ou, simplesmente, *botox* é uma neurotoxina produzida por uma bactéria, a *Clostridium botulinum*, inicialmente estudada como uma toxina presente nos alimentos e conhecida por causar botulismo. Facilmente se reconheceu a sua utilidade principalmente na área da Oftalmologia e Neurologia, a fim de corrigir contrações musculares involuntárias.

A bactéria *Clostridium botulinum* é uma bactéria gram-positiva, anaeróbia ubiquamente distribuída no meio ambiente. Produz vários tipos de toxinas, oito no total, cinco das quais neurotoxinas (A, B, E, F e G) e as três restantes não possuindo capacidade de ação no organismo humano (C-1, C-2 e D). Todas possuem o mesmo mecanismo de ação sendo capazes de induzir a paralisação temporária de músculos. São utilizadas desde os primórdios, por exemplo, com o fim de caçar certos animais (Kerscher, *et alii*, 2013, Berbos e Lipham, 2010).

Ao nível cutâneo emprega-se somente a toxina A, sendo comercializada na Europa sob o nome comercial de *Dysport* o vulgar *botox*. O *botox* resulta de um processo de purificação sendo comercializado nas concentrações, 100U a 500 U por vial (unidades/vial) na Europa, requerendo diluição prévia com diluente apropriado. A sua aplicação, executada obrigatoriamente por um médico, em músculos faciais superficiais desvigorá alguma da sua capacidade contrátil, e a respetiva pele que se sobrepõe, reduzindo assim as rugas de forma temporária (4 meses, com variabilidade individual) (Schürer, 2006, Flynn, 2010). Esta aplicação é feita normalmente com agulhas extremamente finas pelo que na maioria dos casos não é necessário anestesia por haver suportabilidade da dor.

Não existem efeitos adversos graves. Os relatos são cefaleias leves logo após a aplicação e aparecimento de manchas roxas ou equimoses no local da picada da agulha (Kane, *et alii*, 2010). A sua aplicação na eliminação de rugas, na Europa, foi aprovada pela Comissão Europeia a 25 de Junho de 2003 para alguns países, catorze do total, onde Portugal se encontra (informação disponível no sítio «http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Botox_29/WC500010943.pdf»).

b. Preenchimentos (“Fillers”)

O estudo de materiais com o fim de ser utilizados para preencherem locais e assim reduzirem as rugas e sinais de esbatimento decorrentes da idade já é realizado há muitos anos. A dificuldade do seu desenvolvimento prende-se sobretudo com o tipo de material a usar. Basicamente este tem de ser inócuo, com uma duração a longo prazo, garantindo o menor sofrimento por parte do utilizador.

Os *fillers* ou preenchimentos podem ser temporários, permanentes ou semipermanentes consoante a origem dos materiais utilizados.

No que respeita a preenchimentos **temporários**, estes são compostos de origem natural, sendo biodegradáveis, acabando por deixar de surtir efeito com o tempo. Existem inúmeros produtos que derivam essencialmente de dois materiais: o colagénio e o ácido hialurónico (Rose e Day, 2013, Smith, 2008, Luebberding e Alexiades-Armenakas, 2012, Berbos e Lipham, 2010).

O colagénio é uma proteína existente na pele, ligamentos e tendões. A utilização desta técnica iniciou-se na década de 80 com a utilização de colagénio de bovino para preenchimentos suaves, sendo conduzida até à atualidade. Atualmente, o colagénio de bovino resulta da purificação do colagénio proveniente de animais, sendo usado para preenchimento de rugas, cicatrizes entre outros. Contudo e sendo estes temporários, o seu efeito é limitado e têm sido reportados inúmeros casos de reações adversas em indivíduos que recorrem a este material. Existe igualmente colagénio humano, este é extremamente usado a nível europeu e contrariamente ao bovino não existem um grande número de reações reportadas, e na maioria consistem em eritema no local da injeção. (Schürer, 2006, Elson, 1995).

Mais frequentemente empregue é a técnica de preenchimento que recorre a materiais compostos por **ácido hialurónico**, uma técnica com menores efeitos adversos e com um efeito mais duradouro (6 a 12 meses) do que o colagénio (1 a 2 meses). O ácido hialurónico é um açúcar ou polissacarídeo complexo constituído por cadeias longas subdivididas em ácido D-glucorónico e N-acetilglucosamina. Encontra-se normalmente sob a forma de gel, que resulta da ligação de um polímero hidrossolúvel e a cadeia polisacarídica de forma a aumentar o seu tempo de permanência no organismo. Existem várias moléculas atualmente comercializadas na Europa, designadamente, *Perlane®*, *Restylane Fine-lines®*, *Juvelift®*, *Matridur®*, *Juvéderm®* e *Matridex®* são alguns exemplos (Schürer, 2006, Bogdan Allemann e Baumann, 2008).

Existem ainda preenchimentos cujo material usado são polímeros de **ácido polilático ou PLA**, considerando-se **semipermanentes**. No interior do organismo este é degradado em ácido láctico sendo posteriormente eliminado pelo ciclo láctico, tendo uma duração de efeito de 12 a 24 meses, maior do que os materiais descritos anteriormente, sendo igualmente livre de toxicidade, biodegradável e compatível. Possui uma vantagem adicional, a capacidade de estimular a neocolagénese por aumentar a atividade dos fibroblastos, observando-se um aumento do volume com o tempo. Contudo, é um material muito mais dispendioso do que os anteriores. Este é comercializado pela *Dermik Laboratories* com o nome comercial *Sculptra®* e pela *Sanofi Aventis* com o nome comercial *New Fill®* (Vochelle, 2004, Schürer, 2006, Sanchez-Carpintero, *et alii*, 2010).

Quanto a materiais semipermanentes existem ainda os polímeros de **hidroxiapatita de cálcio**, comercializados com o nome *Radiesse®* (*Bioform Medical*) que são temporários, no entanto, e à semelhança do polímero de PLA, têm uma duração maior que o colagénio e ácido hialurónico. Consistem num material semelhante aos dentes, comercializados em microsferas envolvidas por um gel de carboximetilcelulose. São biocompatíveis, tendo uma vantagem adicional, a capacidade de estimular a síntese de colagénio. Têm uma durabilidade de cerca de 1 ano, sendo aconselhados em situações de rugas graves, para aumentar as cordas vocais ou como marcador radiográfico (Sanchez-Carpintero, *et alii*, 2010).

Analogamente existem preenchimentos **permanentes** que recorrem ao uso de materiais não biodegradáveis, tais como, silicone ou microesferas de polimetacrilato. Ao contrário dos preenchimentos temporários, estes induzem inúmeros efeitos adversos graves (Schürer, 2006).

Os preenchimentos de **silicone** foram muito utilizados no passado, contudo na atualidade são apenas aconselhados para rejuvenescimento facial. Existem alguns produtos comercializados como *Silikon 1000*® (Alcon Laboratories) e *SilSkin*® (Richard-James Development Corp) por exemplo. Ao contrário dos anteriores, a aplicação destes preenchimentos deve ser feita na derme mais profunda, uma vez que uma aplicação superficial conduz ao desenvolvimento de granulomas severos.

Quanto às **microesferas de polimetacrilato (PMMA)** estas necessitam obrigatoriamente de um material suspensor, normalmente, colagénio de bovino ou ácido hialurónico.

As microesferas de PMMA em colagénio bovino, sendo o produto mais recentemente lançado o *Artefill*® (Suneva Medical Inc.), que consiste em microesferas de PMMA numa mistura de colagénio com lidocaína, e por possuírem um tamanho tão reduzido, conduzem a uma redução dos efeitos adversos. São capazes de induzir a estimulação da produção de colagénio endógeno, sendo atualmente aplicadas em rugas nasolabiais. Relativamente, às microesferas de PMMA em ácido hialurónico, dada a natureza do seu material, são aplicadas normalmente a um nível mais profundo (não podendo ser aplicadas em rugas superficiais), o que tem conduzido a efeitos adversos mais marcados pelo que atualmente não são muito recomendadas (Sanchez-Carpintero, *et alii*, 2010). Enunciando, somente, existem ainda compostos com **poliacrilamida** não muito utilizados pela razão mencionada nas microesferas de PMMA em ácido hialurónico.

Novos materiais de preenchimento – Novos “Fillers”

Relativamente a estes materiais de preenchimento existentes no mercado, tal como referido apresentam a desvantagem de possuírem um tempo de permanência biológico relativamente curto (6 a 12 meses, e alguns até 24 meses), deste modo têm surgido alguns materiais novos no mercado, nomeadamente;

O *Atlean*® (ABR Development, França) é um produto constituído por ácido hialurónico e micropartículas de trifosfato de cálcio dando-lhe a capacidade de expandirem, ocupando volume. Estas micropartículas são biodegradáveis e biocompatíveis sendo, igualmente, hipoalérgicas. A ideia provém do seu uso em regeneração óssea. Basicamente, o ácido hialurónico proporciona um efeito imediato, sendo posteriormente rodeado de colagénio novo formado. Têm uma duração de 12 a 15 meses (Binder, *et alii*, 2013).

O *Laresse* ® (FzioMed Inc., Reino Unido) é um produto constituído por um polímero de carboximetilcelulose e óxido de etileno, contudo dura apenas 6 meses, sendo biocompatível e biodegradável. Possui a vantagem de, por não possuir ácido hialurónico, quando injetado, não deixar coloração azulada (Binder, *et alii*, 2013, Kontis, 2013).

O *Easy Agarose* ® (Dermacare, Dinamarca) é um polímero constituído por D-galactose e 3,6-anidro-L-galactose. Existe em dois tipos o de baixa e alta densidade, para rugas superficiais e profundas respetivamente. Tem a duração de 8 a 11 meses (Funt e Pavicic, 2013).

O *Esthelis*® (Laboratórios Anteis, Suíça) é um produto desenvolvido por uma nova tecnologia denominada CPM® ou Matriz Polidiversificada Coesiva, a partir da qual é possível criar um gel totalmente homogéneo, coeso e elástico de ácido hialurónico, possuindo diferentes densidades. Apresenta algumas vantagens, designadamente, o efeito natural que produz e a elevada biocompatibilidade e biointegração que possui (Binder, *et alii*, 2013).

