



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FOTOENVELHECIMENTO CUTÂNEO
PROCESSO | PRODUTOS**

Trabalho submetido por
Bruna Silva Bento
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FOTOENVELHECIMENTO CUTÂNEO
PROCESSO | PRODUTOS**

Trabalho submetido por
Bruna Silva Bento
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Maria Cristina Forte Toscano

outubro de 2015

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo incentivo e apoio em todas as minhas escolhas
e decisões.

Queridos pais, sem vocês nada disto seria possível.

“Tudo vale a pena quando a alma não é pequena.”

Fernando Pessoa

Agradecimentos

À minha orientadora, Mestre Cristina Toscano, pelo seu apoio constante, orientação, disponibilidade e sabedoria.

A este Instituto, ao seu corpo docente, direção e administração que me abriram a janela onde hoje vislumbro um horizonte superior.

Aos meus pais, pelo apoio e amor, pela dedicação, conforto, paciência (MUITA paciência) e compreensão ao longo desta longa caminhada.

Ao meu querido irmão por me “raptar” para brincar e aliviar a cabeça. Frase presente ao longo deste percurso: “Mana anda brincar comigo, são só 5 minutos, prometo.”

Ao André Daniel, o meu pilar.

À minha família, especialmente à minha tia Fernanda e padrinho Luís, pela preciosa ajuda, colaboração, estímulo, e força para a realização deste trabalho, assim como à minha avó Bia pelo companheirismo e apoio, e por sempre ter acreditado em mim e na minha “garra” para vencer.

A todos os que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, o meu sincero,

Muito obrigada!

Bruna Bento

RESUMO

A pele é o órgão que cobre todo o corpo humano. Pela sua natureza de *interface* entre o organismo e o meio ambiente, desempenha funções de proteção, sensoriais e de homeostasia. A exposição constante da pele a agentes oxidantes endógenos e ambientais que conduzem à ocorrência de stress oxidativo é indicado como o principal mecanismo de envelhecimento cutâneo.

Alguns fatores indutores do envelhecimento cutâneo são estilos de vida pouco saudáveis, tabaco, álcool e as condições climatéricas, nomeadamente a exposição inadequada à radiação solar.

Embora os dois tipos de envelhecimento, cronológico e fotoenvelhecimento, possuam características semelhantes, como a alteração nas vias de transdução de sinal que promovem a ativação da transcrição de metaloproteinases de matriz, a diminuição da síntese de pró-colagénio e danos no tecido conjuntivo, a irradiação ultravioleta acelera os processos do envelhecimento cronológico.

De modo a atenuar os danos celulares causados pelos radicais livres na pele, retardando o fotoenvelhecimento, deve, ao longo da vida, ser considerada a aplicação tópica de formulações contendo substâncias antioxidantes que promovem a homeostasia do organismo, idealmente complementada com uma suplementação alimentar, bem como a utilização diária de protetores solares, no sentido de conferir à pele uma maior proteção antioxidante que lhe permita neutralizar os radicais livres. Dos agentes antioxidantes fazem parte as vitaminas A, C, E, os minerais selénio, zinco e cobre e alimentos como o orégão, canela e alho.

O impacto do fotoenvelhecimento sobre a função e aparência da pele tem vindo a suscitar, cada vez, maior interesse e, por essa razão, considerou-se relevante dar contributo para o desenvolvimento desta temática.

Com este trabalho pretende-se compreender os processos fisiológicos do fotoenvelhecimento cutâneo e, ainda, analisar quais as estratégias disponíveis para retardar o fotoenvelhecimento cutâneo.

Palavras-chave: Pele, Fotoenvelhecimento cutâneo, Prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo, Antioxidantes

ABSTRACT

The skin is the organ that covers the entire human body. Due to its nature of interface between the body and the environment, it performs protectional and sensorial functions as well as of homeostasis. The constant exposure of the skin to environmental and endogenous oxidants that lead to the occurrence of oxidative stress is reported as the principal mechanism of aging skin.

Some inducing factors of skin aging are unhealthy life, tobacco, alcohol and weather conditions, namely inadequate exposure to sunlight.

Although both types of aging, chronological and photoaging, have similar characteristics as the change in signal transduction pathways that promote the activation of matrix metalloproteinases transcription, the decrease in pro-collagen synthesis and damage to the connective tissue, ultraviolet irradiation greatly accelerates the process of chronological aging.

In order to mitigate the cellular injury caused by free radicals in the skin, and postponing photoaging, lifelong topical application of formulations containing antioxidant substances that promote the homeostasis of the organism, ideally complemented with supplementary food, as well as the daily use of sunscreens, in order to give the skin an increased antioxidant protection to enable it to neutralize free radicals, should be considered. Vitamins A, C, E, selenium minerals, zinc and copper, and spices such as oregano, garlic and cinnamon are part of the antioxidants.

The impact of photoaging on the function and appearance of the skin has aroused increasingly greater interest and, therefore, it was considered important to give contribution to the development of this theme.

This study aims to understand the physiological processes of skin photoaging and also to analyze the available strategies to be followed in order to defer the skin photoaging.

Keywords: Skin, Skin photoaging, Prevention of skin photoaging, Antioxidants

RESUMEN

La piel es el órgano que cubre todo el cuerpo humano. Por su naturaleza de conexión entre el cuerpo y el medio ambiente, lleva a cabo las funciones de protección, sensorial y de homeostasis. La constante exposición de la piel a los oxidantes ambientales y endógenos que conducen a la aparición de estrés oxidativo se reporta como el principal mecanismo de envejecimiento de la piel.

Algunos factores inductores de envejecimiento de la piel son estilos de vida poco saludables, el tabaco, el alcohol y las condiciones meteorológicas, a saber la exposición inadecuada a la luz solar.

Aunque ambos tipos de envejecimiento, cronológico y fotoenvejecimiento, tengan características similares como el cambio en las vías de transducción de señales que promueven la activación de metaloproteinasas de la matriz de la transcripción, la disminución en la síntesis de pro-colágeno y daños en el tejido conectivo, la irradiación ultravioleta acelera enormemente el proceso de envejecimiento cronológico.

Con el fin de mitigar el daño celular causado por los radicales libres en la piel, retardando el fotoenvejecimiento, debe ser considerada para toda la vida la aplicación tópica de las formulaciones que contienen sustancias antioxidantes que promuevan la homeostasis del organismo, idealmente complementadas con suplementos dietéticos, así como el uso diario de protectores solares, con el fin de dar a la piel una mayor protección antioxidante para que pueda neutralizar los radicales libres. De los antioxidantes hacen parte las vitaminas A, C, E, minerales selenio, zinc y cobre, y alimentos como el orégano, el ajo y la canela.

El impacto del fotoenvejecimiento sobre la función y apariencia de la piel ha suscitado cada vez mayor interés y, por lo tanto, se consideró importante dar contribución al desarrollo de este tema.

Este estudio tiene como objetivo entender los procesos fisiológicos del fotoenvejecimiento de la piel y también analizar las estrategias disponibles que se deben seguir para retardar el fotoenvejecimiento de la piel.

Palabras clave: La Piel, Fotoenvejecimiento de la piel, Prevención del fotoenvejecimiento de la piel, Antioxidantes

INDICE	
Índice de figuras	12
Índice de tabelas	13
Lista de abreviaturas e siglas	14
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	16
1.1 O tecido cutâneo: Estrutura e funções	16
1.2 Agentes agressores cutâneos	22
1.2.1 Radiação solar.....	22
1.3 Efeitos da radiação solar na pele	25
1.4 O envelhecimento cutâneo	32
1.4.1 Envelhecimento Intrínseco vs Fotoenvelhecimento	35
1.5 Objectivo	36
CAPÍTULO II – DESENVOLVIMENTO	37
2.1 Estratégias para prevenir/retardar o fotoenvelhecimento	37
2.1.1 Mecanismos naturais de defesa da pele	39
2.1.2 Produtos que retardam o fotoenvelhecimento	43
2.1.2.1 Produtos cosméticos e Suplementos alimentares	44
2.1.2.2 Proteção solar: Cosméticos solares	45
2.1.2.3 Ingredientes activos.....	50
2.1.2.3.1 Vitaminas	50
2.1.2.3.2 Flavonóides e Polifenóis	56
2.1.2.3.3 Ácido alfa-hidroxi (AHA).....	58
2.1.2.3.4 Estrogénios.....	60
2.1.2.3.5 Outros.....	60
2.1.3 Procedimentos invasivos	61
CAPÍTULO III - CONCLUSÕES	64
CAPÍTULO IV – BIBLIOGRAFIA	66

Índice de figuras

Figura 1 – Estrutura da pele	pág. 16
Figura 2 – Estrutura da pele e funções desempenhadas	pág. 21
Figura 3 – Espectro da radiação solar	pág. 23
Figura 4 – Fotoenvelhecimento da pele humana.....	pág. 24
Figura 5 – Stress oxidativo	pág. 30
Figura 6 – Cascata dos melanócitos: sinalização MC1R	pág. 41
Figura 7 – Envelhecimento da pele sem aplicação de tretinoína.....	pág. 52
Figura 8 – Envelhecimento da pele com aplicação de tretinoína.....	pág. 52
Figura 9 – Estratégias para a Prevenção/Retardamento do Fotoenvelhecimento Cutâneo	pág. 65

Índice de tabelas

Tabela 1 – Envelhecimento Intrínseco vs Fotoenvelhecimento pág. 36

Lista de abreviaturas e siglas

- A/O – água em óleo
- AGEs – produtos finais de glicação avançada
- AHAs – alfa-hidroxiácidos
- AMPK – proteína quinase ativada
- AP-1 – ativador de proteína 1
- AQPS – aquaporinas
- AST – astragalósido IV
- BER – reparo por excisão de bases
- CAT – catalase
- C.D.O – comprimento de onda
- CoQ10 – coenzima Q10
- CyDs – ciclodextrina
- DNA – desoxirribonucleico ácido
- FOXO3 – caixa do gene forkhead humano O3
- FPS – fator de proteção solar
- GA – ácido gálico ou 18 β - ácido glicirretinico
- GAGS – glicosaminoglicanos
- GSHP – glutationala peroxidase
- HSFS – fibroblastos humanos de pele
- IV – infravermelho
- MC1R – via de sinalização melanocortina 1
- MEC – matriz extracelular
- MMPs – metaloproteinases de matriz
- MMP-1 – collagenase 1
- MMP-3 – estromelisina
- MMP-9 – gelatinase
- mtDNA – mitocondrial DNA
- NER – reparo de excisão de nucleótidos
- O/A – óleo em água
- OHB – oxigenoterapia hiperbárica
- PABA – derivados do ácido p-aminobenzóico
- pH – potência hidrogeniônica

PKA – proteína quinase
RA – ácido retinóico ou tretinoína
RAR – recetor do ácido retinóico
ROS – espécies reativas de oxigénio
RXR – recetor de retinóide X
SC – estrato córneo
SOD – superóxido dismutase
TCA – Ácido tricloroacético
TIMPs – inibidores de tecido de MMPs
TGF- β – citoquina fibrótica
UV – ultravioleta
UVA – ultravioleta A
UVB – ultravioleta B

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1.1 O tecido cutâneo: Estrutura e funções

A pele é um órgão complexo que constitui cerca de 10% do organismo humano. Desempenha funções protetoras, sensoriais e de homeostasia cuja importância se resume à defesa do organismo face a agressões químicas, físicas e microbiológicas (Toscano, 2004).

A figura 1 apresenta esquematicamente a estrutura do tecido cutâneo.

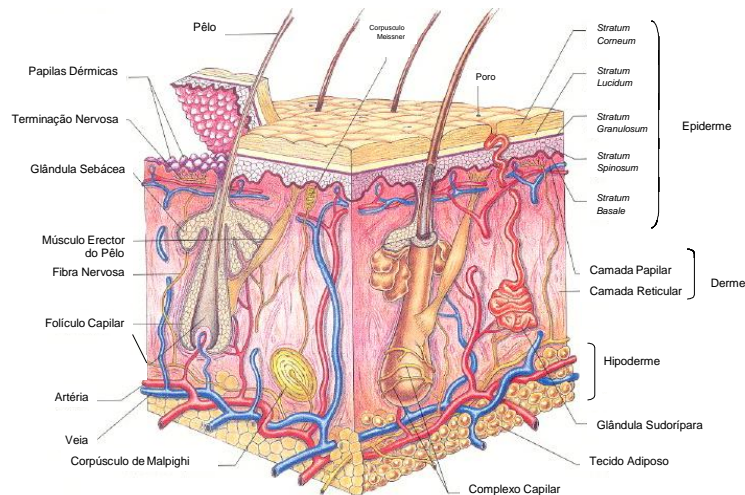


Figura 1: Estrutura da pele
(Adaptado de Toscano, 2004)

A pele é o maior órgão do organismo humano, é um órgão de revestimento complexo onde se distinguem tipos de pele e se identificam camadas de tecidos. Existem dois tipos de pele: com pelos e sem pelos que se diferenciam pela existência ou ausência de unidades pilossebáceas, do folículo piloso e respetiva glândula sebácea (Barata, 1994a; Zuidema).

Estruturalmente a pele divide-se em três camadas, a epiderme, derme e hipoderme ou tecido subcutâneo (Hwang, Yi & Choi, 2011; Marionnet, Tricaud & Bernerd, 2014).

A epiderme é a camada superficial da pele, composta de células epiteliais estratificadas, e de forma pavimentosa, intimamente unidas, que se apresenta subdividida em 5 camadas: estrato córneo (SC) ou epiderme não viável, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso ou malpighiano e estrato germinativo ou camada basal, constituindo estas quatro camadas a epiderme viável (Dias, 2008; Tofetti &

Oliveira, 2006). A epiderme, camada avascular, é composta por queratinócitos (80-95%) que sofrem um processo de diferenciação, marcada por alterações moleculares, estruturais e funcionais originando um epitélio escamoso estratificado, também apelidado de estrato córneo (Lorencini, Brohem, Dieamant, Zanchin & Maibach, 2014; Marionnet et al, 2014). Deste modo, o epitélio é renovado durante toda a vida pela queratinização (processo de derramamento de células cornificadas) protegendo o corpo contra estímulos ambientais nocivos, mantendo assim a homeostase epidérmica (Hwang et al, 2011). A camada córnea é responsável pela resistência epidérmica, pois os esqueletos dos queratinócitos presos pelos seus desmossomas, são constituídos por queratina e proteína fibrosa complexa. Para além destas células, esta camada também é composta por melanócitos, responsáveis pela produção de pigmentos de melanina, células de Langerhans envolvidas nos mecanismos imunitários, e células de Merkel que interagem com terminações nervosas (Marionnet et al, 2014; Mukherjee et al, 2006). Na camada basal epidérmica, os melanócitos produzem melanina, cujo pigmento tem um papel importante na defesa do tecido à exposição da radiação solar. O que se verifica é que, os melanócitos cedem o pigmento aos queratinócitos para formar uma mancha pigmentada contínua que absorve uma parte da radiação ultravioleta (UV) (Barata, 1994a; Plikus et al, 2015; Zuidema).

Também a acidez da epiderme deve ser preservada, pois esta tem um papel de barreira fulcral à penetração de fungos, bactérias e vírus que toleram mal a acidez. Assim, para haver proteção contra agressões químicas é necessário haver um equilíbrio ácido-base na pele, na medida em que a potência hidrogeniônica cutânea (pH) tem de ter as variações corretas. No estado normal, a superfície da pele tem sempre carácter ácido devido à evaporação do suor que contém ácidos orgânicos, tornando-se uma pele com carácter alcalino à medida que penetra nos tecidos. No entanto, o grau de acidez da pele varia com a idade, sexo e de indivíduo para indivíduo (Barata, 1994a; Zuidema).

O SC, camada mais externa da epiderme, sendo uma camada anuclear, queratinizada e composta por 15-25 camadas de células achatadas que se assemelham a escamas, torna a epiderme impermeável à água e aos iões, pois quando submetida a uma pressão contínua, sofre espessamento, formando calosidades como meio de defesa (Barata, 1994a; Zuidema). Quando atingem o SC, os queratinócitos adquirem o estado máximo de diferenciação passando a chamar-se corneócitos, células planas compostas

por filamentos proteicos e lipídicos ligados e imersos em uma matriz lipídica. Neste estrato, a matriz extracelular contém 75-80% de proteínas e 5-15% de lípidos (ceramidas, ácidos gordos, triglicéridos, esteres de colesterol e fosfolípidos) (Lorencini et al, 2015). No estrato lúcido, as células são transparentes, achatadas, mortas ou encontram-se em degeneração (Carvalho, 2014).

O estrato granuloso é formado por 2-5 camadas de células achatadas com grânulos e faz parte do processo de queratinização onde as células produzem queratina e perdem os núcleos (Carvalho, 2014).

O estrato espinhoso apresenta 8-10 camadas de células espinhosas com a forma poliédrica (Carvalho, 2014).

Por último, o estrato germinativo ou camada basal apresenta células capazes de realizar divisão mitótica e sofrem modificações morfológicas à medida que se movem para as camadas superficiais, dando origem a novas células e por diferenciação às camadas da epiderme (Barata, 1994a; Carvalho, 2014; Zuidema).

Sob a epiderme encontra-se a derme, intimamente ligada pela junção dermo-epidérmica responsável pelo suporte mecânico das camadas exteriores protetoras da epiderme (Scharffetter-Kochanek et al, 2000).

A derme é composta por tecido conjuntivo denso irregular, é caracterizada pela presença de fibroblastos que produzem e segregam para o espaço extracelular as proteínas da matriz extracelular (MEC), tais como o colagénio, fibras elásticas, fibronectina, glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos, e pela presença de células imunes como os mastócitos e os macrófagos (Carvalho, 2014; Hwang et al, 2011; Marionnet et al, 2014). Assim, devido à sua constituição, a derme é um tecido conjuntivo denso, fibroso e elástico que confere estrutura, elasticidade e resistência à pele, formando o suporte entre a epiderme e o tecido subcutâneo subjacente (Carvalho, 2014). Esta camada contém estruturas anexas da epiderme como as unidades pilo-sebáceas (com os músculos eretores), as glândulas sudoríparas écrinas que segregam o suor écrino, e as glândulas apócrinas que segregam para os folículos pilosos genitais e axilares. As glândulas sudoríparas, distribuídas por toda a superfície corporal, asseguram um forte mecanismo fisiológico para o controlo da temperatura corporal. Também mecanismos como a troca térmica (ar-convecção), a radiação e a evaporação (eliminação da água epidérmica e sudação sudorípara) permitem que a temperatura corporal se mantenha constante. A glândula sebácea excreta para o folículo piloso e

forma o mecanismo pilosebáceo de onde resultam os lípidos da superfície da pele, que servem para lubrificar a pele e controlar a flora bacteriana. Para além disso, a derme também contém os corpúsculos sensoriais tácteis, as terminações nervosas, recetores de frio e calor, e os vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição e oxigenação das células dérmicas e epidérmicas (Barata, 1994a; Zuidema).

O colagénio é a proteína mais abundante no tecido conjuntivo dérmico (75%) e apresenta uma configuração de tripla hélice. Este colagénio, associado com pequenos proteoglicanos, forma estruturas fibrilares designadas por feixes de colagénio que são responsáveis por conferir força e apoio à pele. As fibras elásticas (1-2% do peso dérmico) são compostas de elastina e fibrilina e desempenham o papel de resistir a forças de deformação e proporcionar elasticidade à pele. Os proteoglicanos (0,1-0,3% do peso dérmico) são proteínas semelhantes a fibras elásticas que têm por objetivo preencher os espaços intersticiais extracelulares no interior do tecido formando a matriz extracelular (Hwang et al, 2011). A protecção mecânica dérmica é, então, responsável por uma sustentação compressível, extensível e elástica, que protege as redes vasculares e as fibras nervosas, sendo por essa razão a protecção contra agressões exteriores feita pela epiderme (Barata; 1994a; Ferreira, Jesus, Pereira & Fernandes, 2013; Zuidema).

A derme é constituída na sua maioria por colagénio tipo I e, em pequenas quantidades, por colagénio tipo III, sendo que o colagénio tipo I se caracteriza por fibras de espessura que conferem rigidez e resistência à pele e o colagénio tipo III por fibras finas que dão elasticidade à pele (Zhang et al, 2014). Desta forma, através do tipo de colagénio, a pele vai apresentar força de tensão que é dividida em resistência à tração e extensibilidade (Barata, 1994a; Zuidema).

A camada mais interna da pele é a hipoderme ou tecido subcutâneo, é principalmente composto por uma rede de células adiposas e vasos sanguíneos ligados à derme por fibras de colagénio. Esta camada funciona como isolador de calor e absorvente de choque, assim como acumulador de energia (Dias, 2008). A hipoderme, nas zonas gordas, é responsável pela protecção da derme e epiderme contra as forças de pressão, criando uma almofada elástica entre a pele e as camadas subjacentes. Nas zonas onde o tecido subcutâneo é pobre em gorduras, este protege a pele permitindo deslizar em bloco sobre os tecidos profundos (Barata, 1994a; Ferreira et al, 2013; Zuidema).

A circulação sanguínea na pele é uma rede extremamente abundante e complexa que tem um papel fundamental na regulação térmica do organismo. As artérias dirigem-se para a superfície da hipoderme, abrem-se e espalham-se numa rede de artérias entre a hipoderme e a derme, de seguida vão diminuindo de calibre e dirigem-se para os pelos e glândulas sudoríparas e, por fim, chegam à derme superficial onde se subdividem dando origem a um plexo subpapilar (Barata, 1994a; Zuidema).

De acordo com o descrito anteriormente, as várias camadas do tecido cutâneo possuem composições e populações celulares diferentes. Paralelamente à diferenciação celular podem ser identificados diferentes graus de hidratação ao longo do tecido cutâneo. O grau de hidratação da camada córnea é de cerca de 10-20%, enquanto que o da camada basal é de cerca de 70%. Esta hidratação decorre de um equilíbrio entre a água fornecida e as perdas de água transepidérmica. A água existente na camada córnea pode surgir de modo endógeno, onde a água é encaminhada desde a derme até à superfície cutânea (perspiração insensível) e também através da sudação (transpiração), ou de modo exógeno, onde a água é fornecida por contacto com o meio ambiente ou por aplicação de preparações de aplicação tópica. A função da água na camada córnea é de plastificante, sendo indispensável para manter as propriedades mecânicas da camada córnea (plasticidade, elasticidade, flexibilidade) (Barata, 1994b).

A epiderme controla a troca de água e iões com o ambiente externo, apresentando um papel importante na manutenção da homeostasia interna do organismo. De modo a manter o equilíbrio de água e iões de lítio na célula, existem canais que percorrem a membrana das células epidérmicas designados de aquaporinas (AQPS). A AQP3 encontrada nas células epidérmicas basais e a AQP10 encontrada nos corneócitos são responsáveis por transportar água e glicerol, constituindo ambas um importante agente para a hidratação, elasticidade e reparação da barreira cutânea. No entanto, com o fotoenvelhecimento verifica-se uma perturbação no equilíbrio de água e iões no corpo sendo necessário o uso de terapêuticas como ceras, óleos naturais e derivados de modo a estimularem a reconstituição e síntese endógena de biomoléculas epidérmicas (Lorencini et al, 2014).

Embora estruturalmente seja possível a diferenciação das várias camadas cutâneas e a atribuição de funções distintas a cada camada, o tecido cutâneo funciona como um todo e a sua integridade e funcionalidade depende da interligação das várias camadas e da condição de todas elas (Toscano, 2004).

A Figura 2 esquematiza a estreita relação existente entre a estrutura do tecido cutâneo e as funções desempenhadas por este órgão (Toscano, 2004).

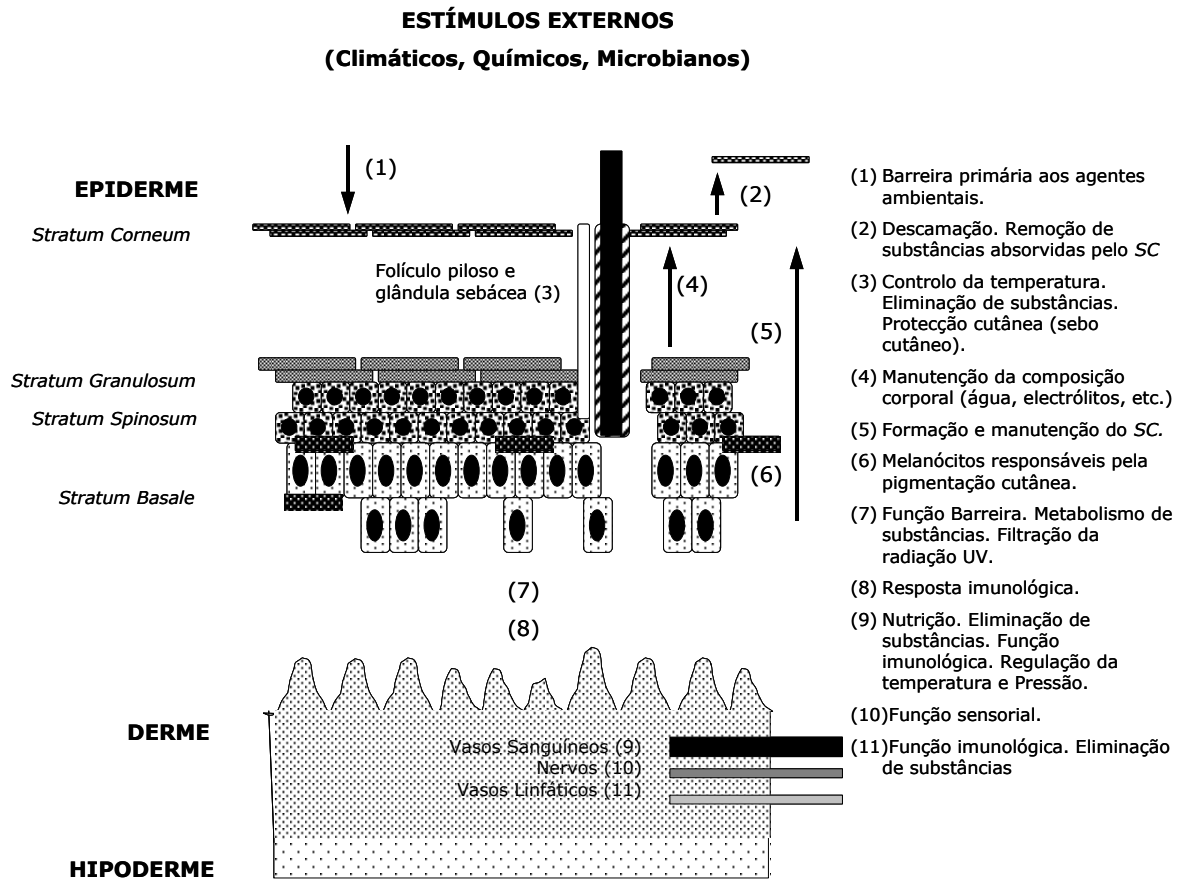


Figura 2: Estrutura da pele e funções desempenhadas
(Adaptado de Toscano, 2004)

De acordo com o descrito anteriormente podem ser resumidas como principais funções do tecido cutâneo (Barata, 1994a; Ferreira et al, 2013; Zuidema):

- Protecção contra agressões externas mecânicas (ex: traumatismos) que se divide em protecção mecânica epidérmica, dérmica e hipodérmica;
- Protecção contra agressões de exposição à radiação solar;
- Protecção contra agressões térmicas (ex: condições climáticas adversas);
- Protecção contra agressões químicas (ex: exposição acidental a pesticidas);
- Controlo do sistema imunológico (Asadamongkol & Zhang, 2014);
- Regulação da absorção e perda de água e electrólitos (Mukherjee et al, 2006).

1.2 Agentes agressores cutâneos

O envelhecimento da pele é influenciado pela combinação de vários factores (Ganceviciene, Liakou, Theodoridis, Makrantonaki & Zouboulis, 2012; Mukherjee et al, 2006; Poljsak & Dahmane, 2011; Rittié & Fisher, 2002):

- Endógenos como a genética, metabolismo celular e hormonal, e processos metabólicos (geração de espécies reativas de oxigénio (ROS));
- Exógenos como a radiação solar, poluição, radiação ionizante, produtos químicos (tabaco), toxinas, consumo de álcool, sexo e má nutrição que, alteram a estrutura, função e aparência da pele, sendo o fator radiação UV indicado como um dos principais para o envelhecimento da pele.

Com o envelhecimento e com a deterioração dos mecanismos fisiológicos entende-se que os idosos respondem menos eficazmente às alterações ambientais, posto que, com o envelhecimento, se verifica a perda da manutenção da homeostase (Oliveira & Schoffen, 2010).

O tabaco, como referido anteriormente, provoca o envelhecimento da pele na medida em que o fumar contribui para a formação de rugas, redução de fibras de colagénio e elastina na derme e para um aumento dos radicais livres (Asadamongkol & Zhang, 2014; Ramos-e-Silva, Celem, Ramos-e-Silva & Fucci-da-Costa, 2013).