Por fim, o *Macrolane* ® (Q-Med AB, Suécia) é um produto constituído por ácido hialurónico indicado preferencialmente para aplicação corporal (reposição de

contornos corporais). Dura 12 meses (Sanchez-Carpintero, *et alii*, 2010, Binder, *et alii*, 2013).

Todos estes métodos são semi-invasivos, recorrendo sempre ao uso de material cirúrgico para sua aplicação não necessitando, no entanto, de uma preparação cirúrgica com anestesia (por exemplo) para sua aplicação.

Concluindo, do ponto de vista científico, existe ainda muita controvérsia relativa ao seu uso, contudo, é de realçar que dada a informação, facilmente se conclui que é preferível o uso de materiais biodegradáveis e biocompatíveis a fim de reduzir o número de efeitos adversos por parte do consumidor.

c. Microdermoabrasão e Dermoabrasão

A dermoabrasão e microdermoabrasão são técnicas que recorrem ao uso de maquinaria mecânica a fim de remover camadas celulares para que haja posteriormente a estimulação da sua renovação e surja assim com características (textura, espessura, relevo) melhores. São considerados métodos ablativos, assim como os *peeling's* químicos e os *lasers*, desenvolvidos nos pontos subsequentes. Um método ablativo, resumidamente, é um método que recorre à total destruição da epiderme e outras camadas, que após cicatrização e renovação adquirem melhores características- trata-se de um “re-revestimento”.

Quanto à técnica de microdermoabrasão, esta é mais superficial que a dermoabrasão, e mostrou melhorar características de uma pele fotoenvelhecida, porém apenas a nível de textura. Existem inúmeras técnicas de microdermoabrasão sendo a mais comumente usada aquela que recorre ao uso de cristais de óxido de alumínio, eliminando em contato direto com a pele as suas camadas mais superficiais. É uma técnica extremamente simples e rápida sem causar grande desconforto para o indivíduo (Spencer e Kurtz, 2006, Spencer, 2005).

Relativamente, à dermoabrasão, é uma técnica que remove células, de forma mecânica, de camadas mais profundas, recorrendo para isso a escovas de arame e lixas, por exemplo, podendo-se facilmente controlar a profundidade de remoção. Considera-se esta técnica uma arte que só resulta positivamente de acordo com, a experiência do

operador, podendo, por má execução, resultar cicatrizes profundas (Emsen, 2008, Doherty, *et alii*, 2009).

d. Peeling's Químicos

Os *peeling's* químicos são processos que recorrem ao uso de agentes de exfoliação química com o objetivo de destruir toda a epiderme, e por vezes a derme, estimulando desta forma a regeneração das mesmas com um aspeto mais saudável e com um menor número de rugas. Tal exfoliação é necessária, pois, com o decorrer do tempo há um espessamento da epiderme e derme, não reduzido por métodos mecânicos (exfoliantes vendidos em farmácias ou hipermercados com esferas que têm como objetivo remover, por erosão, células mortas). Existem vários produtos químicos usados, sendo que a profundidade da exfoliação depende das características individuais de cada um, designadamente:

α-hidroxiácidos ou AHA's

Tal como referido anteriormente, os alfa-hidroxiácidos são ácidos que provêm de frutos, como por exemplo, o ácido glicólico que deriva de uvas, ou o láctico proveniente do leite. Apesar de serem designados de “ácidos da fruta” recorre-se na maioria a derivados sintéticos destes.

Estes são usados com o objetivo de atenuar rugas, melhorar quadros de hiperqueratose actínica e seborreica (em baixas concentrações, presentes em cremes e loções, sem prescrição médica), contudo, podem ser também usados em elevadas concentrações (acima de 30%) com o objetivo de funcionarem como “abrasivos”, sempre com supervisão médica. Na Europa não há legislação que imponha uma concentração máxima.

O seu mecanismo de ação, apesar de amplamente usados, ainda não é totalmente entendido. Existem vários estudos realizados contudo, muitos sem grande significado científico. Alguns estudos interessantes realizados com os vários tipos de AHA's em diferentes pH's revelam que, a espessura da epiderme e da derme aumenta, a firmeza e elasticidade da pele melhoram havendo um aumento da qualidade das fibras elásticas e da densidade das fibras de colagénio. Há igualmente um aumento dos glucosaminoglicanos a nível dérmico, havendo conclusivamente, estimulação da síntese

de ceramidas melhorando as características da epiderme (Bernstein, *et alii*, 1997, Dinardo, *et alii*, 1996, Smith, 1996).

Ácido salicílico

O ácido salicílico é um β -hidroxiácido sendo utilizado como ingrediente ativo contra o envelhecimento cutâneo, principalmente, no fotoenvelhecimento. Existem, todavia, alguns estudos que comprovam a sua possível utilização como exfoliante químico. Kligman (1998) comparou a capacidade exfoliante de uma preparação contendo ácido salicílico com uma outra preparação contendo ácido glicólico, em soluções com concentrações de 30% e 70%, respectivamente. A solução de ácido salicílico possui a capacidade de causar uma maior descamação, mas a capacidade de despigmentação, melhoria de rugas superficiais e relevo da pele foram semelhantes em ambas as preparações. A maior descamação é acompanhada paralelamente com uma maior irritação e inflamação pelo que é menor tolerado (Kligman e Kligman, 1998, Schürer, 2006).

Ácido Tricloroacético

Um *peeling* químico mais potente e duradouro é possível de obter recorrendo à utilização de um agente cáustico, o ácido tricloroacético. Este composto destrói a camada epidérmica e dérmica conduzindo à desnaturação cutânea que perdura cerca de 7 dias. Ao fim desse tempo, a epiderme é revestida com uma nova camada constituída pelos diferentes extratos provenientes de camadas mais profundas. A regeneração da derme, dada a sua complexidade, só é concluída ao fim de 6 meses (Alibardi, 2014).

Um estudo realizado em 2001, avaliou as mudanças histológicas na pele de em ratos sem pelo, induzidas pela incidência de radiação UVB. Comparou-se a ação de três soluções, designadamente, uma solução de ácido salicílico diluída (30%) em polietilenoglicol, uma solução de ácido glicólico (20%) em glicerina e a solução de ácido tricloroacético (35%) em água destilada, com pH de 1,16, 1,88 e 0,65, respectivamente. Conclui-se que o ácido glicólico possui a capacidade de regenerar a epiderme e estimular a produção de fibras de colagénio, sem inflamação. O ácido tricloroacético induziu um processo inflamatório severo e lesões ao nível cutâneo. Quanto ao ácido salicílico, este induz renovação sem inflamação aparente à semelhança

do ácido glicólico. Contudo, a espessura da epiderme tratada com ácido glicólico é maior do que com ácido salicílico.

ii. *Não Invasivas*

a. *Lasers*

Com o envelhecimento, para além das rugas e mudanças ao nível da textura facial, adquire-se outros sinais de envelhecimento como hiperpigmentações, telangiectasias, cicatrizes, poros dilatados, entre outros sinais, que podem ter origem vascular, epitelial, anexial ou noutros tecidos. Graças à evolução da ciência, muitas dessas lesões incomodativas em qualquer idade podem ser retiradas ou atenuadas, recorrendo para isso a sistemas *laser* ou “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”, em português Amplificação de Luz por Emissão Estimulada de Radiação.

Os sistemas *laser* são sistemas amplificadores de luz, sendo vantajosos uma vez que garantem uma ação somente no local apropriado, na estrutura lesada, sem que para isso envolvam estruturas adjacentes o que levaria à sua lesão. A aplicação exclusiva no local lesado é garantida devido à emissão da luz em feixe sendo possível, igualmente, escolher o comprimento de onda e a duração do pulso incidente (Gilchrest, 2006).

Estes sistemas organizam-se em vários grupos consoante a natureza do meio emissor, existindo assim *lasers* em estado sólido, líquido ou gasoso. Sucintamente, um *laser* em estado sólido recorre ao uso de cristais e vidros como meio emissor de fotões (exemplos, Nd:YAG ou Nd:YVO₄), em estado líquido recorre ao uso de corantes armazenados num recipiente de vidro (exemplo, Dye *Laser*) e, por fim, em estado gasoso recorre ao uso de gás onde uma corrente elétrica incidente sobre este estimula a produção de luz (exemplo, *Laser* de CO₂) (Fedok, *et alii*, 2013, Karrer, *et alii*, 2013a).

Desta forma, existem inúmeras aplicabilidades dos *lasers* consoante o método a que se recorre. No que compete ao envelhecimento cutâneo, existem múltiplos tipos de metodologias consoante o envelhecimento cutâneo a tratar. Existem, contudo, dois grandes grupos de metodologias aplicadas no rejuvenescimento as ablativas e não ablativas.

As metodologias ablativas ou de 1ª geração surgiram primeiramente, e possuem como base de funcionamento a utilização de um feixe de luz (*laser*) ou de um composto (*peeling* químico) que, em contacto com a pele, provoca a evaporação da água do epitélio celular, conduzindo à desnaturação e morte desta. Basicamente, há uma destruição das camadas da pele, a fim de crescerem novas e assim haver o “re-revestimento”. A área de pele atingida depende do comprimento de onda do feixe, da capacidade de penetração e região afetada, sendo tudo isto parâmetros possíveis de ser controlados pelo clínico. Geralmente, estas técnicas são acompanhadas de anestesia local, havendo uma sintomatologia após a execução de pele queimada (repuxamento, rubor, vermelhidão) durante alguns dias, o que pode comprometer a vida ocupacional e social do indivíduo tratado (Brauer, *et alii*, 2013, Helfrich, *et alii*, 2008).

As metodologias não ablativas ou de 2ª geração são uma evolução das metodologias anteriores. Estes são sistemas que ainda se dividem consoante usam ou não *laser*. Existem os sistemas *subsurfacing*, que recorrem ao uso de *lasers* contudo, atuam superficialmente estimulando o processo de inflamação e conduzindo a um aumento da síntese de colagénio, sem que necessite de remover ou danificar a pele, contrariamente aos de primeira geração. Uma alternativa aos sistemas *laser* são os sistemas que recorrem ao uso de lâmpadas policromáticas como fontes de luz, nomeadamente, os sistemas IPL ou Tratamento de Luz Pulsada, Terapia Fotodinâmica. Tais métodos serão descritos posteriormente (Industries, 2014).

Tabela 13. *Terapias recorrendo laser e lâmpadas para rejuvenescimento.* (Kaufmann e Beier, 2006).

<i>Lasers</i>	Fontes de Luz
Ablativos	YAG <i>Laser</i> <i>Laser</i> de CO ₂
Não Ablativos	IPL ou LIP (Luz Intensa Pulsada) Terapia Fotodinâmica

Desenvolve-se agora alguns tipos de *lasers* usados em cada um dos tipos de envelhecimento cutâneo actínico e cronológico:

Envelhecimento actínico e o uso de lasers

A radiação UV é responsável por lesar amplamente a pele, conduzindo a hiperpigmentações, aumento de espessura e alteração da textura sendo estas apenas algumas alterações. Contudo, e com o decorrer do tempo, há lesões que aparecem com a idade, ainda que não haja uma exposição solar exacerbada.

Desta forma os sistemas a *laser* podem ser recomendados, a fim de remover zonas lesadas pela radiação solar. Os tratamentos a *laser* aplicados ao fotoenvelhecimento podem ser classificados em “*Laser Skin Resurfacing*” comparados a uma dermoabrasão, que remove a epiderme até à zona das papilas dérmicas, o que inclui os métodos ablativos, e em “*Laser Subsurfacing*” ou métodos não ablativos, que não recorrem portanto ao uso de *lasers* (Gilchrest, 2006).

No que respeita às metodologias incluídas na categoria “*Laser Skin Resurfacing*”, tais métodos são recomendados em situações de rugas provocadas pela radiação solar, resultantes do processo de elastose, em situações de queratoses actínicas ou em situações específicas de patologias que conduzem ao desenvolvimento de quistos, comedões ou lesões mais marcadas. Nesta categoria incluem-se os métodos de *Laser* de CO₂ e Er:YAG *Laser*, ambos métodos ablativos, que recorrem ao aquecimento profundo da pele, produzindo ablação da camada epidérmica em micropontos resultando assim a contração da pele, estimulando a síntese de colagénio, e melhorando assim o aspeto da pele. Sucintamente, o *laser* é aplicado em micropontos da pele deixando zonas de pele intacta que irão funcionar como pontes, permitindo a reestruturação celular da epiderme lesada (pelo *laser*).

Laser de CO₂

Esta metodologia é uma metodologia cujo meio emissor se encontra no estado gasoso (CO₂), incluída nas metodologias ablativas e recorre ao uso de calor para destruir o tecido lesado. Basicamente, há uma corrente eléctrica que incide sobre o gás, levando à produção de luz em feixes que podem ser pulsados (descontínuos) ou contínuos. O método contínuo, apesar de mais agressivo, não é repetitivo, causando a lesão pelo calor

e desnaturação dos tecidos de forma única, o que não acontece com o método descontínuo, onde há incidências ainda que pulsadas mas mais cumulativas, conduzindo com o tempo a um aumento da profundidade de necrose do tecido e incapacidade de cicatrização tecidular e desenvolvimento de fibrose. Inúmeros efeitos adversos têm sido reportados, como despigmentação e eritema permanentes (Kaufmann e Beier, 2006)

Er:YAG Laser

Uma metodologia análoga à anterior é a Er:YAG *laser*, contudo, o meio emissor encontra-se no estado sólido. Resumidamente, YAG provém de “Yttrium and Aluminium Garnet” ou em português “Granada de ítrio e alumínio”. Aqui há a substituição ao nível interno dos íons de ítrio que constituem o cristal por érbio, que permite ao cristal emitir a radiação *laser*, na ordem dos 2940 nm, na gama dos Infra-Vermelho (Ciocon, *et alii*, 2011).

Esta metodologia têm vindo a evoluir com o tempo, sendo atualmente uma tecnologia efetiva para todos os tipos de pele, em processos de regeneração da pele. Atualmente, esta tecnologia é acompanhada da possibilidade de utilização de vários modos (luz intensa pulsada, com ou sem regulação de temperatura) o que a torna multidiversificada. O mesmo dispositivo, ao permitir controlar a temperatura incidente, possibilita a existência da metodologia ablativa e não ablativa. Ao nível da sua aplicação em tecidos, esta possui uma particularidade, uma vez que os feixes de luz que emite são amplamente absorvidos pela água, quando aplicado nos tecidos. A água presente nos tecidos absorve a sua energia, levando a um aquecimento de uma forma rápida mas confinada, o que evita danos provocados pelo calor em tecidos adjacentes, não ocupando mais do que 10 a 15 μm de zona, o que regulando a profundidade permite poupar o tecido (tecnologia não ablativa) (Kaufmann e Beier, 2006).

Quanto às metodologias incluídas na categoria “*Laser Subsurfacing*”, uma vez que são tecnologias não ablativas, pois não recorrem ao uso de temperatura, não destroem os tecidos, atuando por estimulação do processo de inflamação que conduz ao aumento da atividade de síntese de colagénio. Paradoxalmente às metodologias anteriormente desenvolvidas, nestas não há destruição da camada epidérmica, não havendo consequentemente lesão e processo de cicatrização, o que minimiza o tempo de recuperação. Estas são técnicas mais suaves, sendo igualmente eficazes, contudo, e

devido aos efeitos adversos provenientes do uso de *lasers* ablativos estas são hoje amplamente usadas, recorrendo ao uso de lâmpadas policromáticas.

Dado a inexistência de *lasers* na sua constituição e portanto, não se englobando no ponto decorrente, ir-se-ão desenvolver isoladamente.

Envelhecimento cronológico, lesões cutâneas e o uso de *lasers*

Durante a vida, todos sofremos várias lesões que nos conduzem à aquisição de cicatrizes ou, simplesmente, devido a razões genéticas acabamos por possuir uma maior tendência à aquisição de hiperpigmentações. Contudo, também ocorrem situações de indivíduos que sofrem infeções cutâneas ou outras patologias como psoríase adquirindo lesões permanentes.

Estas lesões podem também ser corrigidas ou eliminadas com recurso a *lasers* acima mencionados.

b. Luz Intensa Pulsada ou LIP

Esta metodologia baseia-se na fototermólise seletiva (lise de células usando a temperatura desenvolvida por fotões). O uso de luz infra-vermelha foi enunciada pela primeira vez por Muhlbauer, em 1976, para aplicação em lesões vasculares. Rapidamente se compreendeu que este processo induzia a destruição de células pela ação do calor induzido, sendo assim pela primeira vez adotado o termo “fototermólise” em 1983. Contudo, a lâmpada inicialmente desenvolvida não possuía intensidade suficiente, e em 1990, Goldman e Eckhouse apresentam uma lâmpada pulsada de maior intensidade. Sucintamente, a metodologia da Luz Intensa Pulsada (LIP) apresenta-se assim em 1994, sofrendo inúmeras modificações até hoje. Os aparelhos iniciais emitiam radiação somente na gama dos IV pelo que houve primeiramente múltiplos efeitos adversos do uso das mesmas. Atualmente, e uma vez sendo policromática garantindo-lhe versatilidade (mas não seletividade), as radiações da gama dos IV são eliminadas usando para isso a água (capaz de as absorver) (Babilas, *et alii*, 2010).

Estes dispositivos têm uma base de funcionamento semelhante aos *lasers*, contudo, diferem por possuírem uma luz policromática e não monocromática como visto. Resumidamente, a energia emitida pela lâmpada é absorvida pelos tecidos, numa gama larga de radiações, aquecendo-os e conduzindo à modificação de funções celulares ou à destruição por degeneração de estruturas. A duração do pulso é controlada através do dispositivo, assim como o comprimento de onda. Deverá ser o menor possível para não afetar tecidos adjacentes (assim como o *laser*). A enorme versatilidade que possui permite inúmeras aplicações para os mais diversos problemas, existindo assim inúmeros subtipos de dispositivos de LIP. Esta metodologia têm vindo a ser utilizada nos mais diversos fins: remoção de pelos, tatuagens, pigmentações, em lesões vasculares, acne e no rejuvenescimento.

No que respeita ao uso da LIP no foto-rejuvenescimento, esta técnica é uma técnica *laser* não ablativa, que apresenta cada vez mais interesse. Vários estudos realizados demonstram que o uso desta técnica conduz ao aumento do colagénio do tipo I e III, porém, conduz a uma diminuição da quantidade de elastina. Contudo, as fibras de elastina desenvolvidas são estruturalmente bem organizadas (corrige o fenómeno de elastose solar), resultando uma pele com melhor textura (Feng, *et alii*, 2008). Porém, a maioria dos estudos relacionados com a LIP mostram-se heterogéneos, e tal como referido num artigo de revisão acerca desta tecnologia, aconselha-se a LIP em substituição de *lasers* ablativos em tratamentos de diminuição de pigmentações e alterações vasculares, contudo não é das melhores técnicas no que respeita a redução de rugas. Esta técnica apresenta como vantagem principal a versatilidade e o preço, contudo, esta versatilidade só seria idealmente usada por médicos e pessoal não-médico, porém qualificado, o que não ocorre, uma vez que, sendo um equipamento sem restrições e leis que impeçam a sua aquisição, encontra-se cada vez mais à disponibilidade de *spas* e centros de bem-estar, onde é usado por pessoal não qualificado, conduzindo obviamente ao insucesso da técnica (Babilas, *et alii*, 2010, Kohl, *et alii*, 2010).

c. Terapia Fotodinâmica ou TFD

A Terapia Fotodinâmica é uma metodologia especializada, usada em terapêutica, que tem ganho um grande interesse na área da Oncologia sugerindo-se como uma grande alternativa à cura de diversos cânceros.

Relativamente ao seu funcionamento, este envolve a presença simultânea de um fármaco fotossensibilizante e uma fonte de oxigénio molecular a fim de serem aplicados em lesões pré-tumorais ou tumorais.