Poluentes ambientais como os carbonos aromáticos policíclicos (PAC), o fumo dos cigarros e o benzeno policlorados (PCB) levam ao stress oxidativo, à inativação da telomerase e, desse modo, ao encurtamento dos telómeros e degradação do desoxirribonucleico ácido (DNA) das células expostas aos raios UV (Yadav, Mishra, Das, Aggarwal & Rani, 2015).

1.2.1 Radiação solar

Dos agentes frequentemente indicados como agressores do tecido cutâneo, a radiação solar assume um papel de destaque. A radiação solar alcança a Terra sob a forma de ondas magnéticas e, apesar de ser indispensável ao bom funcionamento do organismo, a exposição excessiva e/ou inadequada pode ser prejudicial à saúde humana (Barata, 1994c; Ortiz, Yan & D'Orazio, 2014).

A luz do sol é composta por um espectro contínuo de radiação solar (fig. 3) que se encontra dividido em zona UV (200-400 nm), que apresenta ação química e biológica, zona do visível (400-700 nm), responsável pela luz, e zona dos raios infravermelhos (IV), responsável pelo calor. Sob o ponto de vista dermatológico, o espectro eletromagnético de interesse situa-se no intervalo de 290 nm a 3000 nm (Barata, 1994c).

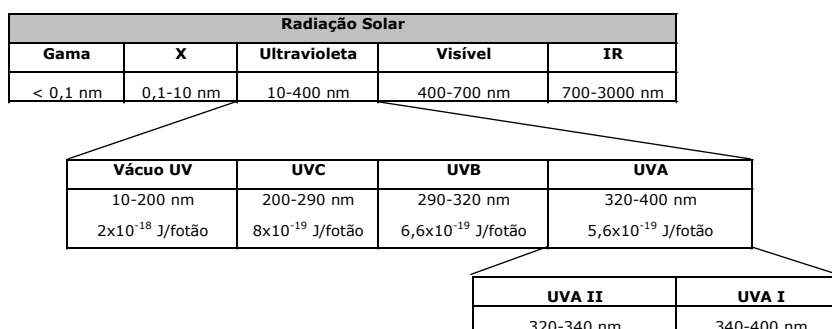


Figura 3: Espectro da radiação solar
(Adaptado de Toscano, 2004)

A radiação UV pode dividir-se, de acordo com o comprimento de onda (c.d.o), em radiação ultravioleta A (UVA) (320-400 nm) numa percentagem de 90-95%, radiação ultravioleta B (UVB) (290-320 nm) em 5-10%, e em radiação ultravioleta C (UVC) (100-280 nm) que é absorvida pela camada de ozono sendo impedida de alcançar a Terra (Ortiz et al, 2014). Adicionalmente, a radiação UVA é subdividida em UVA I (340-400 nm) e UVA II (320-340 nm) (Marionnet et al, 2014).

A primeira banda espectral, correspondente ao c.d.o mais longo (320 - 400 nm), é a menos eficiente na produção de eritema e subsequente melanogénese e é indutora de processos oxidativos e do fotoenvelhecimento cutâneo. Ao ser absorvida, a radiação UVA reage com o oxigénio molecular, produzindo espécies reativas capazes de induzir reações inflamatórias na pele e danos no DNA. Na segunda região estão os c.d.o intermediários (320 - 290 nm), que são mais eficientes na produção de danos diretos ao DNA, na foto imunossupressão, eritema, queimaduras solares, espessamento do estrato córneo e melanogénese (foto oxidação de melanina existente), causando assim mais danos aos seres humanos. Uma diferença importante entre a radiação UVA e UVB é que a intensidade da radiação UVA se mantém constante ao longo do dia e não muda com a estação do ano enquanto a intensidade das radiações UVB diminuem com o

passar do dia (Bahia, 2003a; Carraro & Costa, 2011; Kullavanijaya & Lim, 2005; Matsumura & Ananthaswamy, 2003; Tofetti & Oliveira, 2006).

Como é possível constatar-se pela leitura da figura infra, a luz UV que penetra na pele, dependendo do seu c.d.o, interage com diferentes células a diferentes profundidades. A radiação UVB (290-320 nm) é absorvida na epiderme e afeta os queratinócitos, enquanto a radiação UVA (320-400 nm) penetra mais profundamente e afeta tanto os queratinócitos epidérmicos como os fibroblastos dérmicos. Mais precisamente, a radiação UVA atua principalmente por geração de ROS e, a radiação UVB também pode gerar ROS mas atua principalmente no DNA através da indução de danos neste. Os fatores de transcrição, tais como o activador de proteína 1 (AP-1) e factor nuclear kappa B (NF-kB) são induzidos na epiderme e, em seguida, induzem a expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs) de uma forma ainda não caracterizada. A geração de ROS, induzida por UVA, leva à expressão de MMPs e à indução de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) (Berneburg, Plettenberg & Krutmann, 2000).

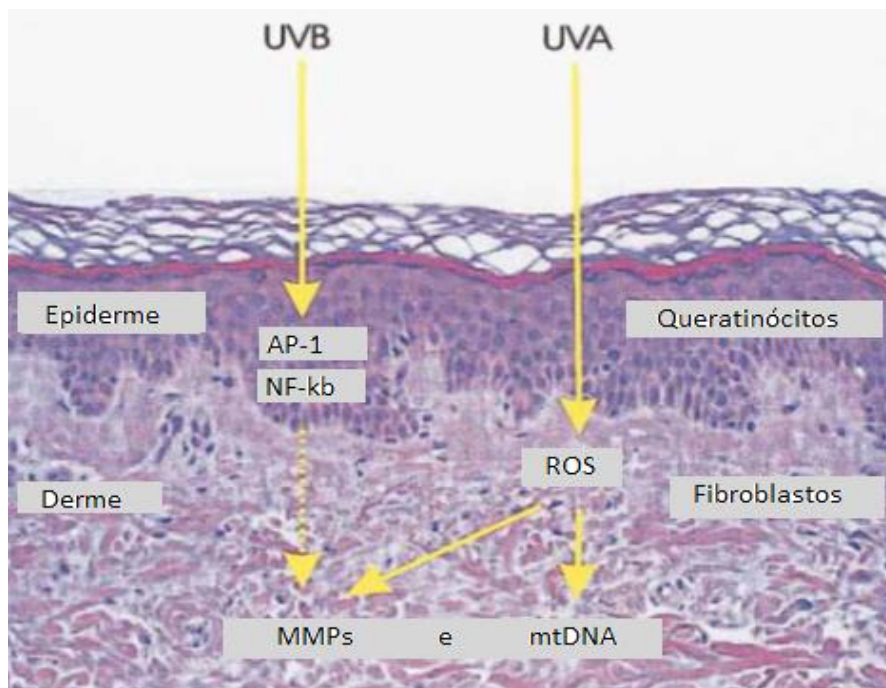


Figura 4: Fotoenvelhecimento da pele humana
(Adaptado de Berneburg et al, 2000)

A percentagem e força com que as radiações UV atingem a Terra dependem de fatores como a estação do ano, a hora do dia, a latitude geográfica, a altitude e a atmosfera (poeira ou gotículas de água). Como as partículas atmosféricas podem dispersar, refletir ou interferir com fotões de UV, quanto mais atmosfera a luz solar tem de atravessar mais fraca será a sua energia na Terra (Ortiz et al, 2014; Prunier, Masson-Genteuil, Ugolin, Sarrazy & Sauvaigo, 2011).

No tecido cutâneo, aquando da exposição solar, verifica-se que a radiação solar pode ser refletida pelo SC, absorvida pelas moléculas cromóforas das várias camadas cutâneas ou transmitida nas sucessivas camadas celulares (Toscano, 2004).

Os efeitos adversos da exposição à radiação solar dependem do grau de proteção natural da pele, determinada pelo fototipo de pele. Existem seis fototipos de pele consoante a facilidade de queimadura solar e de bronzeamento do ser humano, que se podem resumir (Bahia, 2003c):

- Fototipo I – Queima-se com facilidade e nunca adquire bronzeado;
- Fototipo II – Queima-se facilmente e bronzeia-se com dificuldade;
- Fototipo III – Queima-se moderadamente e adquire bronzeado gradualmente;
- Fototipo IV – Queima-se minimamente e bronzeia-se com facilidade;
- Fototipo V – Queima-se muito raramente e bronzeia-se facilmente;
- Fototipo VI – Nunca se queima e apresenta pele muito pigmentada.

1.3 Efeitos da radiação solar na pele

Devido ao aumento da destruição da camada de ozono, os níveis de raios UV estão a aumentar e a causar maiores danos ao nível da pele (Mogollon et al, 2014).

Ao longo da vida, a nossa pele está sujeita a lesões geradas pelas radiações UV que causam a senescência celular e a carcinogénese, sendo as mais evidentes a inflamação, alterações imunes, mudanças físicas, cura limitada de feridas e danos, diretos e indirectos, no DNA. Estes danos no DNA podem interferir com os processos de transcrição e replicação, e resultar em mutagenicidade para as células da pele, dado que ambas as lesões distorcem a dupla hélice do DNA levando a mutações (Ortiz et al, 2014).

O fotoenvelhecimento, combinado com o envelhecimento endógeno, resulta na degeneração da barreira da pele e caracteriza-se por alterações clínicas, histológicas e bioquímicas na pele (Berneburg et al, 2000; Chiu & Kimball, 2003). Relativamente às alterações clínicas da pele, estas dependem de fatores como o tipo de pele, a natureza da

exposição ao sol, do penteado, do vestuário e da capacidade de reparação do indivíduo (Berneburg et al, 2000).

Ao nível da epiderme, o fotoenvelhecimento caracteriza-se pelo engrossamento da pele (aumento da espessura da membrana basal e do SC), pela sua maior flacidez, pela aspereza ao toque, pela formação de rugas grossas, pela hiperpigmentação irregular e pelo aumento do desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas (Mukherjee et al, 2006; Nardin & Guterres, 1999). A alteração da pigmentação da pele verifica-se pois ocorre o escurecimento imediato do pigmento e a formação tardia de melanina nova. Deste modo, o bronzamento está relacionado com o aumento da atividade e número de melanócitos e a gravidade do fotoenvelhecimento é diretamente proporcional à exposição solar e inversamente proporcional ao grau de pigmentação da pele (Rabe, Mamelak, McElgunn, Morison & Sauder, 2006; Rittié & Fisher, 2002).

Para além disso, ocorre a perda de polaridade epidérmica (maturação ordenada), uma ligeira atrofia da epiderme causada pelo achatamento da junção dermo-epidérmica, alterações numéricas, funcionais e morfológicas das células de langerhans que, por sua vez, compreendem menos formação de dendrite e redução da capacidade de interceção de antigénio, sendo consequentemente responsáveis pela imunossupressão da pele. Também os queratinócitos e melanócitos tornam-se atípicos e verifica-se uma secura intensa da pele devido ao facto da retenção de água ser mais fraca e haver uma redução da gordura epidérmica intrínseca. Esta atrofia que afecta a fisionomia dos queratinócitos conduz inevitavelmente ao envelhecimento da pele (Goihman-Yahr, 1996; Nardin & Guterres, 1999; Rabe et al, 2006; Wulf, Sandby-Moller, Kobayasi & Gniadecki, 2004).

Todas estas mudanças causam o aumento da fragilidade da pele à tensão de corte e são chamadas de dicrasia epidérmica sendo caracterizada pela diminuição da atividade mitótica, pelo aumento da duração do ciclo celular e pelo aumento da migração das células da camada basal (Wulf et al, 2004).

Deste modo, a radiação UVA e UVB provocam a inflamação e apoptose das células da epiderme sendo a diferenciação de queratinócitos epidérmicos uma forma de apoptose (Hung, Chen, Aljuffali, Shih & Fang, 2014).

Com o fotoenvelhecimento também se verifica uma redução da microvasculatura cutânea o que explica as alterações da pele como a palidez, a diminuição da temperatura da pele, a redução da capacidade de resposta vascular cutânea e a diminuição do fornecimento nutricional (Chung & Chul, 2007).

Para além das alterações epidérmicas, também se verificam alterações dérmicas no fotoenvelhecimento sendo estas um cúmulo de material elastótico anormal (elastina e fibrilina) na derme conhecido como elastose solar, modificações nas substâncias de colagénio e nas substâncias do solo (GAGs e proteoglicanos) (Kondo, 2000). Verificam-se grandes quantidades anormais, engrossadas, degradadas, desorganizadas e não funcionais de fibras elásticas, e a elastina é gradualmente perdida, deixando um aglomerado de microfibrilhas desorganizadas, uma diminuição histológica em fibras de colagénio maduro, um aumento na deposição de GAGs e um aumento do número e atividade dos fibroblastos ficando o suporte estrutural da pele comprometido (Berneburg et al, 2000; Wulf et al, 2004; Xu & Fisher, 2005). Os GAGs são depositados anormalmente no tecido elastótico em vez de, na sua forma natural, entre as fibras de colagénio e elastina (Berneburg et al, 2000).

Com a diminuição das fibras elásticas normais verifica-se uma redução da elasticidade e resistência à tração da pele e, com o aumento da senescência dos fibroblastos e a diminuição da concentração de GAGs, o metabolismo do colagénio é mais lento o que induz a rigidez da pele. Assim, o tecido conjuntivo pode não apresentar um bom suporte estrutural nem manter a estrutura normal do vaso o que pode levar à perda progressiva de vasos cutâneos na pele envelhecida (Chung & Chul, 2007; Gohman-Yahr, 1996; Mogollon et al, 2014).

Verifica-se ainda que os raios UVA fomentam o aumento do depósito de lisozima, sendo que esta, através da sua ligação a fibras de elastina danificadas pelo sol, inibe a degradação proteolítica de fibras alteradas por elastose solar (Battie et al, 2014).

Todas estas alterações são dependentes do crescimento e diferenciação de fibroblastos da derme que são regulados por citocinas que regulam a síntese das proteínas estruturais para a matriz extracelular (Kondo, 2000).

Como referido anteriormente, a radiação UV pode iniciar a imunossupressão da pele, uma vez que a indução de ROS por UVA pode levar à peroxidação lipídica, perturbar o potencial redox, iniciar a transcrição de AP-1 e ativar citocinas (interleucina 4 e 10) que são responsáveis pela imunossupressão sistémica (Chen, Hu & Wang, 2012).