Em dermatologia o seu uso é extremamente vantajoso, uma vez que é uma metodologia não cumulativa, pelo que pode ser repetido o número de sessões necessárias, sem que acarrete consigo consequências nefastas de outros tratamentos (por exemplo, radioterapia), sendo igualmente uma técnica não invasiva e seletiva (alcançando o tecido adjacente às lesões, uma vez que há uma penetração específica do agente sensibilizante no tecido lesado) (Fabi e Goldman, 2012, Touma e Gilcrest, 2003).

Em 2008 uma atualização às *guidelines* lançadas em 2002 pela *British Photodermatology Group (BPG)* reforça o seu uso ao nível dermatológico em situações pré-malignas de queratoses actínicas, doença de Bowen e em carcinomas das células cutâneas basais (Morton, *et alii*, 2002). Existem inúmeros estudos que comprovam uma extrema eficácia deste método nestas lesões pré-malignas, nomeadamente, dois estudos deste ano (2014), um primeiro intitulado de “Nova luz da terapia fotodinâmica na pele” (Kounen e Gaide, 2014) e um segundo intitulado de “Queratoses actínicas: gestão e utilização” (Dodds, *et alii*, 2014), entre muitos outros.

No que compete ao seu mecanismo de ação têm por base uma metodologia simples, resumidamente, o fármaco fotossensibilizante acumula-se nas células alvo, onde irá absorver luz proveniente, que o conduz a um estado elevado de energia e denominado de estado singuleto “singlet state”. Após pouco tempo, o fármaco fotossensibilizante regressa ao estado de energia mais baixo, emitindo a energia acumulada, que é captada pelo oxigénio molecular, resultando assim radicais livres de oxigénio (ROS). A acumulação de espécies reativas de oxigénio conduz à desintegração de compostos celulares (proteínas, ácidos nucleicos entre outros) induzindo a

modificação das funções celulares ou a morte (por apoptose e necrose) de células (Touma e Gilchrest, 2003). Na prática, os fármacos fotossensibilizantes mais comumente usados são o ácido 5-aminolevulínico (ALA) e o metilaminolevulinato (MAL, um metil-éster do ALA).

A fonte de luz pode ser de vários tipos, designadamente, LIP – Luz Intensa Pulsada, LED, Luz Vermelha (“red light”), Luz Azul (“blue light”) e Dye *Laser*.

Relativamente ao rejuvenescimento facial, existem estudos que comprovam que o uso da terapia fotodinâmica a fim de melhorar queratoses actínicas conduz igualmente a uma melhoria no aspeto da pele envelhecida, ao nível de textura e coloração. Um estudo realizado em 2002 pretendeu avaliar a eficácia do uso da terapia fotodinâmica ALA-TFD usando como fonte de luz o método de Luz Intensa Pulsada (LIP) em queratoses actínicas. Concluiu-se que aplicando ambos os tratamentos com intervalo de um mês, iniciando com o ALA-TFD seguido da aplicação da terapia de rejuvenescimento usando a metodologia LIP, permitiu a redução de cerca de 30 a 40 queratoses actínicas e melhoria no aspeto clínico da pele no total de indivíduos estudados (17 indivíduos). Sugere-se assim, que um tratamento que reúna ambas as técnicas é um tratamento eficaz e seguro, e que garante ao utilizador não somente melhorar e rejuvenescer a pele, como tratar as lesões pré-malignas denominadas de queratoses actínicas (Ruiz-Rodriguez, *et alii*, 2002).

Para além do estudo suprarreferido, existem inúmeros estudos que combinam outras fontes de luz, nomeadamente, estudos que investigam o uso combinado de luz vermelha e azul com a TFD. Referindo, muito sucintamente alguns resultados das metodologias anteriormente referidas, relativamente à combinação da terapia fotodinâmica, TFD, com luz vermelha, sendo que esta pode provir de duas fontes distintas, lâmpadas de descarga a alta-pressão de gás (exemplo, PDT 1200 L) e díodos (LED) não havendo diferenças significativas (Babilas, *et alii*, 2006), conclui-se que o tratamento combinado (MAL-TDF e luz vermelha) reduz as queratoses actínicas. Contudo, na generalidade dos estudos apresentados não existe diferença significativa relativamente a telangiectasias, eritema facial ou mudanças de pigmentação (Zane, *et alii*, 2007, Ruiz-Rodriguez, *et alii*, 2008, Sanclemente, *et alii*, 2011). No que alude à combinação da terapia fotodinâmica com luz azul, usando o ALA (e não o MAL como

na luz vermelha) existem vários estudos que reportam que esta combinação demonstra eficácia relativamente ao tratamento de queratoses actínicas e melhoria da textura, elasticidade e pigmentações (Gold, 2002, Karrer, *et alii*, 2013b).

Concluindo, a terapia fotodinâmica mostra-se bastante promissora quando combinada com outras terapias rejuvenescedoras, demonstrando efeitos sinérgicos bastante positivos. Apesar de muitos estudos realizados, existe ainda uma falta de uniformidade ao nível da metodologia destes, pelo que há necessidade de melhorar e estipular regras para que assim se possam obter resultados verdadeiramente comparáveis (Karrer, *et alii*, 2013b, Touma e Szeimies, 2006).

iii. Novas metodologias - Rádiofrequência TriPollar™ e 3DEEP®

Os dispositivos de Rádio Frequência são sistemas não ablativos, sem recurso a *laser* usando apenas um conjunto de três elétrodos incidentes na área de tratamento. Estas tecnologias mostram alguma capacidade de aumento da firmeza cutânea, contudo a maioria dos resultados são insatisfatórios.

Dois desses novos dispositivos que recorrem à Rádiofrequência, designadamente, 3DEEP® e TriPollar™, tecnologias ditas “de ponta” e prometem penetrar até zonas mais profundas da pele, sem dor ou incómodo a fim de serem usadas a nível corporal. Foram estudados, com o objetivo de concluir se tais tecnologias cumpriam com os resultados prometidos pelo fabricante, concluindo-se, relativamente à tecnologia 3DEEP®, uma relativa diminuição de rugas, flacidez, estrias e celulite (Elman, *et alii*, 2010). No que respeita à tecnologia TriPollar™ a avaliação *ex vivo* da redução de gordura e efeito anti-envelhecimento concluiu que há uma diminuição relativamente a gordura localizada, acompanhada de uma melhoria do colagénio dérmico conduzindo igualmente a uma aumento da firmeza cutânea (Boisnic e Branchet, 2010).

Capítulo IV – Formas de veiculação de ingredientes cosméticos

4.1. Formas Farmacêuticas clássicas

i. Emulsões – Cremes

As emulsões são o veículo mais comum ao nível dermatológico e cosmético. Segundo a definição: “emulsão é um sistema heterogéneo constituído por duas fases, imiscíveis entre si”, em que uma das fases se encontra dispersa ou descontínua noutra dispersante ou continua (Prista, *et alii*, 2008). Existem vários tipos de emulsões, classificadas consoante o tipo de fase dispersante ou contínua, assim têm-se emulsões água/óleo (A/O) quando a fase dispersante é oleosa e óleo/água (O/A) quando a fase dispersante é aquosa. Existem ainda as emulsões de silicone/água, microemulsões, nanoemulsões e emulsões múltiplas sendo algumas desenvolvidas no ponto relacionado com os novos veículos.

Uma vez que na emulsão existem duas fases imiscíveis entre si, só seria possível mantê-las separadas graças ao uso de agentes emulsivos ou tensioativos. Consoante a natureza destes compostos podemos ter uma emulsão anfotérica, aniónica, catiónica entre outras (Epstein, 2009).

Os cremes são as emulsões mais comumente usadas, sendo sistemas heterogéneos semissólidos.

ii. Soluções

As soluções são veículos fundamentais ao nível dos produtos farmacêuticos. São sistemas homogéneos constituídos por uma fase líquida (aquosa ou oleosa) na qual há a solubilização total de um ou mais compostos, podendo ser soluções aquosas ou oleosas. Existem vários exemplos de soluções às quais recorreremos diariamente desde soluções nasais e óticas, elixires bucais e águas aromáticas (água de rosas, por exemplo) (Tasic-Kostov, *et alii*, 2010). Na prática, estas soluções possuem pouca funcionalidade, sendo que em cosméticos são encontradas em tónicos ou soluções desmaquilhantes.

iii. Soluções micelares e dispersões coloidais

No que se refere a sistemas, tal como referido anteriormente, podemos ter, sistemas heterogêneos, as emulsões e sistemas homogêneos, onde encontramos as soluções. Contudo, apesar de aparentemente homogêneos existem misturas, em que as partículas não se encontram dissolvidas no meio envolvente, não se tratando portanto de soluções mas sim de suspensões.

As suspensões são sistemas que apesar de aparentemente se apresentarem homogêneos, resultam da suspensão de partículas insolúveis no meio envolvente, que devido ao seu tamanho reduzido (> 1000 nm), permanecem suspensas sem que a gravidade exerça sobre estas a tendência de sedimentarem (durante algum tempo), contudo existem ainda, suspensões, nas quais as partículas suspensas por possuírem um tamanho tão ínfimo (1 a 1000 nm) permanecem uniformemente dispersas no meio, a estas denominamos de coloides ou dispersões coloidais (Prista, L. *et alii*, 2008).

Estes sistemas são hoje amplamente usados na cosmética seja sob a forma de espumas, champôs, aerossóis, etc.

Relativamente, a soluções micelares são soluções constituídas por micelas. As micelas são estruturas anfifílicas caracterizadas pela coexistência de uma porção hidrofóbica e outra hidrofílica. Assim, uma solução micelar é uma dispersão de moléculas de detergente num solvente aquoso, as micelas podem ser normais as que se encontram dispersas num solvente polar, e micelas inversas as que se encontram dispersas num solvente apolar, sendo estas últimas menos usadas (Guveli. D., 1984)., resumidamente, trata-se de uma dispersão de tensioativos (ou micelas) São amplamente aplicadas a produtos de limpeza tópica.

4.2. Formas Farmacêuticas recentemente desenvolvidas

Dada a enorme complexidade da permeação cutânea, uma das maiores preocupações da atualidade não se prende somente com a descoberta de novas moléculas anti-envelhecimento, mas prioritariamente com o aproveitamento das já existentes, garantindo a veiculação adequada.