O mecanismo molecular de transdução de sinal passa pela ligação dos raios UV aos recetores de superfície de células ativas de modo a induzir a montagem de complexos de

sinalização na membrana plasmática que, por sua vez, ativam cascatas de proteína quinase (PKA) que transmitem sinais para o núcleo da célula regulando assim a atividade de fatores de transcrição (Xu & Fisher, 2005).

Várias vias bioquímicas da nossa pele respondem à radiação UV por ativação, em queratinócitos e fibroblastos, de vários recetores de citoquinas e fatores de crescimento que incluem os recetores de fatores de crescimento epidérmico (EGF-R), os recetores alfa de fatores de necrose tumoral (TNF- α), o fator de ativação de plaquetas (PAF), a interleucina 1 (IL-1) e o recetor de insulina (Mukherjee et al, 2006; Rabe et al, 2006).

O complexo AP-1 é formado ao longo das células da epiderme e da derme e regula a transcrição de vários membros da família de MMPs responsáveis pela degradação da MEC. As MMPs são sintetizadas como zimogénios (pró-enzimas) que necessitam de ferro e são sujeitos a degradação proteolítica para serem ativados. O que se verifica é que as MMPs são reguladas por AP-1, sendo que a colagenase 1 (MMP-1) vai iniciar a degradação dos tipos I e III de fibras de colagénio, a gelatinase (MMP-9) degrada os fragmentos de colagénio (gelatina) gerados pela colagenase 1 e estromelina (MMP-3) degrada o colagénio tipo IV, os proteoglicanos e a fibronectina da membrana basal. Assim, após a exposição às radiações UV e através da indução do fator de transcrição AP-1, as MMPs têm a capacidade de degradar completamente as fibras de colagénio da pele sendo estes fatores comuns do fotoenvelhecimento (Mukherjee et al, 2006; Pandel, Poljsak, Godic & Dahmane, 2013; Rabe et al, 2006; Scharffetter-Kochanek et al, 2000).

O fator β de transformação do crescimento (TGF- β) é uma citoquina fibrótica que regula a diferenciação, proliferação e indução da síntese de proteínas da matriz extracelular- colagénio e elastina. De acordo com o mecanismo de ação do TGF- β , este inibe o crescimento de queratinócitos epidérmicos, estimula o crescimento de fibroblastos dérmicos e inibe a expressão de MMP-1 e MMP-3. O fator de crescimento do tecido conjuntivo é regulado negativamente após irradiação UV (Mukherjee et al, 2006).

Visto isto, a inibição da produção destas citoquinas, através dos inibidores específicos de tecidos de MMPs (TIMPs), é importante de modo a impedir danos severos na pele (Berneburg et al, 2000; Oh et al, 2014).

Com a exposição à radiação UVA ocorre também a geração de ROS que são responsáveis pela ativação inadequada de vias de sinalização por interferirem com a manutenção do genoma, por afetarem a apoptose das células e por constituírem uma das

razões para ocorrer a ativação do fator de transcrição AP-1 (Ortiz et al, 2014; Scharffetter-Kochanek et al, 2000; Zhang et al, 2014). Os ROS reagem com lípidos de membrana e aminoácidos causando o espessamento do estrato córneo, a hiperplasia epidérmica e danos no colagénio e elastina. Contrariamente, as radiações UVB são mais ativas na indução de mutações em genes supressores de tumor e oncogenes e na carcinogénese da pele, uma vez que a exposição da pele a esta radiação pode resultar na formação de radicais livres, o que pode danificar os lípidos, as proteínas e o DNA assim como pode aumentar a proliferação celular e a inflamação (Katta & Desai, 2014; Matsumura & Ananthaswamy, 2003).

O que se verifica é que as radiações UV que incidem sobre a pele são absorvidas por um cromóforo (melanina, DNA, proteínas, lípidos, água e aminoácidos) ocorrendo uma reação fotoquímica que resulta em alterações do fotoenvelhecimento. Esta reação resulta em alterações na função, e a acumulação destas reações pode resultar no envelhecimento dos tecidos (González, Fernández-Lorente & Gilaberte-Calzada, 2008).

Os cromóforos são substâncias capazes de absorver a luz UV na pele. O DNA e o ácido urocânico são bastante importantes nesta função, uma vez que o DNA pode absorver os raios UVB (290-320 nm) induzindo mudanças entre nucleótidos adjacentes de uma fita de DNA gerando fotoprodutos (Pinnel, 2003). Relativamente ao ácido urocânico, o que se verifica é que, quando a luz UV é absorvida pelo ácido, um átomo de oxigénio é formado e este ROS pode atacar as membranas celulares e gerar ROS adicionais (Pinnel, 2003).

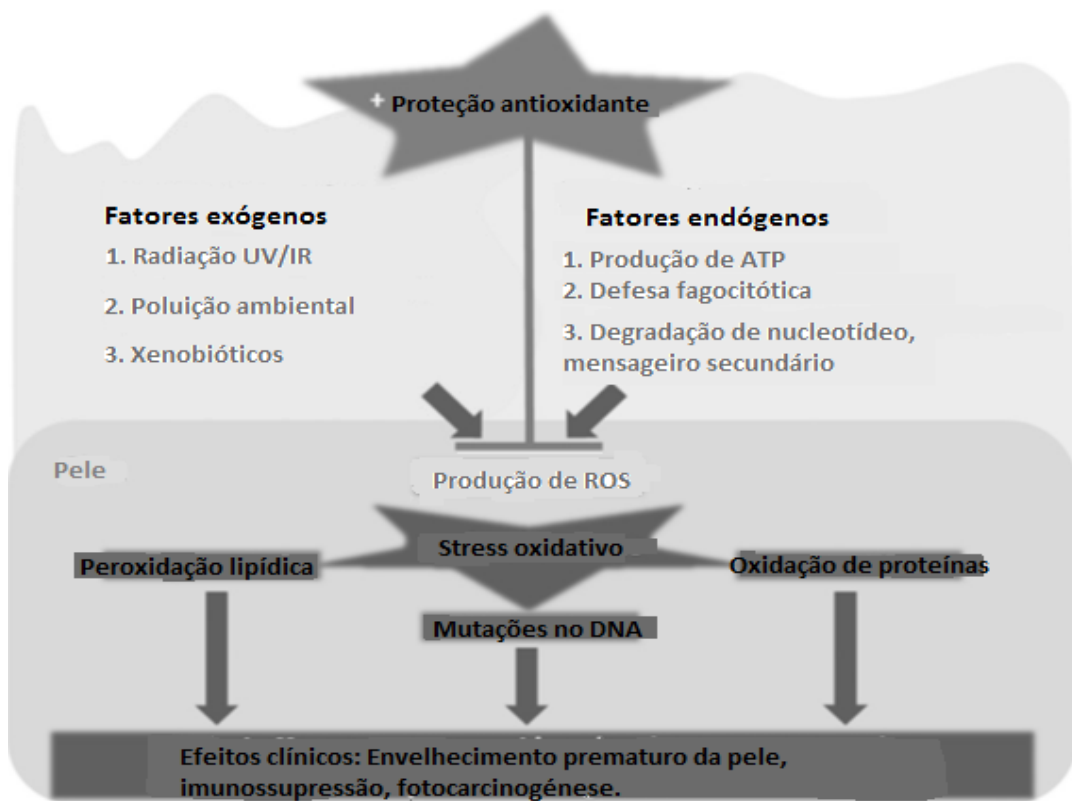


Figura 5: Stress oxidativo

(Adaptado de Lohan et al, 2015)

Conforme pode aferir-se pela figura supra, o stress oxidativo é o termo que elucida o fenómeno de envelhecimento, uma vez que, com a irradiação UV sobre o corpo humano, há a formação de radicais livres de oxigénio em vários processos metabólicos. Os radicais livres são moléculas bastante instáveis que têm a capacidade de reagir com vários componentes que estão perto deles (Oliveira & Schoffen, 2010). Em sistemas vivos, os radicais livres são representados por ROS sendo os mais comuns o anião superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), o radical hidroxilo (OH), o ião hidroxilo e o oxigénio singuleto (O_2). O que se verifica nos sistemas biológicos é que os ROS adicionam eletrões (oxidação) a outras moléculas próximas causando consequências prejudiciais. O anião superóxido é convertido em H_2O_2 através da enzima superóxido dismutase (SOD) e este, por sua vez, é convertido em radical hidroxilo que é um dos ROS mais instáveis que existe num sistema biológico. Com a exposição ambiental (radiação UV, poluentes e xenobióticos) existe a produção exógena de ROS como H_2O_2 e OH (Chen et al, 2012). Quando se verifica que ocorre um excesso de produção de radicais livres e uma diminuição dos antioxidantes endógenos da pele

começa a haver efeito prejudicial para os componentes do corpo. O mecanismo pelo qual isto acontece assenta na prevalência do excesso de radicais livres que conduz ao stress oxidativo, causando a morte de células por apoptose ou a incorporação de alterações no genoma que serão transmitidas a gerações futuras, desencadeando nestas o processo de envelhecimento (Oliveira & Schoffen, 2010).

Os ROS atacam os lípidos, as proteínas e o DNA onde se verificam três reações diferentes conducentes a danos celulares (Lohan et al, 2015):

- Primeira reação - Passa pela peroxidação lipídica das membranas onde as interações lípido-radicaís geram peróxidos instáveis e reativos que sobrevivem a reações autocatalíticas resultando em danos das membranas celulares (Oliveira & Schoffen, 2010). As células da epiderme são gradualmente submetidas a lipoperoxidação devido ao aumento da oxidação de proteínas (Xu & Fisher, 2005);
- Segunda reação - Baseia-se na modificação oxidativa de proteínas devido à ação de radicais livres, formando-se a reticulação proteína-proteína e oxidando o esqueleto da proteína que resulta na fragmentação da biomolécula;
- Terceira e última reação - ocorrem lesões no DNA, mais especificamente mutações em genes que controlam a proliferação de células normais, resultando em perda da homeostase do tecido e interrupção dos eventos celulares normais (Oliveira & Schoffen, 2010).

Em suma, o stress oxidativo é um processo que tem sido ligado à perda de função biológica (perda de elasticidade da pele), à sinalização defeituosa e ao fotoenvelhecimento cutâneo (caracterizado pela formação de rugas, pigmentação e flacidez) por ativar a senescência celular, levando à morte de muitas células (Oliveira & Schoffen, 2010; Ortiz et al, 2014; Ngan, Basri, Tripathy, Karjiban & Abdul-Malek, 2015).

Os radicais livres podem ser originados de duas formas: por exposição a fatores ambientais, como já referido acima, ou através da mitocôndria durante a produção de energia a partir da glicose e oxigénio. Estes radicais livres atuam sobre as membranas moleculares das células promovendo mutações genéticas, perturbando a homeostase celular e formando resíduos químicos para o processo de envelhecimento (Oliveira & Schoffen, 2010).

A mitocôndria tem como função fornecer energia à célula através da fosforilação oxidativa, codificada pelo mtDNA, realizada na membrana interna da mitocôndria. Quando a fosforilação oxidativa é errada, dá origem à geração de ROS que contribuem para o fotoenvelhecimento da pele. Também as mutações do mtDNA têm um papel importante no fotoenvelhecimento cutâneo, uma vez que, as deleções em larga escala no mtDNA estão presentes na pele envelhecida, ao contrário da pele protegida do sol (Krutmann, 2000). De referir que a supressão de 4977 pares de bases de mtDNA (“Deleção comum”) é encontrada em fibroblastos no compartimento dérmico da pele envelhecida pela luz (Rabe et al, 2006).

Com o passar da idade e de forma mais acentuada nos indivíduos do sexo feminino, também se verifica uma diminuição das hormonas sexuais, especialmente do estrogénio durante a menopausa, que, em conjunto com as mutações genéticas induzidas pela radiação UV, ainda é mais acelerada. Este acontecimento tem um impacto negativo sobre a pele, uma vez que reduz a exposição das células epiteliais ao estrogénio, levando à diminuição do número de fibroblasto, da produção de colagénio, da elasticidade e resistência da pele, e passa a ter uma regulação negativa da pele devido à perda de ácido mucopolissacarídeo e ácido hialurónico (Peng, Xuan, Leung & Cheng, 2015). De forma quase inversa os indivíduos do sexo masculino mantém os níveis de estrogénio mais estabilizados ao longo da vida o que equivale a uma produção de colagénio também mais regular e a um envelhecimento mais tardio da pele (Asadamongkol & Zhang, 2014).

Assim, pode concluir-se que a radiação UV provoca imensos danos a nível cutâneo, desde a imunossupressão, ao espessamento epidérmico, passando pela degradação da matriz dérmica, pela regulação da função de barreira da pele e avaria na homeostasia do tecido, acelerando conseqüentemente o processo de envelhecimento (Wondrak, Jacobson & Jacobson, 2005).

1.4 O envelhecimento cutâneo

Todos os organismos chegam a uma fase regressiva do seu ciclo vital que se manifesta pela alteração da estrutura e função dos órgãos a qual é conhecida como envelhecimento cutâneo (Nardin & Guterres, 1999).

O envelhecimento cutâneo é um processo dinâmico, progressivo e irreversível, pelo qual a pele passa, podendo ser, mais ou menos, atenuado de acordo com a qualidade de vida à qual o organismo foi submetido e que tem vindo a causar bastante desconforto no bem-estar humano (Ganceviciene et al, 2012). É um processo influenciado pela genética, fatores ambientais e comportamentais envolvendo um conjunto de alterações que ocorrem ao longo da vida no organismo e levam à perda das funções dos vários órgãos formadores do organismo (Carvalho, 2014; Dias, 2008). O envelhecimento vem acompanhado de um aumento de lesões e mutações no DNA e, com o avançar da idade é, cada vez mais difícil, as células terem a capacidade de reparar o seu DNA (Prunier et al, 2011).

Podem ser identificados dois tipos de causas para o envelhecimento (Carraro & Costa, 2011):

- Cronológico ou intrínseco que se mostra previsível e inevitável pois ocorre devido a um desgaste natural do organismo, que resulta da passagem do tempo e é influenciado por factores genéticos (Hwang et al, 2011);
- Extrínseco ou fotoenvelhecimento associado ao meio ambiente: exposição a radiações UV, condições climáticas, tabagismo, álcool, nutrição, poluição, etc (Hwang et al, 2011).

Deste modo, verifica-se que todas as estruturas fisiológicas vão regredindo com o tempo, contudo, esta deterioração é reforçada pelas agressões ambientais que podem danificar prematuramente a pele (Benedetto, 1998).

Assim, o processo de envelhecimento é multifatorial e engloba o declínio da capacidade de tolerar a lesão e da capacidade do organismo se adaptar ao stress metabólico com o decorrer do tempo, uma vez que se mostra associado a um número aumentado de células senescentes e a uma capacidade reduzida de proliferação e diferenciação celular (Ido et al, 2015; Rabe et al, 2006).