Com base na Nanotecnologia, existem hoje novas formas farmacêuticas passíveis de serem aplicadas ao nível cosmético para que assim se consiga vencer a barreira cutânea. Algumas dessas formas são agora desenvolvidas.

i. Lipossomas

“Os lipossomas são vesículas esféricas constituídas por uma ou mais bicamadas de lipídicas separadas por compartimentos aquosos internos” (Matos e Moutinho, 2011), sendo desta forma constituídos por moléculas anfifílicas, como por exemplo, a lecitina, contendo uma porção hidrofóbica e outra hidrofílica, podendo transportar grandes quantidades de fármacos tanto lipofílicos como hidrofílicos.

Estes compostos têm vindo a ser amplamente estudados como possíveis agentes de vectorização de fármaco através da pele, apresentando alguns benefícios como a estabilização de fármacos, diminuição da absorção sistémica (Schafer-Korting, *et alii*, 2007), capacidade de aumentar a permeabilidade de uma molécula a nível cutâneo devido à sua capacidade de aumentar a fluidez dos lípidos que constituem do estrato córneo, para além de que conjugado com outras moléculas auxiliaadoras de permeação estes podem garantir a quantidade de fármaco suficiente no local alvo. Porém, apresentam ainda problemas de estabilidade e toxicidade (Pierre e Santos Miranda Costa, 2011).

ii. Micro e Nanoemulsões

As micro e nanoemulsões são, sucintamente, emulsões em que as gotículas da fase dispersa ou descontínua são reduzidas a tamanhos micro ou nanométricos (respetivamente), assim, a diferença entre as macro, micro e nanoemulsões “reside (...) no tamanho das partículas e na estabilidade física do sistema disperso” (Simões, *et alii*, 2011).

Relativamente às microemulsões estas são dispersões estáveis com tamanhos de gotículas de tamanho inferior a 0,15 μm (Simões, *et alii*, 2011), constituídas pela fase oleosa, aquosa e um tensoativo (ou surfactante). São sistemas preparados espontaneamente SEDDS (“*Self-Emulsionated Drug Delivery Systems*”). A sua aplicação em cosmética e dermatologia tem vindo a ser desenvolvida, mostrando-se como sistemas que auxiliam a uma melhor permeação e prolongam a absorção de fármacos quando comparados com outros sistemas, melhoram a aparência da preparação, possuem um grande poder de solubilização, entre outras vantagens (Boonme, 2007, Simões, *et alii*, 2011).

As nanoemulsões são “uma classe de sistemas coloidais líquido-líquido, transparentes ou translúcidas, com gotículas uniformes e de dimensões muito reduzidas, entre 20 e 200 nm” (Simões, *et alii*, 2011), constituídas igualmente por uma fase aquosa, oleosa e tensoativos, são preparadas por métodos mecânicos ou químicos como a TIP ou Temperatura de Inversão da Fase ou Homogeneização a Alta Pressão (Jansen, 2009). A sua aplicação em dermocosmética tem vindo a ser estudada em protetores solares e outras preparações devido às boas características que poderão conferir às preparações (fluidez, frescura, hidratação) e por possuírem uma maior área superficial que as macroemulsões, promovem igualmente a melhoria da permeabilidade de substâncias lipofílicas (como, vitaminas e outros compostos anti-envelhecimento) (Gesztési, *et alii*, 2006). Foi demonstrado num estudo onde se recorreu às nanoemulsões para implementação do ácido gama-aminobutírico (um relaxante muscular, redutor de rugas) que houve um aumento significativo na capacidade de penetração deste composto na pele, havendo igualmente, um aumento da concentração do mesmo (Simões, *et alii*, 2011, Jansen, 2009).

Para finalizar, as emulsões múltiplas são emulsões onde existem três fases, basicamente, água/óleo/água (A/O/A) e óleo/água/óleo (O/A/O), existindo uma maior aplicabilidade nas primeiras (Khan, *et alii*, 2006). Devido às inúmeras aplicações recentemente descobertas, muitas estão protegidas por patentes, sendo a maioria da área da Cosmetologia. Estas garantem uma suavidade das preparações ao toque após aplicação, para além de promoverem uma libertação controlada pelo reservatório interno (fase mais interna, principalmente aquosa), podendo ainda proteger moléculas

facilmente oxidáveis e alteradas, tais como as Vitaminas C e E, vistas anteriormente como compostos antioxidantes e anti-envelhecimento (Bhushan, *et alii*, 2008).

iii. Micro e Nanopartículas

As micro e nanopartículas são sistemas sólidos constituídos, na generalidade por polímeros (naturais, sintéticos ou semi-sintéticos) capazes de se organizarem em vesículas, funcionando assim como possíveis veículos de fármacos.

No que se refere à sua estrutura, o termo micro e nanopartícula abrange as micro e nanoesferas e micro e nanocápsulas. Relativamente às micro e nanoesferas, estas referem-se a vesículas cujo fármaco se encontra confinado ao núcleo (que poderá estar no estado líquido ou sólido), rodeado pelo invólucro. As micro e nanocápsulas são vesículas cujo fármaco se encontra homogeneamente distribuído em toda a matriz (Reis, 2011). A sua aplicabilidade é imensamente vasta, existindo aplicações ao nível ocular, intramuscular, oral e dérmico. Ao nível dérmico existem já vários sistemas poliméricos que encapsulam vários fármacos, nomeadamente, micropartículas de albumina encapsulando Vitamina A (Torrado, *et alii*, 1992) onde se verifica um aumento de 80% da concentração da Vitamina A quando comparado com o não encapsulado, micropartículas de poli- ϵ -caprolactona revestidas com colagénio encapsulando retinol, onde se verifica um aumento de 2 vezes mais fármaco do que o não encapsulado (Swatschek, *et alii*, 2002) e micropartículas de colagénio encapsulando trans-retinol, onde se verificou um aumento de absorção (Rossler, *et alii*, 1994, Reis, 2011). Um estudo realizado com partículas nanométricas de “fulereno de carbono” aplicadas em cosméticos demonstrou alguma eficácia antioxidante podendo desta forma ser usadas no envelhecimento cutâneo (Jansen, 2009, Bianco, 2004).

iv. *Ciclodextrinas*

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, tendo vindo a ser usados para otimizar como sistemas veiculação a nível dérmico para administração local e sistémica, estes são capazes de aumentar a solubilidade de fármacos lipofílicos e a sua biodisponibilidade (Uekama, *et alii*, 1992, Matsuda e Arima, 1999, Jansen, 2009).

Um estudo geral realizado em 2007 demonstrou que o uso destes sistemas permite aumentar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de vários fármacos, apresentando inúmeras vantagens como uma menor toxicidade renal, menor variabilidade de respostas (Defaye, *et alii*, 2007). Outros estudo têm vindo a ser realizados, apresentando-se como sistemas favoráveis à veiculação de compostos (anti-tuberculosos (Sanzhakov, *et alii*, 2013) ou como sistemas que podem permitir a descontaminação do organismo (estudo feito em ratos) (Cabal, *et alii*, 2004).

Contudo, não existem ainda muitos estudos, sendo a área dermatológica ainda uma área pouco explorada.

Existem outras formas farmacêuticas passíveis de serem aplicadas a nível cosméticos, contudo, não é viável desenvolvê-las nesta revisão bibliográfica.

Capítulo V- Conclusão

A dissertação apresentada pretendeu mostrar uma área que ganha cada vez mais importância – o envelhecimento cutâneo. Dadas as condições que se reconhecem, no que respeita ao envelhecimento da população a nível mundial, torna-se cada vez mais importante apostar em moléculas, mecanismos e formas farmacêuticas que visem colaborar na melhoria das condições de envelhecimento da pele.

Existe um enorme interesse ao nível do desenvolvimento de sistemas e moléculas ativas, contudo, a comprovação científica de eficácia nem sempre é conseguida. É ainda uma área de muita especulação e falta de comprovação científica, havendo uma enorme influência do *marketing* empresarial no que respeita a este assunto.

Verifica-se igualmente, que existem várias áreas a serem estudadas, nomeadamente, no que toca a novas estratégias de veiculação e descoberta de novas moléculas, principalmente, moléculas de origem natural, fitoterápicas. Porém, estes estudos são alvo de enormes dificuldades que se prendem com a uniformização de metodologias, falta de confirmação de eficácia a nível de ensaios pré-clínicos que conduzem a uma escassez de comprovação clínica.

Contudo, acredita-se ser uma área que, aliada ao desenvolvimento tecnológico, usufruirá de evoluções num futuro próximo, havendo já muitos produtos e metodologias realmente eficazes.

Conclui-se, assim, com esta dissertação que é necessário apostar cada vez mais nesta área, é necessário desenvolver mais e melhor. É um tema em expansão, dada a situação populacional atual.

Capítulo VI - Bibliografia

- Akasaki, S., *et alii* (1988). The role of intercellular lipids in the water-holding properties of the stratum corneum--recovery effect on experimentally-induced dry skin. *Nihon Hifuka Gakkai Zasshi*. 98, pp. 41-51.
- Alibardi, L., (2014). Histochemical, Biochemical and Cell Biological aspects of tail regeneration in lizard, an amniote model for studies on tissue regeneration. *Prog Histochem Cytochem*. 48, pp. 143-244.
- Allen, J., (2001). Ultraviolet Radiation: How it affects life on Earth? *Earth Observatory - Nasa*.
- Allsopp, R. C., *et alii* (1992). Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*. 89, pp. 10114-10118.
- Anderson, R. K. e Kenney, W. L., (1987). Effect of age on heat-activated sweat gland density and flow during exercise in dry heat. *Journal of Applied Physiology (1985)*. 63, pp. 1089-1094.
- Arosa, F. A., Cardoso, E. M. e Pacheco, F. C., (2012). *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa.
- Ashcroft, G. S. e Ashworth, J. J., (2003). Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol*. 4, pp. 737-743.
- Babilas, P., *et alii* (2006). In vitro and in vivo comparison of two different light sources for topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol*. 154, pp. 712-718.
- Babilas, P., *et alii* (2010). Intense pulsed light (IPL): a review. *Lasers in Surgery and Medicine*. 42, pp. 93-104.
- Barbosa, N. S. e Kalaaji, A. N., (2014). CAM use in dermatology. Is there a potential role for honey, green tea, and vitamin C? *Complement Therapies in Clinical Practice*. 20, pp. 11-15.
- Barel, A., *et alii* (2005). Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Arch Dermatol Res*. 297, pp. 147-153.
- Barel, A., Paye, M. e Maibach, H., (2009). *Handbook of cosmetic science and technology*. New York, USA.
- Baumgartner, M. R., (2013). Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B1 and E. *Handb Clin Neurol*. 113, pp. 1799-1810.
- Bennett, M. F., *et alii* (2008). Skin immune systems and inflammation: protector of the skin or promoter of aging? *The Journal of Investigative Dermatology*. 13, pp. 15-19.
- Bensaleh, H., *et alii* (2006). Skin and menopause. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*. 67, pp. 575-580.
- Berbos, Z. J. e Lipham, W. J., (2010). Update on botulinum toxin and dermal fillers. *Current Opinion in Ophthalmology*. 21, pp. 387-395.