Ao longo do processo de envelhecimento verifica-se que as células podem ser submetidas a um número limitado de divisões e, de seguida, permanecer num estado irreversível a que se chama senescência replicativa. A pele humana pode envelhecer com o passar do tempo ou pode passar por mudanças adicionais (danos ambientais) que contribuem para o aceleração do envelhecimento (Kosmadaki & Gilchrest, 2004).

O estudo dos mecanismos de envelhecimento tem vindo a mostrar-se tão mais relevante quanto o processo de envelhecimento tem vindo a exercer forte influência na saúde psicológica, física e social do indivíduo (Peng et al, 2015).

O envelhecimento da pele pode resultar de vários mecanismos (Bagatin et al, 2010; Bagatin et al, 2014):

- Encurtamento e rutura dos telómeros – Durante o período de vida programado para cada tipo celular, os telómeros, sequências de pequenos DNA nas extremidades dos cromossomas, sofrem encurtamento progressivo que culmina com a sua rutura. O que se verifica é que a DNA polimerase, enzima que replica os cromossomas durante a mitose celular, não pode replicar os finais de pares de bases de cada cromossoma, o que resulta no encurtamento progressivo (até 150 pares de bases) dos telómeros em cada divisão celular. Desta forma, os telómeros curtos são reconhecidos como danos no DNA, vão comprometer a transcrição genética e sinalizar a senescência celular ou morte celular (apoptose). Este processo pode ser acelerado pela exposição à radiação UV e por outros danos causados ao DNA (Hwang et al, 2011; Mukherjee et al, 2006);
- Degradação e diminuição da síntese de colagénio da matriz extracelular – A exposição solar ativa os recetores responsáveis pelo fator de crescimento na superfície de queratinócitos e fibroblastos desencadeando a produção de citocinas. Com a ativação desses recetores ocorre a transcrição do AP-1 que estimula os genes de transcrição das MMPS que são secretadas pelos queratinócitos e fibroblastos e provocam a quebra do colagénio e de outras proteínas da MEC. As MMPs são endopeptidases responsáveis pela degradação da MEC e das suas principais proteínas, colagénio, elastina e proteoglicanos. As ROS são criadas durante o processo de geração de energia oxidativa mitocondrial e são consideradas a causa do envelhecimento intrínseco devido à destruição de constituintes celulares, incluindo proteínas, lípidos e DNA (Hwang et al, 2011);
- Glicação - É uma reação não enzimática que ocorre entre proteínas e glicose gerando produtos finais de glicação avançada (AGEs). Estes produtos acumulam-se com o envelhecimento e contribuem para acelerar o fotoenvelhecimento por precipitar a apoptose dos fibroblastos (Katta & Desai, 2014).

São inúmeras as teorias actualmente existentes acerca das prováveis causas do envelhecimento embora nenhuma totalmente confirmada (Carraro & Costa, 2011):

- A teoria dos radicais livres advoga que um radical livre que tem falta de um eletrão para completar o número ideal de ligações, quando presente no organismo, procura estabilizar-se desestruturando moléculas do organismo promovendo assim o envelhecimento cutâneo;
- A teoria do desgaste defende que o organismo, com o passar do tempo e com o uso, vai-se desgastando e o seu funcionamento vai ficando debilitado;
- A teoria autoimune mostra que, com excessivas divisões celulares, as células apresentam mutações tornando-as irreconhecíveis havendo, por isso, uma resposta autoimune que as elimina levando ao envelhecimento;
- A teoria do relógio biológico explica que o organismo possui um relógio que indica quando o corpo deve envelhecer;
- A teoria da multiplicação celular afirma que as multiplicações celulares diminuem com o passar do tempo o que leva ao envelhecimento;
- A teoria da radiação UV baseia-se na tese de que o organismo responde à exposição solar excessiva promovendo a formação de radicais livres que ajudam a causar o envelhecimento.

1.4.1 Envelhecimento Intrínseco vs Fotoenvelhecimento

Fazendo uma breve comparação entre o envelhecimento intrínseco, endógeno ou cronológico e o envelhecimento extrínseco, exógeno ou fotoenvelhecimento, ambos causam alterações fisiológicas e patológicas na pele e afetam vários processos biológicos, causando anormalidades na biossíntese de lípidos, na diferenciação epidérmica e no stress oxidativo (McGrath, Robinson & Binder, 2012).

Na tabela 1 estão resumidas as principais diferenças entre os dois tipos de envelhecimento (Mukherjee et al, 2006):

Tabela 1: Envelhecimento intrínseco vs Fotoenvelhecimento (Adaptado de Mukherjee et al, 2006)

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

Como pode constatar-se, ambos os processos causam alterações da matriz dérmica que contribuem para a formação de rugas, flacidez e fragilidade da pele. Ora, como aquela é composta por proteínas como o colagénio, a elastina e proteoglicanos que conferem resistência à pele, com o passar do tempo verifica-se a senescência de células de fibroblastos dérmicos e a degradação dos componentes da matriz dérmica, especialmente fibras de colagénio, que tendem a acentuar-se com a exposição à radiação UV (Hwang et al, 2011).

O fotoenvelhecimento aparenta assim, não ser mais do que um processo de aceleração do envelhecimento intrínseco que, *per si*, induz invariavelmente alterações na pele ao longo da vida (Kasamatsu et al, 2011).

1.5 Objectivo

O objetivo da presente monografia consiste na avaliação do processo de envelhecimento cutâneo por exposição à radiação solar e, na análise integrada de produtos utilizados para o retardamento do fotoenvelhecimento cutâneo.

CAPÍTULO II – DESENVOLVIMENTO

2.1 Estratégias para prevenir/retardar o fotoenvelhecimento

O aumento da esperança de vida e concretamente nos países mais desenvolvidos, o envelhecimento da população tem promovido a procura de medidas que previnam e retardem o envelhecimento cutâneo (Ganceviciene et al, 2012; Nardin & Guterres, 1999; Rabe et al, 2006; Tran, Townley, Barnes & Greive, 2014).

O crescente envelhecimento da população tem provocado um aumento na procura de produtos anti envelhecimento e, deste modo, através do conhecimento mais aprofundado sobre a estrutura e função da pele foram estudados vários tratamentos, medidas preventivas, processos invasivos e agentes terapêuticos, tópicos e sistémicos, para a prevenção e retardamento do fotoenvelhecimento cutâneo (Ganceviciene et al, 2012; Nardin & Guterres, 1999; Rabe et al, 2006; Tran et al, 2014).

As várias estratégias anti envelhecimento têm-se baseado nos três componentes estruturais primários da derme (colagénio, elastina e GAGs) tentando reverter os sinais dérmicos e epidérmicos do envelhecimento. As principais estratégias utilizadas para prevenir/retardar o envelhecimento são (Ganceviciene et al, 2012):

- Cuidados diários adequados da pele (ex: limpeza, hidratação, cuidados específicos);
- Hábitos e estilo de vida saudável: radiação solar, actividade física, nutrição adequada, stress, fumo de tabaco, poluição;
- Uso de proteção solar adequada;
- Uso de agentes tópicos e sistémicos: antioxidantes, reguladores celulares e terapia de reposição hormonal;
- Recurso a procedimentos estéticos invasivos: peelings químicos, laser foto-rejuvenescimento, radiofrequência, correção de rugas, restauração de gordura e perda de volume, aumento da pele e contornos;

Numa pele envelhecida, os cuidados diários adequados traduzem-se num valor acertado para o tecido cutâneo, restabelecendo a ação de barreira do tecido contra a desidratação, a penetração de ROS e radiação, podendo, por isso, aumentar a regeneração da pele (elasticidade) e retardar a formação de rugas (Ganceviciene et al, 2012).

A dieta pode influenciar as condições dermatológicas, minimizando modificações funcionais e bioquímicas da pele envelhecida, bem como os efeitos psicológicos a estas associados. A mudança nos hábitos alimentares tem vindo a revelar-se essencial na prevenção do fotoenvelhecimento e cancro da pele (Dias, 2008; Katta & Desai, 2014).

Deste modo, é aconselhável fazer-se uma alimentação rica em frutas (limão, laranja, kiwi e goiaba) e legumes (brócolos, espargos, couve e pimentão) ricos em vitaminas e minerais com ação antioxidante que contribuem para a melhoria da qualidade de vida (Dias, 2008). Também alimentos como o orégão, canela, cravo, gengibre e alho são capazes de inibir a produção de AGEs que provocam mudanças estruturais na pele (redução da elasticidade e aumento da rigidez) (Katta & Desai, 2014).

Estudos realizados no homem têm suportado o papel da dieta na redução de danos resultantes da fotocarcinogénese. Fitonutrientes, compostos que derivam de plantas encontrados em alimentos, como o licopeno e beta-caroteno, são capazes de proteger a pele contra os danos causados pelas radiações UV, tais como o eritema e danos no DNA. Também o fitonutriente genisteína é um excelente inibidor da expressão de MMPs induzidas por radiação UVB, apresentando efeitos benéficos no fotoenvelhecimento da pele (Katta & Desai, 2014; Uliasz & Spencer, 2004).

Apesar de alguns alimentos ou ingredientes serem benéficos para a pele, existem outros, como o açúcar, que podem acelerar os sinais de envelhecimento, dado que promovem a reticulação das fibras de colagénio através do processo de glicação. Neste processo, ocorre uma ligação covalente entre os aminoácidos do colagénio e da elastina que leva à produção de AGEs. Daqui decorre a importância da prevenção dietética visto ser impossível reparar ligações cruzadas (Katta & Desai, 2014).

A capacidade antioxidante das células epidérmicas diminui com a idade sendo, por isso, necessário o uso de suplementos alimentares que contenham antioxidantes necessários para prevenir o stress oxidativo e danos no DNA (Lorencini et al, 2014).

Os antioxidantes nutricionais são, de facto, importantes para retardar o envelhecimento pela forma como neutralizam os radicais livres, reduzem as concentrações de peróxido, reduzem o ferro para diminuir a produção de ROS e neutralizam os ROS através do metabolismo de lípidos, ácidos gordos e ésteres de colesterol. Assim, uma alimentação correta é uma importante fonte de antioxidantes, nomeadamente vitamina A, vitamina B3, vitamina C, vitamina E, carotenóides e

oligoelementos/micronutrientes (cobre, selênio, zinco, silibina, L-prolina, L-lisina, manganês, extrato de semente de uva e sulfato de glucosamina) (Ganceviciene et al 2012). Estes antioxidantes são, por sua vez, essenciais porque têm efeitos fotoprotetores como a redução do eritema, a formação de células queimadas pelo sol, as alterações no DNA, na imunossupressão de radiação UV, nas anormalidades de pigmento e nas mudanças resultantes do fotoenvelhecimento (Pinnel, 2003).

Em suma, ajustamentos dietéticos são uma componente importante para a prevenção de muitas condições dermatológicas, nomeadamente do fotoenvelhecimento cutâneo (Katta & Desai, 2014).

O uso de uma proteção solar adequada também se apresenta como uma estratégia de prevenção/retardamento do fotoenvelhecimento cutâneo. Para que o indivíduo usufrua de uma proteção solar adequada, deve privilegiar-se o uso de chapéus, guarda-sóis, óculos escuros e maquilhagem, devendo esta ser reaplicada pelo menos a cada duas horas. Não obstante a utilização destes meios de proteção, deve evitar-se a exposição prolongada ao sol, sobretudo durante as horas de maior incidência de raios UV, procurando usar roupas protetoras de maneira a prevenir o fotoenvelhecimento cutâneo e até mesmo o cancro de pele (Ferreira et al, 2013). Os tecidos mais grossos, como lã e materiais sintéticos, transmitem menos radiação UV tendo maior índice de proteção solar enquanto o algodão e linho apresentam um baixo índice de proteção contra raios UV. A lycra pode bloquear 100% dos raios UV quando se encontra relaxada (Kullavanijaya & Lim, 2005).

2.1.1 Mecanismos naturais de defesa da pele

O princípio da fotoproteção da pele humana assenta na física da absorção, dispersão, reflexão e inativação de radicais livres e ROS criados ao nível cutâneo pela exposição solar (Bahia, 2003c).

A nível endógeno, a pele apresenta vários mecanismos de defesa contra a radiação UV (Rabe et al, 2006):

- Pigmentação cutânea, que depende do tipo de cor de pele;
- Aumento da espessura da epiderme, que ajuda a proteger contra os danos UV adicionais;
- Mecanismos de reparação do DNA, onde é ativada a transcrição de p53 ficando as células presas na fase G1 do ciclo celular permitindo a reparação do DNA;

- Apoptose celular quando o dano é muito grave para reparar;
- TIMPs que regulam as ações das MMPs;
- Antioxidantes que fornecem proteção contra ROS produzidos durante o metabolismo celular normal.

A resposta inicial ao fotodano ocorre na epiderme onde se verifica uma reparação hiperproliferativa com espessamento da epiderme e aumento da melanogénese. Tal como referido anteriormente, na epiderme encontram-se as células de langerhans que apresentam um papel importante a nível imunológico, com produção de células T auxiliares e células T supressoras que contribuem para a vigilância e rejeição de células tumorais. No envelhecimento causado pela radiação solar, estas células encontram-se diminuídas devido a um processo de regressão nas suas funções e com alterações degenerativas sugerindo dano celular direto (sem evidência de apoptose) (Benedetto, 1998).

A pigmentação cutânea constitui uma reação de defesa do organismo, na medida em que os raios solares, ao penetrarem até à camada germinativa da epiderme, vão transformar os pigmentos melânicos claros em melanina corada. Esta pigmentação pode atuar de duas formas (Barata, 1994c):

- Por pigmentação direta, situação em que a pele escurece progressivamente e o bronzeado é obtido pelas radiações UVA;
- Por pigmentação indireta através do aparecimento de um eritema que dá uma tonalidade castanha à pele, obtida pelas radiações UVB.

A facilidade de pigmentação da epiderme está dependente de reações enzimáticas e de mecanismos hormonais que diminuem com a idade, tornando-se a coloração da pele irregular, para além de que a exposição aos raios aumenta o aparecimento de manchas pigmentares senis (Barata, 1994c).

Após exposição à radiação solar, a ativação da resposta protetora da pele a danos celulares induz a produção de melanina por melanócitos e a proliferação e deposição de melanina em queratinócitos. A capacidade da pele para realizar esta função depende da via de sinalização melanocortina1 (MC1R). A figura 6 apresenta esquematicamente esta via que, quando ativada pela α -hormona estimulante do melanócito (MSH- α), a MC1R inicia a cascata de proteção contra a radiação UV ativando a adenilato ciclase. Esta, por sua vez, converte ATP em cAMP que ativa a PKA. De seguida, a PKA fosforila o

pCREB (elemento de ligação cAMP-sensível) que induz a ativação do fator de transcrição microftalmia (MITF) responsável pela produção do pigmento melanina e de antioxidantes que reduzem os ROS. Assim, a pele fica protegida dos efeitos nocivos da luz solar, dado que a melanina fica depositada na epiderme para interferir com a penetração dos fótons UV (Ortiz et al, 2014).

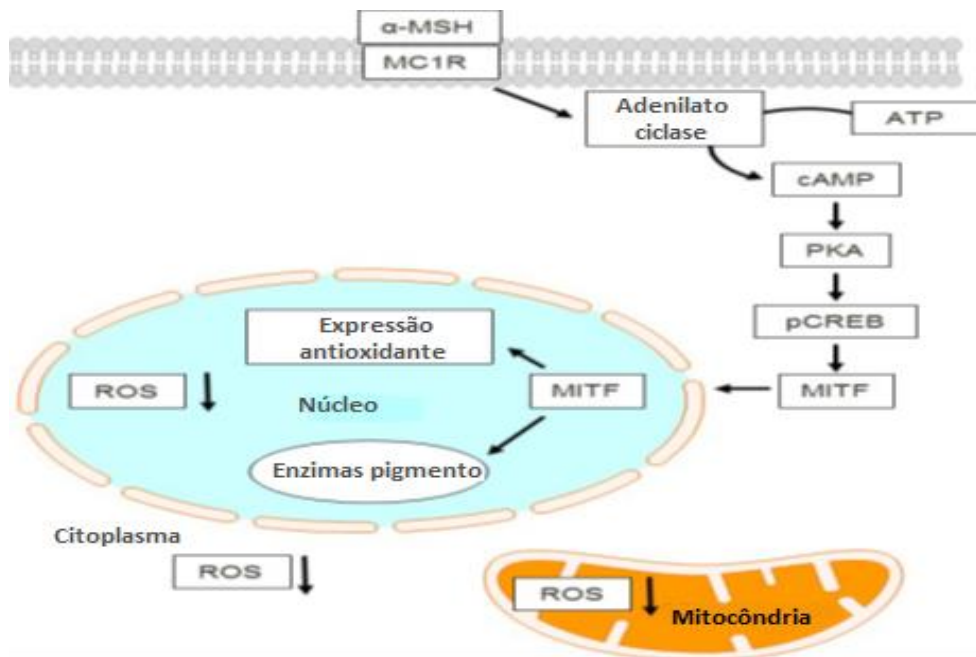


Figura 6: Cascata dos melanócitos: sinalização MC1R
(Adaptado de Ortiz et al, 2014)

Com esta fotoproteção verifica-se uma diminuição da dose de radiação UV que atinge os queratinócitos, melanócitos, fibroblastos, células endoteliais e fibras na derme (Wulf et al, 2004).

Adicionalmente, todas as células apresentam vários sistemas de reparação de DNA capazes de proteger a célula através da remoção das lesões deste, como a reparação direta, reparo por excisão de bases (BER), reparo incompatível e reparo de excisão de nucleótidos (NER) (Matsumura & Ananthaswamy, 2003). Os danos causados pela radiação UVB são reparados pelo sistema NER enquanto os danos causados pela radiação UVA são reparados pelo sistema BER (Pandel et al, 2013). O mecanismo de reparação do DNA passa pelo desenrolamento da hélice do DNA circundante da lesão, pela dupla incisão da cadeia de DNA danificado e pela excisão do estiramento

danificado e a síntese de novo DNA. Quando a reparação do DNA não se mostra eficaz, pode ocorrer a morte celular por apoptose, que evita a transmissão de mutações para as células filhas. Caso isso não se verifique, ocorre a transcrição e replicação de células mutagênicas, levando à formação de cancro de pele. A proteína supressora de tumor p53 desempenha um papel importante na proteção de genoma, células, tecidos e pele contra a radiação UV, uma vez que induz uma paragem do ciclo celular na fase G1, permitindo a reparação de danos do DNA antes da sua replicação na fase S ou induz a morte celular por apoptose quando os danos de DNA são demasiado severos para reparar (Matsumura & Ananthaswamy, 2003). Deste modo, a senescência proliferativa, a paragem do ciclo celular, a reparação do DNA e a apoptose são vários mecanismos que envolvem a proteína p53 que é conhecida por provocar o encurtamento dos telómeros (Kosmadaki & Gilchrest, 2004).

As células têm uma rede de antioxidantes e enzimas antioxidantes cuja função consiste na inativação e limitação dos danos causados pelos radicais livres. As mitocôndrias são a principal fonte intracelular de níveis endógenos dos ROS e a superóxido dismutase de manganês (MnSOD) é a principal proteína reguladora dos ROS na mitocôndria. O antioxidante mais expressivo na célula é a glutathione e o seu nível e estado de oxidação depende do nível dos ROS na célula. No caso de haver um aumento dos ROS, devido a um excesso de radiações UV, e um esgotamento da glutathione, existem as enzimas de antioxidantes de recrutamento catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) para inativação do excesso de ROS (Ortiz et al, 2014).

Assim, existem dois tipos de antioxidantes na pele, os antioxidantes enzimáticos que podem ser lipofílicos ou hidrofílicos e os antioxidantes não enzimáticos oxidantes que ajudam a dissipar os ROS, agindo como sequestradores de radicais livres, mantendo assim a homeostase intracelular e reduzindo o potencial para os danos oxidativos celulares. Os antioxidantes enzimáticos protegem a célula por via enzimática apressando reações bioquímicas e incluem, SOD, CAT, glutathione peroxidase (GSHP) e glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-F). Os antioxidantes não enzimáticos incluem o ácido ascórbico (vitamina C) que é o principal e sequestrador de vários radicais livres de oxigénio, o alfa-tocoferol (vitamina E) que quebra a cadeia em membranas celulares, o retinol (vitamina A) que é um sequestrador de peróxido, o β -caroteno (precursor da vitamina A) que protege as membranas celulares contra lesões oxidativas e é um inibidor do oxigénio singuleto, ácido úrico, coenzima Q10 (CoQ10), e a glutathione

reduzida (GSHR) que é um dos mais abundantes antioxidantes biológicos que elimina vários radicais livres (Benedetto, 1998; Poljsak & Dahmane, 2011; Rabe et al, 2006). A CoQ10 é um antioxidante cuja forma reduzida (ubiquinol) inibe a peroxidação lipídica, protege as proteínas da membrana mitocondrial interna, por ser uma parte da cadeia respiratória mitocondrial, e também o DNA contra o stress oxidativo. Com o aumento da concentração da CoQ10 os processos da cadeia respiratória mitocondrial são reduzidos afetando o fornecimento de energia havendo por isso uma diminuição da viabilidade celular (Lohan et al, 2015).

Assim, os antioxidantes podem, por conseguinte, actuar de várias formas: quebrando a reacção em cadeia de modo a formar um radical menos reativo, desativando metais de forma a inativar radicais livres, eliminando o oxigénio singuleto (muito tóxico) ou neutralizando os ROS (Yadav et al, 2015).

No funcionamento normal celular, existe um equilíbrio entre a produção de ROS da mitocôndria e a expressão de enzimas antioxidantes como a CAT, SOD e a GSHP (Dunn & Koo, 2013). Na epiderme, a SOD catalisa a conversão de dois radicais superóxido em H_2O_2 e oxigénio sendo posteriormente o H_2O_2 reduzido em água e oxigénio com o auxílio da CAT e GSHP neutralizando, deste modo, o stress oxidativo (Chen et al, 2012; Peres, Terra, Guarnier, Cecchini & Cecchini, 2011).

No entanto, quando a célula se encontra sob stress este equilíbrio deixa de existir e os radicais livres alteram o comportamento das células causando danos no DNA, promovendo a transcrição de genes inflamatórios e proliferativos e destruindo as fibras de colagénio e elastina o que resulta na formação de sulcos e rugas na pele (Dunn & Koo, 2013).

Outra defesa da pele contra a radiação solar é a heme oxigenase que é responsável pelo catabolismo da heme em biliverdina com libertação de ferro que atua como indutor da ferritina. Fibroblastos marcados e irradiados com UVA regulam a heme oxigenase aumentando a ferritina que é responsável pela proteção a exposições subsequentes (Bahia, 2003c).

2.1.2 Produtos que retardam o fotoenvelhecimento

Como visto anteriormente, o corpo apresenta mecanismos naturais de defesa para evitar os danos causados por radicais livres, mas estes mecanismos podem ser

sobrecarregado com a exposição excessiva aos raios UV e levar ao stress oxidativo ou imunossupressão (Chen et al, 2012). Assim, uma estratégia para reforçar as defesas da pele é a aplicação tópica e a suplementação alimentar para neutralizar os ROS de fontes endógenas e exógenas e proteger a pele do fotoenvelhecimento (Chen et al, 2012; Peng et al, 2015).

2.1.2.1 Produtos cosméticos e Suplementos alimentares

Os produtos cosméticos de aplicação tópica devem ser adequados para uma limpeza, hidratação e restabelecimento do equilíbrio biológico da pele. Os cremes devem apresentar um carácter oclusivo (emulsões de água em óleo) formando uma película impermeável de modo a reduzir a perda de água transepidermica (Barata, 1994b).

Com o crescimento da procura por produtos que reduzem os efeitos cosméticos de envelhecimento verificou-se que o consumidor procura produtos que utilizem ingredientes naturais como as vitaminas, os minerais e os extratos orgânicos pois muitos estudos sugerem que estes produtos são mais eficazes na prevenção do envelhecimento da pele (Chiu & Kimball, 2003).

Os suplementos alimentares contêm micronutrientes tão variados como o selénio, a L-prolina, a L-lisina, o manganês, o cobre, o zinco, extrato de semente de uva e sulfato de glucosamina que tem revelado resultados significativos na ação sobre as rugas (Rabe et al, 2006).

O micronutriente selénio é essencial para a defesa contra o stress oxidativo, pelo seu efeito protector contra danos induzidos por radiação UV, bem como para a oxidação e danos no DNA (Pinnel, 2003). O selénio também serve como cofator de regeneração da vitamina E, otimiza a atividade da peroxidase e diminui a formação de bolhas induzida por raios UV, bem como a pigmentação (Chen et al, 2012). Encontra-se em grandes quantidades na carne, marisco e cereais (Dias, 2008).

O cobre é um micronutriente essencial na pele na medida em que estabelece as devidas pontes entre o colagénio e a elastina durante a formação do tecido conjuntivo. Encontra-se em quantidades apreciáveis nos crustáceos e nos cereais integrais (Dias, 2008).

O zinco constitui um elemento essencial para a pele na medida em que desempenha um papel fundamental na morfogénese, reparação, manutenção, protecção e defesa da pele (Dias, 2008). Adicionalmente, protege a pele contra a citotoxicidade induzida por radiação UV, danos no DNA e peroxidação lipídica. O zinco liga-se a uma série de moléculas biológicas influenciando a sua conformação, estabilidade e atividade, tendo, por isso, um efeito fotoprotetor (Pinnel, 2003). Encontra-se presente nas carnes vermelhas, crustáceos e cereais integrais (Dias, 2008).

A gluconolactona é benéfica no tratamento preventivo da elastose solar (Rabe et al, 2006).

A silibina elimina os ROS e evita a oxidação de lipoproteínas (Chen et al, 2012).

Os ácidos gordos essenciais são incorporados nas ceramidas da pele apresentando um papel estrutural e funcional sendo necessários para a flexibilidade e funcionalidade das membranas celulares na camada córnea (Dias, 2008).

Os ácidos gordos poliinsaturados ou ácido linoleico é importante na manutenção da barreira epidérmica à água, da integridade estrutural da camada córnea e da proliferação celular da pele. Este ácido normalmente encontra-se nos óleos alimentares (Dias, 2008).

Ainda outros compostos, como o ácido cafeico e o ácido ferrúlico são importantes a nível cutâneo pois apresentam-se como fotoprotectores devido à sua ação antioxidante. Estes encontram-se presentes no azeite e nas azeitonas (Dias, 2008).

Todos estes compostos conferem estabilidade contra a oxidação e, o zinco, selénio e germânio atuam como co-fatores para as enzimas antioxidantes de modo a aumentar a atividade destas (Yadav et al, 2015).

2.1.2.2 Protecção solar: Cosméticos solares

A aplicação de agentes tópicos fotoprotectores na rotina diária contribui para uma aparência saudável da pele e para a prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo (Ferreira et al, 2013).

A definição legal de filtros para radiações UV são “as substâncias que, contidas nos produtos de protecção solar, se destinam especificamente a filtrar certas radiações para proteger a pele contra os efeitos nocivos dessas radiações”. Estes produtos para protecção solar são uma das categorias incluídas na lista de produtos cosméticos e de higiene corporal, que segundo o diário da república são definidos como “qualquer substância ou

preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou corrigir os odores corporais” (DL, 2008).

O primeiro filtro solar, PABA, foi comercializado nos Estados Unidos, em 1928, como estratégia da fotoproteção uma vez que permite uma exposição ao sol por tempo maior e com menor risco de queimadura solar (Ferreira et al, 2013; Jansen, Osterwalder, Wang, Burnett & Lim, 2013).

Um “filtro solar ideal” é aquele que assegura uma proteção uniforme em toda a gama de radiação UV. Deve ser fotoquimicamente estável, ter a inclusão de enzimas ou reagentes ativos que ativam os sistemas de reparo de DNA celular, assegurar a estabilidade e segurança do filtro solar e a persistência e fotoestabilidade de tais filtros sob a radiação UV (Ferreira et al, 2013; González et al, 2008; Kullavanijaya & Lim, 2005). Adicionalmente este tipo de produtos devem ter atributos que os tornem adequados ao uso (Ferreira et al, 2013).

De modo a quantificar a atividade protetora dos filtros solares, surge em 1978 a definição de fator de proteção solar (FPS). O FPS especifica a quantidade de radiação UV necessária para provocar queimadura solar com filtro solar em comparação com a quantidade necessária para produzir queimadura solar sem filtro solar (DeHaven, Hayden, Armento & Oldach, 2014). Este mede apenas a proteção contra os raios UVB e é uma norma internacional pela qual a eficácia dos protetores solares é avaliada (Ferreira et al, 2013; Rabe et al, 2006).

Assim, um protetor solar com um FPS de 15 filtra até 94% da radiação UVB enquanto um protetor solar com um FPS de 30 oferece uma proteção superior a 97% (Kullavanijaya & Lim, 2005).