- Bernstein, E. F., *et alii* (1997). Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin. *Dermatologic Surgery*. 23, pp. 689-694.
- Beylot, C., (2008). Skin aging: clinicopathological features and mechanisms. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*. 135, pp. 157-161.
- Bhushan, P. S., *et alii* (2008). Multiple Emulsions: Applications in Cosmetics. *Cosmetics and Toiletries*.
- Bianco, A., (2004). Carbon nanotubes for the delivery of therapeutic molecules. *Expert Opin Drug Deliv*. 1, pp. 57-65.
- Binder, W. J., Dhir, K. e Joseph, J., (2013). The role of fillers in facial implant surgery. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 21, pp. 201-211.
- Bissett, D. L., (2009). Common cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*. 27, pp. 435-445.
- Bjorksten, J., (1968). The cross-linkage theory of aging. *Journal of the American Geriatrics Society* 16, pp. 408-427.
- Blanes-Mira, C., *et alii* (2002). A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. *International Journal of Cosmetic Science*. 24, pp. 303-310.
- Bogdan Allemann, I. e Baumann, L., (2008). Hyaluronic acid gel (Juvederm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Journal of Clinical Interventions in Aging*. 3, pp. 629-634.
- Boisnic, S. e Branchet, M. C., (2010). Ex vivo human skin evaluation of localized fat reduction and anti-aging effect by TriPollar radio frequency treatments. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 12, pp. 25-31.
- Boonme, P., (2007). Applications of microemulsions in cosmetics. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 6, pp. 223-228.
- Bowles, J. T., (1998). The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Medical Hypotheses*. 51, pp. 179-221.
- Brassart, B., *et alii* (2001). Conformational dependence of collagenase (matrix metalloproteinase-1) up-regulation by elastin peptides in cultured fibroblasts. *Journal of Biology Chemistry*. 276, pp. 5222-5227.
- Brauer, J. A., Patel, U. e Hale, E. K., (2013). Laser skin resurfacing, chemical peels, and other cutaneous treatments of the brow and upper lid. *Clinics in Plastic Surgery*. 40, pp. 91-99.
- Brunekreef, B. e Holgate, S. T., (2002). Air pollution and health. *Lancet*. 360, pp. 1233-1242.
- Brys, K., Vanfleteren, J. e Braeckman, B., (2007). Testin the rate-of-living/oxidative damage theory of aging in the nematode model *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Gerontology*. 42, pp. 845-851.
- Buono, M. J., Mckenzie, B. K. e Kasch, F. W., (1991). Effects of ageing and physical training on the peripheral sweat production of the human eccrine sweat gland. *Age Ageing*. 20, pp. 439-441.
- Burke, K., (2011). Photoprotection of the Skin with Vitamins C and E: Antioxidants and Synergies. In: Papa, A. (ed.) *Nutrition and Skin*. pp. 43-58.

- Cabal, J., *et alii* (2004). Cyclodextrines as functional agents for decontamination of the skin contaminated by nerve agents. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 47, pp. 115-118.
- Cancela, D. M. G. 2007. O Processo do Envelhecimento. 16-05-2008 ed.
- Carlisle, E. M., (1982). The nutritional essentiality of silicon. *Nutrition Reviews*. 40, pp. 193-198.
- Chantalat, J., *et alii* (2012). Application of a topical biomimetic electrical signaling technology to photo-aging: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a galvanic zinc-copper complex. *Journal of Drugs in Dermatology*. pp. 30-37.
- Chi, Y. S., *et alii* (2002). Effects of the chestnut inner shell extract on the expression of adhesion molecules, fibronectin and vitronectin, of skin fibroblasts in culture. *Archives of Pharmacal Research*. 25, pp. 469-474.
- Chung, J. H. e Eun, H. C., (2007). Angiogenesis in skin aging and photoaging. *Journal of Dermatology*. 34, pp. 593-600.
- Ciocon, D. H., Doshi, D. e Goldberg, D. J., (2011). Non-ablative lasers. *Current Problems in Dermatology*. 42, pp. 48-55.
- Civatte, J. 2000. Film Hydrolipidique. *Dictionnaire de Dermatologie*. França.
- Clarys, P. e Barel, A. O., (2006). New Trends in Antiaging Cosmetic Ingredients and Treatments: An Overview. In: Barel, A. O., *et alii* (eds.) *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. 3^a ed., pp. 296.
- Crastes De Paulet, A., (1990). Free radicals and aging. *Annales de Biologie Clinique*. 48, pp. 323-330.
- Czogala, J., *et alii* (2008). Effect of tobacco smoking on skin and mucosa appearance, ageing and pathological conditions. *Przegl Lek*. 65, pp. 732-736.
- Dainichi, T., *et alii* (2003a). Paradoxical effect of trichloroacetic acid (TCA) on ultraviolet B-induced skin tumor formation. *Journal of Dermatology Science*. 31, pp. 229-231.
- Dainichi, T., *et alii* (2003b). Chemical peeling with salicylic acid in polyethylene glycol vehicle suppresses skin tumour development in hairless mice. *British Journal of Dermatology*. 148, pp. 906-912.
- Datta, H. S., *et alii* (2011). Theories and management of aging: modern and ayurveda perspectives. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011, pp. 527-528.
- Davidovic, M., *et alii* (2010). Old age as a privilege of the “selfish ones” *Aging and Disease*. 1, pp. 139-146.
- Defaye, J., Garcia Fernandez, J. M. e Ortiz Mellet, C., (2007). Pharmaceutical use of cyclodextrines: perspectives for drug targeting and control of membrane interactions. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 65, pp. 33-49.
- Dinardo, J. C., Grove, G. L. e Moy, L. S., (1996). Clinical and histological effects of glycolic acid at different concentrations and pH levels. *Dermatologic Surgery*. 22, pp. 421-424.
- Dodds, A., Chia, A. e Shumack, S., (2014). Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatology and Therapy (Heidelb)*. 4, pp. 11-31.

- Doherty, S. D., *et alii* (2009). A Paradigm for Facial Skin Rejuvenation. *Facial Plastic Surgery*. 25, pp. 245-251.
- Dunn, J. H. e Koo, J., (2013). Psychological Stress and skin aging: A review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatology Online Journal*. 19, pp. 155-161.
- Eberlein-Konig, B., Placzek, M. e Przybilla, B., (1998). Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alpha-tocopherol (vitamin E). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 38, pp. 45-48.
- Elewa, R. e Zouboulis Ch, C., (2011). *Vitamin A and Skin*.
- Elias, P. M. e Ghadially, R., (2002). The aged epidermal permeability barrier: basis for functional abnormalities. *Clinics in Geriatric Medicine*. 18, pp. 103-120.
- Elman, M., *et alii* (2010). Non-invasive therapy of wrinkles and lax skin using a novel multisource phase-controlled radio frequency system. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 12, pp. 81-86.
- Elson, M. L., (1995). Soft tissue augmentation. A review. *Dermatology Surgery*. 21, pp. 491-502.
- Emsen, I. M., (2008). A different and cheap method: sandpaper (manual dermasanding) in treatment of periorbital wrinkles. *Journal of Craniofacial Surgery*. 19, pp. 812-816.
- Epstein, H., (2009). Cosmeceutical vehicles. *Clinics in Dermatology*. 27, pp. 453-460.
- Fabi, S. G. e Goldman, M. P., (2012). Hand rejuvenation: a review and our experience. *Dermatologic Surgery*. 38, pp. 1112-1127.
- Fedok, F. G., Garritano, F. e Portela, A., (2013). Cutaneous lasers. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 21, pp. 95-110.
- Feng, Y., Zhao, J. e Gold, M. H., (2008). Skin rejuvenation in Asian skin: the analysis of clinical effects and basic mechanisms of intense pulsed light. *Journal of Drugs in Dermatol*. 7, pp. 273-279.
- Fisher, G. J., *et alii* (1998). Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo. *The Journal of Clinical Investigation*. 101, pp. 1432-1440.
- Flynn, T. C., (2010). Botulinum toxin: examining duration of effect in facial aesthetic applications. *American Journal of Clinical Dermatology*. 11, pp. 183-199.
- Fowler, J., (2012). Understanding the Role of Natural Moisturizing Factor in Skin Hydration. *Practical Dermatology Journal*.
- Fritsch, M., Orfanos, C. E. e Zouboulis, C. C., (2001). Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *Journal of Investigation in Dermatology*. 116, pp. 793-800.
- Funt, D. e Pavicic, T., (2013). Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clinical Cosmetic and Investigative Dermatology*. 6, pp. 295-316.
- Gao, X. H., *et alii* (2008). Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*. 26, pp. 367-374.

- Gensler, H. L. e Magdaleno, M., (1991). Topical vitamin E inhibition of immunosuppression and tumorigenesis induced by ultraviolet irradiation. *Nutrition and Cancer*. 15, pp. 97-106.
- Gesztesi, J. L., *et alii* 2006. An oil-in-water nanoemulsion, a cosmetic composition and a cosmetic product comprising it, a process for preparing said nanoemulsion. Google Patents.
- Giacomoni, P. U. e Rein, G., (2004). A mechanistic model for the aging of human skin. *Micron*. 35, pp. 179-184.
- Gilchrest, B. A., (2006). *Skin Aging*. Heidelberg, Springer-Verlag.
- Gilchrest, B. A. e Bohr, V. A., (1997). Aging processes, DNA damage, and repair. *FASEB Journal*. 11, pp. 322-330.
- Gkogkolou, P. e Bohm, M., (2012). Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermato-endocrinology*. 4, pp. 259-270.
- Gold, M. H., (2002). The evolving role of aminolevulinic acid hydrochloride with photodynamic therapy in photoaging. *Cutis*. 69, pp. 8-13.
- Goldsmith, L. A., (1996). Skin effects of air pollution. *Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head Neck Surgery*. 114, pp. 217-219.
- Grether-Beck, S., *et alii* (2008). [Topical application of vitamins, phytosterols and ceramides. Protection against increased expression of interstitial collagenase and reduced collagen-I expression after single exposure to UVA irradiation]. *Hautarzt*. 59, pp. 557-562.
- Grossman, R., (2005). The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *American Journal of Clinical Dermatology*. 6, pp. 39-47.
- Gutman, R. L., *et alii* (1987). Free radical scavenging systems and the effect of peroxide damage in aged human skin fibroblasts. *Experimental Gerontology*. 22, pp. 373-378.
- Guvelli, D. (1984). Solubilization in Surfactant Aggregates. *Journal of Colloid and Interface Science*. 101. pp. 344.
- Harris, M. I., (2009). *Pele - Estrutura, Propriedades e Envelhecimento*.
- Harris, M. I. N. C., (2003). *Pele: Estrutura, Propriedades e Envelhecimento*.
- Heemst, D., (2010). Insulin, IGF-1 and longevity. *Aging and Disease*. 1, pp. 147-157.
- Helfrich, Y. R., Sachs, D. L. e Voorhees, J. J., (2008). Overview of skin aging and photoaging. *Dermatology Nursing*. 20, pp. 177-183.
- Hoffmann, R., (2002). Hormonal interaction and hair growth. *Annales of Dermatology et Venereology*. 129, pp. 787-792.
- Holick, M. F., *et alii* (1996). Clinical uses for calciotropic hormones 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone-related peptide in dermatology: a new perspective. *Journal of Investigation in Dermatology*. 1, pp. 1-9.
- Holt, I. J. e Reyes, A., (2012). Human mitochondrial DNA replication. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 4.
- Hulbert, A. J., *et alii* (2007). Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span animals. *Physiological Reviews*. 87, pp. 1175-1213.

- Industries, K.-L. M. A. f. a., (2014). *Laser Principles* [Em linha]. Disponível em: <http://www.marking-central.com/tech/index.php> [Consultado a: 26/02/2014 Access].
- Inoue, Y., (1996). Longitudinal effects of age on heat-activated sweat gland density and output in healthy active older men. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*. 74, pp. 72-77.
- Jansen, J., (2009). Encapsulation to Deliver Topical Actives. In: Barel, A., *et alii* (eds.) *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. pp. 787-796.
- Jenkins, G., (2002). Molecular mechanisms of skin ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. 123, pp. 801-810.
- Kamoun, A., *et alii* (1995). Growth stimulation of human skin fibroblasts by elastin-derived peptides. *Cell Communication and Adhesion*. 3, pp. 273-281.
- Kane, M., *et alii* (2010). Expanding the use of neurotoxins in facial aesthetics: a consensus panel's assessment and recommendations. *Journal of Drugs in Dermatology*. 9, pp. 7-22
- 23-25.
- Karrer, S., *et alii* (2013a). Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *Journal of the German Society of Dermatology*. 11, pp. 137-148.
- Karrer, S., *et alii* (2013b). Photodynamic therapy for skin rejuvenation: review and summary of the literature--results of a consensus conference of an expert group for aesthetic photodynamic therapy. *Journal of the German Society of Dermatology*. 11, pp. 137-148.
- Kaufmann, R. e Beier, C., (2006). Lasers. *Skin Aging*. pp. 187-194.
- Kern, D. G., *et alii* (2010). Controlling reactive oxygen species in skin at their source to reduce skin aging. *Rejuvenation Research*. 13, pp. 165-167.
- Kerscher, M., Yutskovskaya, Y. e Flynn, T. C., (2013). IncobotulinumtoxinA in esthetics. *Journal of Drugs in Dermatology*. 12, pp. 111-120.
- Khan, A. Y., *et alii* (2006). Multiple emulsions: an overview. *Current Drug Delivery*. 3, pp. 429-443.
- Kim, S. W., *et alii* (2005). Induction of extracellular matrix synthesis in normal human fibroblasts by anthraquinone isolated from *Morinda citrifolia* (Noni) fruit. *Journal of Medical Food*. 8, pp. 552-555.
- Kligman, D. e Kligman, A. M., (1998). Salicylic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatologic Surgery*. 24, pp. 325-328.
- Kligman, L. H., (1982). Intensification of ultraviolet-induced dermal damage by infrared radiation. *Archives of Dermatology Research*. 272, pp. 229-238.
- Kobayashi, S., Takehana, M. e Tohyama, C., (1996). Glutathione isopropyl ester reduces UVB-induced skin damage in hairless mice. *Photochemistry and Photobiology*. 63, pp. 106-110.

- Kohl, E. A., Babilas, P. e Landthaler, M., (2010). Skin rejuvenation with intense pulsed light. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 18, pp. 181-184.
- Kontis, T. C., (2013). Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plastic Surgery*. 15, pp. 58-64.
- Kounen, F. e Gaide, O., (2014). New light on skin photodynamic therapy. *Revue Médicale Suisse*. 10, pp. 754, 756-759.
- Kunlin, J., (2010). Modern Biological Theories of Aging *Aging and Disease*. 1, pp. 72-74.
- Lahmann, C., *et alii* (2001). Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet*. 357, pp. 935-936.
- Lee, J. H., Roh, M. R. e Lee, K. H., (2006). Effects of infrared radiation on skin photo-aging and pigmentation. *Yonsei Medical Journal*. 47, pp. 485-490.
- Levy, S. B., (2009). UV Filters. In: Barel, A., *et alii* (eds.) *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. New York, pp. 311-321.
- Leyden, J., Stephens, T. e Finkey, M., (2002). P68 skin care benefits of copper peptide containing facial cream. *American Academy of Dermatology, 60th Annual Meeting*.
- Li, C. e Jin, J., (2010). DNA replication licensing control and rereplication prevention. *Protein Cell*. 1, pp. 227-236.
- Lin, J. Y., *et alii* (2003). UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 48, pp. 866-874.
- Lorencini, M., *et alii* (2014). Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Research Review*. 15, pp. 100-115.
- Luebberding, S. e Alexiades-Armenakas, M., (2012). Safety of dermal fillers. *Journal of Drugs in Dermatology*. 11, pp. 1053-1058.
- Lupo, M. P., (2005). Cosmeceutical peptides. *Journal of Dermatology Surgery*. 31, pp. 832-836; discussion 836.
- Maclaughlin, J. e Holick, M. F., (1985). Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *The Journal of Clinical Investigation*. 76, pp. 1536-1538.
- Maddin, S., *et alii* (2000). Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of American Academy in Dermatology*. 42, pp. 56-63.
- Mahoney, M. G., *et alii* (2009). Extracellular matrix in cutaneous ageing: the effects of 0.1% copper-zinc malonate-containing cream on elastin biosynthesis. *Experimental Dermatology*. 18, pp. 205-211.
- Makrantonaki, E., Bekou, V. e Zouboulis, C. C., (2012). Genetics and skin aging. *Dermato-Endocrinology*. 4, pp. 280-284.
- Makrantonaki, E., *et alii* (2010). Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Experimental Gerontology*. 45, pp. 801-813.

- Maquart, F. X., *et alii* (1988). Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu²⁺. *FEBS Lett.* 238, pp. 343-346.
- Matos, C. e Moutinho, C., (2011). Lipossomas. In: Pessoa, E. U. F. (ed.) *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Portugal, pp. 237-264.
- Matsuda, H. e Arima, H., (1999). Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery. *Advanced Drug of Delivery Reviews.* 36, pp. 81-99.
- Maurer, L. M., Tomasini-Johansson, B. R. e Mosher, D. F., (2010). Emerging roles of fibronectin in thrombosis. *Thrombosis Research.* 125, pp. 287-291.
- Mock, D. M., (1991). Skin manifestations of biotin deficiency. *Seminars in Dermatology.* 10, pp. 296-302.
- Morita, A., *et alii* (2009). Molecular basis of tobacco smoke-induced premature skin aging. *Journal of Investigation Dermatology.* 14, pp. 53-55.
- Morton, C. A., *et alii* (2002). Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *British Journal of Dermatology.* 146, pp. 552-567.
- Mosiewicz, A., *et alii* (2010). Langerhans cell histiocytosis of the parietal bone with epidural and extracranial expansion - case report and a review of the literature. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 44, pp. 196-203.
- Mota, M., *et alii* (2004). Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto.* 4, pp. 81-110.
- Murad, S., *et alii* (1981). Regulation of collagen synthesis by ascorbic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences in United States of America.* 78, pp. 2879-2882.
- Naylor, E. C., Watson, R. E. e Sherratt, M. J., (2011). Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas.* 69, pp. 249-256.
- Neto, M. F., (2013). *Os Tipos de Pele - a Classificação de Fitzpatrick* [Em linha]. Disponível em: http://www.naturale.med.br/depilacao_definitiva_tipos_pele.htm [Consultado a: 09/02/2014 Access].
- Nkengne, A. e Bertin, C., (2012). Aging and facial changes - documenting clinical signs. Clinical changes of the aging face. *Skinmed.* 10, pp. 284-289.
- Ocampo Chaparro, J. M., (2013). Vitamin B12 deficit and development of geriatric syndromes. *Colombia Medica (Cali).* 44, pp. 42-45.
- Oresajo, C., *et alii* (2012). Antioxidants and the skin: understanding formulation and efficacy. *Dermatological Therapy.* 25, pp. 252-259.
- Pickart, L. e Thaler, M. M., (1980). Growth-modulating tripeptide (glycylhistidyllysine): association with copper and iron in plasma, and stimulation of adhesiveness and growth of hepatoma cells in culture by tripeptide-metal ion complexes. *Journal of Cell Physiology.* 102, pp. 129-139.
- Pierard, G. E., (1989). What do you mean by dry skin? *Dermatologica.* 179, pp. 1-2.