Os filtros UV que os produtos cosméticos podem conter são: derivados dos salicilatos, derivados do ácido p-aminobenzóico (PABA), derivados dos cinamatos, derivados das benzofenonas, derivados da cânfora e mistura de outros compostos (DL, 2008).

As substâncias fotoprotetoras podem ser aplicadas recorrendo a diversas aplicações galénicas, nomeadamente cremes, loções, sticks, aerosoles etc (Bahia, 2003a).

A grande vantagem dos óleos protetores solares e bronzeadores é a incorporação da substância fotoprotetora que na grande maioria têm caráter lipossolúvel. Têm o inconveniente de serem viscosos, o que dá origem a uma sensação desagradável quando aplicados na pele e, por essa razão, são adicionados de solventes (álcool oleico, esqualeno, palmitato de isopropilo, óleo de silicone) (Bahia, 2003a, 2003b, 2003c).

Os leites e cremes protetores solares são emulsões do tipo óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O) que são preferidos aos óleos por apresentarem um aspeto mais agradável, melhor consistência e melhor facilidade de aplicação. De referir, os cremes O/A são facilmente removidos pelo suor ou pelo banho enquanto os cremes A/O aderem à pele e persistem mais tempo mesmo quando sujeitos a banhos de água do mar (Bahia, 2003a, 2003b, 2003c).

As loções e geles são preparações alcoólicas ou hidro-alcoólicas que constituem um bom protetor para peles já sensibilizadas por agressões externas (Bahia, 2003a, 2003b, 2003c).

Os sticks são formas sólidas constituídas por mistura de ceras, óleos hidrogenados e vaselina utilizados em áreas restritas, lábios ou face (Bahia, 2003a, 2003b, 2003c).

Os aerosoles e formadores de espuma apesar de não trazerem vantagem relativamente aos anteriores, são muitas vezes preferidos uma vez o produto não ter de ser espalhado com as mãos evitando o engorduramento destas (Bahia, 2003a, 2003b, 2003c).

Os produtos para uso após a exposição solar tem um papel importante, uma vez que o excesso de temperatura cria uma vasodilatação periférica ao nível da pele. Estes produtos são preparações com água (cremes O/A, leites, loções) que contém azulenos, alantoína, vitamina A e extratos vegetais com propriedades cicatrizante, calmante e emoliente (Bahia, 2003a, 2003b, 2003c).

Os agentes de proteção solar podem também ser encontrados nos produtos de cabelo de modo a proteger contra a alteração da cor e danos de proteínas induzidos pelos raios UV (Sambandan & Ratner, 2011).

Os filtros solares podem dividir-se em agentes orgânicos (bloqueadores químicos) e agentes inorgânicos (bloqueadores físicos) (Sambandan & Ratner, 2011). Os filtros físicos ou de barreira (dióxido de titânio, talco, óxido de zinco, caolim e ictamol) são opacos, tem amplo espectro e refletem as radiações, enquanto os filtros químicos

absorvem as radiações UVB ou UVA ou juntamente os dois tipos de radiação (Ferreira et al, 2013).

Os agentes inorgânicos mais utilizados são o óxido de zinco e o dióxido de titânio, ambos fotoestáveis, que atuam por reflexão ou dispersão visível, UV, ao longo de um amplo espectro (Sambandan & Ratner, 2011). Têm estrutura química não saturada, absorvem radiações UV e para serem efetivos devem absorver radiações entre 290 a 400 nm (UVA ou UVB) (Tofetti & Oliveira, 2006). O óxido de zinco é mais eficaz na proteção contra a radiação UVA enquanto o dióxido de titânio na proteção contra a radiação UVB mas, eles são mais eficazes na absorção em pequenos c.d.o, ou seja longe da zona de UVA. Estes ingredientes apresentam-se revestidos de dimeticone ou sílica pois assim há uma redução da formação de radicais livres e um aumento da fotoestabilidade (Sambandan & Ratner, 2011).

Os agentes orgânicos podem dividir-se em agentes UVB orgânicos e UVA orgânicos. Os protetores solares UVB orgânicos ao absorverem a radiação UV vão convertê-la em energia térmica. O agente orgânico mais potente é o PABA que têm uma elevada capacidade de se ligar a queratinócitos aumentando a coloração da pele e resistindo à água. No entanto, este ingrediente provoca bastantes alergias tendo de ser substituído por derivados de PABA (padimato O) menos eficazes. Também existem outros ingredientes, embora menos potentes que este, como o octinoxato e o cinoxato que visto terem reduzida resistência à água têm de ser aplicados mais frequentemente. Os agentes UVB orgânicos mais fracos de todos são os salicilatos (octisalato, homosalato e salicilato trolamina) que são utilizados para reduzir a fotodegradação de outros ingredientes ativos visto serem altamente fotoestáveis (Sambandan & Ratner, 2011).

Os agentes UVA orgânicos são fotolábeis e a sua oxidação pode interferir com o sistema antioxidante. Deste grupo de ingredientes fazem parte as benzofenonas (oxybenzona, sulibenzona e dioxibenzona), o meradimato e a avobenzona que é um filtro potente de UVA, ou seja filtra eficazmente a radiação UVA no entanto é bastante fotolábil pois 1h de exposição ao sol vai diminuir em 50% as suas propriedades fotoprotetoras (Sambandan & Ratner, 2011).

A qualidade de um fotoprotetor depende de seu FPS e das suas propriedades físico-químicas (formação de uma película ideal sobre a pele, estabilidade, baixa hidrossolubilidade e hipoalergenicidade) (Tofetti & Oliveira, 2006).

De modo a aumentar o espectro de ação dos protetores solares, os cinamatos e salicilatos são misturados com outros absorventes de UVB para aumentar o FPS e a avobenzona pode ser misturado com homosalato e octisalato para aumentar o espectro de ação. Também às benzofenonas e à avobenzona pode ser adicionado o octocrileno de modo a melhorar a fotoestabilidade de protetores solares com estes agentes (Sambandan & Ratner, 2011).

Os protetores solares contêm vários princípios ativos que permitem evitar danos causados pela exposição UV nomeadamente os carotenóides (licopeno), as combinações de antioxidantes como a vitamina C e E, os flavonóides e fenólicos dietéticos; a genisteína e o ómega 3 (González et al, 2008).

Os protetores solares continuam a ser uma estratégia adotada para a proteção contra as radiações UV no entanto, os filtros solares têm muito mais proteção contra UVB do que UVA oferecendo apenas 55% de proteção contra a formação de radicais livres. Por esta razão, o uso de protetores solares em combinação com antioxidantes e retinóides são bastante relevantes para melhorar os efeitos protetores e prevenir o fotoenvelhecimento (Ganceviciene et al, 2012).

Muitos filtros solares são comercializados a partir de bactérias que têm o efeito de anti envelhecimento uma vez que existem vários compostos existentes em organismos aquáticos (cianobactérias, algas, fitoplâncton) que são considerados fotoprotetores (Pallela, Na-Young & Kim, 2010).

Embora os protetores solares possam proteger a pele das alterações associadas ao fotoenvelhecimento, eles podem trazer efeitos adversos como a sensibilidade de contacto, o risco de deficiência de vitamina D e a estrogenidade (Sambandan & Ratner, 2011).

A proteção solar é usada como prevenção primária mas a sua proteção não é ideal devido ao uso inadequado, proteção espectral incompleta e toxicidade (Pinnel, 2003).

Assim, a academia americana de dermatologia (AAD) faz várias recomendações para uma boa fotoproteção da pele de modo a prevenir os danos da pele induzidos por radiação UV. São elas o uso diário de um protetor solar com FPS de 30 e com amplo espectro (UVA/UVB), a aplicação uniformemente de 15 a 30 minutos antes da exposição solar para que haja tempo de ser absorvido e desempenhar o seu efeito protetor, a reaplicação com frequência principalmente após contacto com água ou

transpiração intensa, evitar o sol no seu pico (entre as 10h e as 16h), o uso de sticks para áreas sensíveis como lábios, nariz e orelhas e o uso de óculos de sol, chapéu e roupas de proteção solar (Sambandan & Ratner, 2011; Tofetti & Oliveira, 2006).

Em suma, os protetores solares são bastante importantes na exposição solar uma vez que protegem contra as queimaduras solares e contra efeitos nocivos da radiação UV, evitando o fotoenvelhecimento precoce da pele e, deste modo já se encontram ingredientes de proteção solar nos cosméticos de cuidados de pele (Sambandan & Ratner, 2011; Tofetti & Oliveira, 2006).

2.1.2.3 Ingredientes activos

2.1.2.3.1 Vitaminas

Vitamina A

Os retinóides são constituídos pela vitamina A (retinol) e pelos seus derivados naturais retinaldeído, ácido retinóico (tretinoína) e ésteres de retinil. A vitamina A não é sintetizada pelo nosso organismo, portanto tem de ser fornecida pelos alimentos de origem animal (fígado de vitela, frango e bacalhau), na forma de ésteres de retinil, e pelos alimentos de origem vegetal (vegetais de folhas amarelas e verdes, frutas amarelas e vermelhas e cenouras) na forma de beta-caroteno (pró-vitamina A) que são depois convertidos em retinol antes da absorção, a partir do intestino (Mukherjee et al, 2006; Santos, 2013). Os carotenóides, onde se destaca o beta-caroteno (pró-vitamina A), são estruturas instáveis que possuem actividade antioxidante na medida em que tem a capacidade de desactivar o oxigénio singuleto e neutralizar radicais peroxil, reduzindo os danos causados no DNA e nos lípidos. O mecanismo de anti envelhecimento desta pró-vitamina A passa pela sua incorporação nas membranas celulares, ligando-se aos radicais peroxil e interrompendo a cadeia de oxidação, protegendo, assim, os lípidos dos tecidos contra a peroxidação. Assim, a ação protetora dos carotenóides contra danos oxidativos mostra o seu efeito benéfico no fotoenvelhecimento da pele (Santos, 2013).

Os retinóides podem encontrar-se nos queratinócitos na forma de retinol ou na forma de ésteres de retinilo e são necessários em processos biológicos como a embriogénese, reprodução, visão, crescimento, inflamação, diferenciação, proliferação e apoptose, sendo que, ao nível da epiderme, é relevante na proliferação epidérmica, na queratinização, modificando a síntese de queratina, no processo de descamação, na

secreção sebácea e na composição da MEC. Ao nível da derme, a vitamina A influencia a proliferação de fibroblastos e o metabolismo do colagénio (Mukherjee et al, 2006; Torras, 1996). Para além disso, os fibroblastos são capazes de modificar a expressão de genes que codificam fatores de crescimento e transdução de sinal (Bagatin et al, 2014).

Na pele estão presentes dois subtipos de recetores de retinóides: os recetores do ácido retinóico (RAR) α , β e γ e os recetores de retinóide X (RXR) α , β e γ . Ao nível dos queratinócitos epidérmicos encontram-se os recetores RXR- α e RAR- γ , e nos fibroblastos dérmicos está presente o recetor RAR- β (Torras, 1996).

O mecanismo de ação dos retinóides tópicos na prevenção do fotoenvelhecimento inicia-se com o aumento da proliferação epidérmica que, por sua vez, leva ao espessamento da epiderme, seguindo-se a compactação do estrato córneo e, por fim ocorre a biossíntese e a deposição dos GAGs (Mukherjee et al, 2006). Também Ogden, Samuel & Griffiths (2008) têm estudado os mecanismos de ação dos retinóides e verificaram que o ácido retinóico (RA), é convertido na epiderme em 13-cis-retinóico (isotretinoína) apesar de 50% permanecer na sua forma normal. De seguida, ao nível do citoplasma da célula, o retinóide ativo liga-se a uma proteína de ligação celular RA (CRABP) que transporta RA para o núcleo.

Os retinóides podem afetar a transcrição do gene de duas formas: agindo diretamente sobre os genes que contêm elementos de resposta ao retinóide ou, indirectamente, através da inibição da transcrição. Este mecanismo ocorre através da ligação e ativação de duas famílias de recetores de retinóides nucleares, RAR e RXR (Ogden et al, 2008).

Vários autores demonstraram que o retinol (vitamina A) regula a manutenção normal de diferenciação e crescimento epidérmico, induzindo o espessamento da epiderme, inibe a indução das MMPs pelos raios UV, estimula a síntese de colagénio na pele fotoenvelhecida e reduz mais a perda de água transepidérmica e descamação que o RA (Mukherjee et al, 2006; Chiu & Kimball, 2003). Assim, a vitamina A pode ter um papel antioxidante ou pró-oxidante dado que influencia o oxigénio singuleto, inibindo a peroxidação lipídica, e inibe os radicais livres, sendo, por conseguinte, eficaz na progressão do fotoenvelhecimento (Mukherjee et al, 2006; Oliveira & Schoffen, 2010).

De acordo com Torras (1996), num estudo iniciado por Kligman et al em 1986, verifica-se que no envelhecimento da pele o estrato córneo é espesso, a camada granular

é fina, há perda de polaridade e desorganização dos queratinócitos (Fig 7). Após o tratamento com um creme de tretinoína durante 3 meses, o estrato córneo ficou mais fino, a camada granulosa espessada, os queratinócitos menos desorganizados, verificando-se uma restauração da polaridade celular e, ao nível da derme, registou-se a formação de novo colagénio e novos vasos sanguíneos (Fig 8).