- Pierre, M. e Santos Miranda Costa, I., (2011). Liposomal systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications. *Archives of Dermatology Research*. 303, pp. 607-621.
- Piraccini, B. M. e Alessandrini, A., (2014). Androgenetic alopecia. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 149, pp. 15-24.
- Ponec, M., *et alii* (1997). The formation of competent barrier lipids in reconstructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *Journal of Investigation in Dermatology*. 109, pp. 348-355.
- Prista, L., *et alii* (2008). Emulsões. In: Gulbenkian, F. C. (ed.) *Tecnologia Farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 597.
- Puglia, C. e Bonina, F., (2008). In vivo spectrophotometric evaluation of skin barrier recovery after topical application of soybean phytosterols. *Journal of Cosmetic Science*. 59, pp. 217-224.
- Puizina-Ivic, N., (2008). Skin aging. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Panonica et Adriatica*. 17, pp. 47-54.
- Quan, T., *et alii* (2009). Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging. *Journal of Investigative Dermatology* 14, pp. 20-24.
- Reichrath, J., (2007). Vitamin D and the skin: an ancient friend, revisited. *Experimental Dermatology*. 16, pp. 618-625.
- Reichrath, J., *et alii* (2007). Vitamins as hormones. *Hormone and Metabolic Research*. 39, pp. 71-84.
- Reis, C. P., (2011). Micro e Nanopartículas Biomacromoleculares. In: Pessoa, E. U. F. (ed.) *Novas Formas Farmacêuticas de Administração de Fármacos*. Porto, Portugal, pp. 199-236.
- Robert, L., Robert, A. M. e Renard, G., (2010). Biological effects of hyaluronan in connective tissues, eye, skin, venous wall. Role in aging. *Pathologie-Biologie (Paris)*. 58, pp. 187-198.
- Roberts, W. E., (2009). Skin type classification systems old and new. *Dermatologic Clinics*. 27, pp. 529-533, viii.
- Rona, C., Vailati, F. e Berardesca, E., (2004). The cosmetic treatment of wrinkles. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 3, pp. 26-34.
- Rose, A. E. e Day, D., (2013). Esthetic rejuvenation of the temple. *Clinics in Plastic Surgery*. 40, pp. 77-89.
- Rosler, B., Kreuter, J. e Ross, G., (1994). Effect of collagen microparticles on the stability of retinol and its absorption into hairless mouse skin in vitro. *Pharmazie*. 49, pp. 175-179.
- Ruiz-Rodriguez, R., *et alii* (2008). Photorejuvenation using topical 5-methyl aminolevulinate and red light. *Journal of Drugs in Dermatology*. 7, pp. 633-637.
- Ruiz-Rodriguez, R., Sanz-Sanchez, T. e Cordoba, S., (2002). Photodynamic photorejuvenation. *Dermatology Surgery*. 28, pp. 742-744.
- Salvioli, S., *et alii* (2013). Immune system, cell senescence, aging and longevity--inflamm-aging reappraised. *Current Pharmaceutical Design*. 19, pp. 1675-1679.

- Sanchez-Carpintero, I., Candelas, D. e Ruiz-Rodriguez, R., (2010). Dermal fillers: types, indications, and complications. *Actas Dermosifiliográficas*. 101, pp. 381-393.
- Sanclemente, G., *et alii* (2011). A prospective split-face double-blind randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy of methyl aminolevulinate + red-light in patients with facial photodamage. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 25, pp. 49-58.
- Sanzhakov, M. A., *et alii* (2013). Nanoparticles as drug delivery system for antituberculous drugs. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. pp. 37-44.
- Schafer-Korting, M., Mehnert, W. e Korting, H. C., (2007). Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Advanced Drug Delivery Review*. 59, pp. 427-443.
- Schürer, N., (2006). Botulinum Toxin, Fillers, Peels: The Scientific View. *Skin Aging*. pp.
- Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P., (2003). Tegumentary System. *In: Companies, M.-H. (ed.) Anatomy & Physiology*. pp. 150-172; 1104; 1105.
- Shapiro, S. S. e Saliou, C., (2001). Role of vitamins in skin care. *Nutrition*. 17, pp. 839-844.
- Silverthorn, D. U., (2010). *Fisiologia Humana*.
- Simões, S., Ribeiro, H. M. e Almeida, A. J., (2011). Micro e Nanoemulsões. *In: Pessoa, E. U. F. (ed.) Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos*. Porto, Portugal, pp. 271-291.
- Smith, K. C., (2008). Reversible vs. nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations. *Dermatology Online Journal*. 14, pp. 3.
- Smith, W. P., (1996). Epidermal and dermal effects of topical lactic acid. *Journal of American Academy of Dermatology*. 35, pp. 388-391.
- Spencer, J. M., (2005). Microdermabrasion. *American Journal of Clinical Dermatology*. 6, pp. 89-92.
- Spencer, J. M. e Kurtz, E. S., (2006). Approaches to document the efficacy and safety of microdermabrasion procedure. *Dermatologic Surgery*. 32, pp. 1353-1357.
- Staniszewska, M., Sluczanska-Glabowska, S. e Drukala, J., (2011). Stem cells and skin regeneration. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 49, pp. 375-380.
- Sternlicht, M. D. e Werb, Z., (2001). How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual Review of Cell Developmental Biology*. 17, pp. 463-516.
- Swatschek, D., *et alii* (2002). Microparticles derived from marine sponge collagen (SCMPs): preparation, characterization and suitability for dermal delivery of all-trans retinol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 54, pp. 125-133.
- Takahashi, T., *et alii* (1999). Procyanidin oligomers selectively and intensively promote proliferation of mouse hair epithelial cells in vitro and activate hair follicle growth in vivo. *Journal of Investigation in Dermatology*. 112, pp. 310-316.

- Tasic-Kostov, M., *et alii* (2010). Lactobionic acid in a natural alkylpolyglucoside-based vehicle: assessing safety and efficacy aspects in comparison to glycolic acid. *J Cosmetics in Dermatology*. 9, pp. 3-10.
- Thiele, J. J., *et alii* (1997). Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum. *Journal of Investigation in Dermatology*. 108, pp. 753-757.
- Tixier, J. M., *et alii* (1984). Evidence by in vivo and in vitro studies that binding of pycnogenols to elastin affects its rate of degradation by elastases. *Biochemical Pharmacology*. 33, pp. 3933-3939.
- Torrado, S., Torrado, J. J. e Cadórniga, R., (1992). Topical application of albumin microspheres containing vitamin A drug release and availability. *International Journal of Pharmetics*. 86, pp. 147-152.
- Touma, D. e Szeimies, R. M., (2006). Topical Photodynamic Therapy. *Skin Aging*. pp. 157-166.
- Touma, D. J. e Gilchrest, B. A., (2003). Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 22, pp. 124-130.
- Tsutsumi, M. e Denda, M., (2007). Paradoxical effects of beta-estradiol on epidermal permeability barrier homeostasis. *British Journal of Dermatology*. 157, pp. 776-779.
- Tzika, E.D., *et alii*. (2008). Partial purification and characterization of peroxidase from olives (*Olea europaea* cv. Koroneiki), *Institute of Biological Research and Biotechnology*, National Hellenic Research Foundation, Greece.
- Uekama, K., *et alii* (1992). Improved transdermal delivery of prostaglandin E1 through hairless mouse skin: combined use of carboxymethyl-ethyl-beta-cyclodextrin and penetration enhancers. *Journal of Pharmaceutical Pharmacology*. 44, pp. 119-121.
- Valacchi, G., *et alii* (2003). Induction of stress proteins and MMP-9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 305, pp. 741-746.
- Valiani, K. 2013. Navigating through anti-aging ingredients. *GCI Magazine*.
- Verdier-Sevrain, S., (2007). Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptor modulators. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*. 10, pp. 289-297.
- Vochelle, D., (2004). The use of poly-L-lactic acid in the management of soft-tissue augmentation: a five-year experience. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 23, pp. 223-226.
- Vranesic-Bender, D., (2010). The role of nutraceuticals in anti-aging medicine. *Acta Clinica Croatica*. 49, pp. 537-544.
- Weber, S. U., *et alii* (2009). Antioxidants. In: Barel, A. O., *et alii* (eds.) *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. pp. 301-310.
- Winkler, P., (2011). Minerals and the Skin. In: Papa, A. (ed.) *Nutrition and Skin*. pp. 91-109.

- Wojas-Pelc, A., Sulowicz, J. e Nastalek, M., (2008). [Ultraviolet radiation, tobacco smoke and estrogens pathways of influence on skin aging; capabilities of prevention]. *Przegl Lek.* 65, pp. 862-866.
- Yaar, M., (2006). Clinical and Histological Features of Intrinsic versus Extrinsic Skin Aging *Skin Aging*. pp. 10-21.
- Yaar, M., Eller, M. S. e Gilchrest, B. A., (2002). Fifty years of skin aging. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 7, pp. 51-58.
- Yaar, M. e Gilchrest, B. A. 2003. Aging of skin. *In: Yaar, M. (ed.) Skin Aging.*
- Zane, C., *et alii* (2007). Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinate as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers Surgery Medicine.* 39, pp. 203-209.
- Zhao, R., *et alii* (2009). Extracts from Glycine max (soybean) induce elastin synthesis and inhibit elastase activity. *Experimental Dermatology.* 18, pp. 883-886.
- Zouboulis, C. e Makrantonaki, E. 2006. The Role of Hormones in Intrinsic Aging. *In: Gilchrest, B. (ed.) Skin Aging.*
- Zouboulis, C. C. e Bornstein, S. R., (2013). Skin and hormones: news from dermato-endocrinology. *Deutsch Medizinische Wochenschrift.* 138, pp. 1561-1563.
- Zouboulis, C. C., *et alii* (2007). Sexual hormones in human skin. *Hormone and Metabolic Research.* 39, pp. 85-95.
- Zouboulis, C. C. e Makrantonaki, E., (2011). Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology.* 29, pp. 3-14.