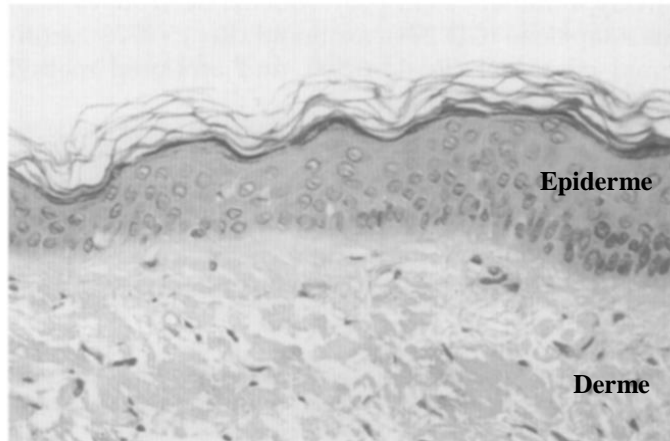


Figura 7: Envelhecimento da pele sem aplicação de tretinoína
(Adaptado de Torras, 1996)

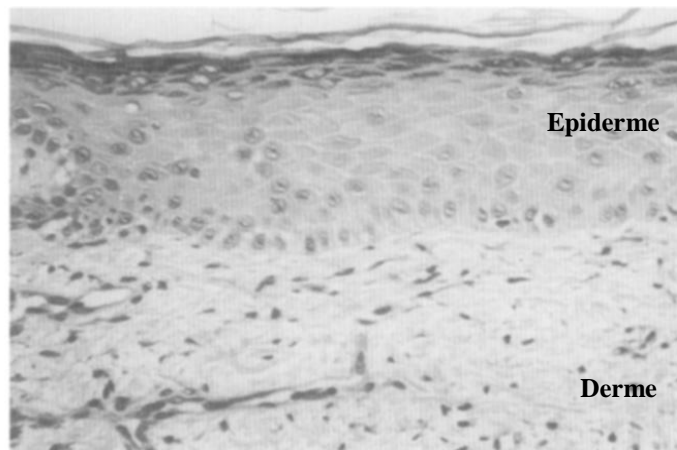


Figura 8: Envelhecimento da pele com aplicação de tretinoína
(Adaptado de Torras, 1996)

Assim, verifica-se que a tretinoína aplicada em pele fotodanificada, mostra-se eficaz em reverter danos estruturais cutâneos, tais como a redução de rugas, de hiperpigmentação e da aspereza da pele. Esta ação é atribuída à capacidade para aumentar a proliferação epidérmica, causar o espessamento da epiderme e a síntese de novo colagénio (Gilcrest, 1997; Miura, Takada & Ooe, 2012).

O tratamento prévio do fotoenvelhecimento com tretinoína apresenta resultados benéficos, dado que se verifica um bloqueio completo da síntese de colagenases e gelatinases, evitando-se a degradação do colagénio (Mukherjee et al, 2006).

Ao ligar-se a receptores nucleares o RA melhora o fotoenvelhecimento, influenciando a reparação do DNA e a expressão do gene que estimula o crescimento e diferenciação de queratinócitos e fibroblastos e produção de matriz extracelular (Bagatin et al, 2014; Chung, Hanft & Kang, 2003).

Assim, a tretinoína é utilizada no tratamento do fotoenvelhecimento mostrando melhoria da pele danificada pela radiação UV, no entanto a utilização desta causa reações irritantes inevitáveis. De modo a ultrapassar esta barreira, foi desenvolvida a tretinoína encapsulada por ciclodextrina (RA/CyD) sendo esta uma abordagem que utiliza um sistema de entrega do fármaco para otimizar a terapia com a tretinoína tópica. Estas CyDs são conhecidas para melhorar a fotoestabilidade e superar potentes propriedades indesejáveis (Miura et al, 2012).

É de elevada importância referir que a tretinoína tópica têm efeitos teratogénicos em mulheres grávidas portanto não deve ser usada durante a gravidez, principalmente no primeiro trimestre (Gilchrest, 1997).

Desta forma, conclui-se que a tretinoína previne o fotoenvelhecimento inibindo a capacidade da radiação UV induzir as MMPs e repara a pele envelhecida pela luz estimulando a produção de pró-colagénio (Griffiths, 2001).

O retinaldeído que resulta da conversão do retinol em ácido retinóico (tretinoína), é um agente tópico bastante útil para o tratamento do fotoenvelhecimento uma vez que traz benefícios na redução de rugas e uma frequência mais baixa de causar irritação (Mukherjee et al, 2006; Ramos-e-Silva et al, 2013).

Os retinóides são então substâncias ativas que normalizam o ciclo de vida dos queratinócitos, normalizam a propagação de melanossomas e eliminam radicais livres (Ramos-e-Silva et al, 2013).

Em suma, verifica-se que a vitamina A (retinol) e as suas formas tretinoína e retinaldeído são anti envelhecimento pois ligam-se aos recetores nucleares para inibir a AP-1 e MMP-1 havendo assim o aumento da produção de colagénio e o aumento da espessura da epiderme (Chen et al, 2012).

Vitamina B3

As formas primárias da vitamina B3 normalmente usadas em produtos cosméticos são a niacinamida, nicotinamida (forma ativa da vitamina B3), ácido nicotínico e ésteres de nicotinato (Santos, 2011).

A niacinamida apresenta benefícios anti envelhecimento na medida em que regula o metabolismo celular e a regeneração da elasticidade da pele, pigmentação e eritema e promove a melhoria do composto lipídico da barreira epidérmica reduzindo a perda de água transepidérmica (Ganceviciene et al, 2012; Ramos-e-Silva et al, 2013).

Foi demonstrado que a nicotinamida aumenta a produção de colagénio e estimula a diferenciação de queratinócitos melhorando assim a função de barreira e a aparência da pele com a redução de rugas finas, manchas hiperpigmentadas, manchas vermelhas e palidez (Tran et al, 2014).

Vitamina C

A vitamina C (ácido L-ascórbico) é um antioxidante predominante da pele, com efeito anti envelhecimento, que neutraliza os radicais livres em compartimentos aquosos da pele protegendo a pele dos danos induzidos pela radiação UV e, ajuda a regenerar as formas oxidadas de vitamina E (alfa-tocoferol) (Ganceviciene et al, 2012; Tran et al, 2014). Para além disso, ela também é um cofator das enzimas responsáveis pela síntese de colagénio regulando a sua transcrição, pela síntese de elastina reduzindo a acumulação da mesma numa pele envelhecida pela radiação UV, pela redução da síntese do pigmento da pele e por manter a hidratação da pele melhorando a função de barreira da mesma (Chen et al, 2012; Ganceviciene et al, 2012; Pinnel, 2003). O que se verifica é que o ácido L-ascórbico inibe a síntese de MMP-1 melhorando a aparência da pele em termos de firmeza, suavidade e secura reduzindo a presença de rugas (Ganceviciene et al, 2012; Tran et al, 2014; Helfrich, Sachs & Voorhees, 2008).

As principais fontes alimentares de vitamina C são os vegetais verdes, o tomate, a batata, o kiwi e os citrinos (Dias, 2008).

O mecanismo de ação desta vitamina passa pela sua perda de carga iónica e manter um pH inferior a 3,5 de modo a penetrar no SC. Assim, a aplicação tópica de cosméticos ricos em vitamina C é difícil, sendo a suplementação alimentar preferida (Chen et al, 2012; Ganceviciene et al, 2012).

De referir, a combinação de retinol com vitamina C pode inverter as alterações da pele induzidas quer pelo envelhecimento cronológico quer pelo fotoenvelhecimento (Mukherjee et al, 2006).

Vitamina D

A vitamina D ou colecalciferol é representada pela sua formação endógena no tecido cutâneo após exposição à radiação UVB, uma vez que existe um precursor da vitamina D, a pró-vitamina D₃, armazenado na epiderme (60%) e derme (40%) que com a absorção da radiação UVB altera a sua conformação dando origem à pré-vitamina D₃ (Dias, 2008; Marques, Dantas, Fragoso & Duarte, 2010). De seguida, a pré-vitamina D₃ abandona a pele de modo a evitar a sua fotodegradação e, no fígado e rins vai sofrer hidroxilações sucessivas responsáveis pela sua transformação em vitamina D₃ (Dias, 2008).

A melanina, por competir com a pró-vitamina D₃ por fotões UVB, vai limitar a síntese de pré-vitamina D₃, assim como a espessura da pele, a idade e o uso de protectores solares vão também influenciar a síntese de vitamina D (Dias, 2008).

Desta forma, a ingestão de vitamina D através de alimentos (salmão, atum, óleos de fígado de peixe e gema de ovo) deve assumir um papel relevante no fotoenvelhecimento cutâneo (Dias, 2008; Marques et al, 2010).

As principais ações da vitamina D passam pela inibição da proliferação dos queratinócitos e pelo aumento da sua diferenciação, pela inibição da síntese de colagénio tipo I e, quando aplicada topicamente, pela inibição de células queimadas pela radiação UVB (Dias, 2008; Marques et al, 2010).

Vitamina E

A vitamina E (α -tocoferol) é um importante antioxidante na medida em que impede que as radiações UV causem danos na pele (Tran et al, 2014).

Encontra-se presente em alimentos como os grãos de cereais integrais, nozes, frutos, vegetais, algumas carnes e em óleos vegetais (Dias, 2008).

Esta vitamina, apresenta efeitos anti-inflamatórios, anti proliferativos e aumenta a capacidade da pele para manter a sua humidade, para acelerar a epitelização e contribuir para a fotoproteção da pele (Ganceviciene et al, 2012). É eficaz na proteção de

membranas celulares vítimas de stress oxidativo uma vez que elimina os radicais livres causadores de peroxidação lipídica e fotoenvelhecimento (Chen et al, 2012; Chiu & Kimball, 2003). Para além disso, aumenta a hidratação do SC melhorando a função de barreira da pele assim como reduz as rugas finas e melhora a suavidade da pele. Todas estas propriedades e o facto de ser um importante antioxidante, faz com que seja muito utilizada na prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo, sendo veiculada quer em suplementos orais como em produtos de uso tópico (Chiu & Kimbal, 2003; Pinnel, 2003; Tran et al, 2014).

2.1.2.3.2 Flavonóides e Polifenóis

Os polifenóis são antioxidantes que têm a capacidade de proteger a pele contra os efeitos nocivos da radiação UV, nomeadamente uma redução na inflamação da pele, no stress oxidativo e nos danos induzidos por UVA (rugosidade e flacidez) (González et al, 2008; Katta & Desai, 2014).

O uso de polifenóis de chá verde (antioxidante) tem demonstrado uma redução de marcadores de imunossupressão e uma inibição da expressão de MMP-1 nos fibroblastos epidérmicos assim como da atividade de AP-1 (Chen et al, 2012; González et al, 2008; Rabe et al, 2006).

As algas marinhas, apresentam um elevado teor de compostos fenólicos que têm a capacidade de reduzir a expressão de MMPs em fibroblastos epidérmicos. Para além disso, e através de vários estudos, pode concluir-se que as algas podem reduzir a apoptose de células, induzida por radiação UV, sendo por isso considerados compostos antioxidantes (Pallela et al, 2010).

Deste modo, os flavonóides, subclasse de polifenóis, são antioxidantes com efeitos terapêuticos na prevenção do fotoenvelhecimento uma vez que inibem características do fotoenvelhecimento como o aumento da espessura da epiderme, as alterações na organização do tecido conjuntivo e a destruição de componentes (fibras de colagénio) da MEC (Mogollon et al, 2014; Zhang et al, 2014).

O propólis e o flavonóide chocolate têm tido destaque e têm sido alvos de estudos para verificar a sua ação e a sua adição em cosméticos com finalidade anti envelhecimento. Apesar de ser um campo de pesquisa pouco explorado e que necessita de estudos mais detalhados, verifica-se que o uso concomitante destes com a vitamina E

apresenta uma atividade antioxidante aumentada sendo favorável na prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo pois indicam a proteção da pele contra os efeitos deletérios da radiação UV (Bezzera & Gonçalves, 2008,Outubro).

As isoflavonas de soja aumentam a atividade das enzimas antioxidantes endógenas e protegem contra o envelhecimento induzido por raios UV, exibindo reduções na aspereza da pele e na espessura epidérmica (Rabe et al, 2006).

Assim, os flavonóides podem desempenhar um papel anti envelhecimento (Zhang et al, 2014).

Resveratrol

O resveratrol é um potente polifenol sequestrador de radicais superóxido sendo assim capaz de proteger as células contra danos no DNA. Encontra-se em vários alimentos tais como, na casca da uva preta, nas amoras, nos amendoins e vegetais (Katta & Desai, 2014).

Num estudo realizado para avaliar os mecanismos do resveratrol no envelhecimento, foram tratados queratinócitos primários humanos com peróxido de hidrogénio de modo a imitar os efeitos do fotoenvelhecimento. Além disso, foi avaliada, em humanos, se a diminuição da atividade da proteína quinase ativada (AMPK) está associada com o fotoenvelhecimento da pele (Ido et al, 2015).

O resveratrol aumenta a atividade de AMPK e de sirtuínas, ambas responsáveis pelo melhoramento da senescência celular e disfunção proliferativa. Ao nível do endotélio, os queratinócitos humanos expressam níveis altos de caixa do gene forkhead humano O3 (FOXO3) que é um alvo a jusante de ambas as proteínas referidas. Visto isto, o tratamento de queratinócitos com resveratrol provoca a ativação do FOXO3 e deste modo atenua a senescência induzida por H₂O₂. Assim, conclui-se que os efeitos do resveratrol na senescência de queratinócitos e na proliferação são regulados pela AMPK via FOXO3 (Ido et al, 2015).

Ácido Gálico

A radiação UV leva ao stress oxidativo, que é iniciado por ROS, e pode ser prevenido por compostos fenólicos como o ácido gálico, evitando assim o envelhecimento prematuro da pele (Hwang et al, 2014).

O ácido gálico ou 18 β - ácido glicirretínico (GA) é um composto fenólico antioxidante que diminui a produção de ROS, de MMP-1 e MMP-3 atenuando a degradação de fibras de colagénio e elásticas, a secura, a espessura da pele, a formação de rugas e a inflamação da derme e inibe a atividade de AP-1 (Hwang et al, 2014; Kong et al, 2014). Para além disso, o GA possui propriedades antioxidantes importantes uma vez que regula a atividade de enzimas antioxidantes endógenas (SOD e GSHP) (Kong et al, 2014).

O licorice tem como princípio ativo o GA, bioactivo da raiz de alcaçuz, que possui uma variedade de efeitos farmacológicos e, para além desses efeitos inibe o início e o crescimento de tumores da pele e tem boa propriedade antioxidante uma vez que aumenta a capacidade antioxidante da pele e diminui a peroxidação lipídica, indicando por isso um potencial para a prevenção do fotoenvelhecimento (Kong et al, 2014).

Em suma, acredita-se que GA, visto ter efeitos antioxidantes, é um produto de cosmética eficaz contra o fotoenvelhecimento cutâneo (Hwang et al, 2014; Kong et al, 2014).

2.1.2.3.3 Ácido alfa-hidroxi (AHA)

Em 1974, surgiram os alfa-hidroxiácidos (AHAs) que se mostram relevantes na prevenção do envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele (Nardin & Guterres, 1999).

Os AHAs são um grupo de ácidos orgânicos hidrofílicos que contém uma parte de ácido carboxílico com um grupo hidroxilo adjacente. Os ácidos mais utilizados são o ácido glicólico e o ácido láctico, embora o ácido málico, cítrico, pirúvico e tartárico tenham funcionalidades semelhantes (Tran et al, 2014).

O mecanismo de ação dos AHAs, apesar de não ser totalmente conhecido, passa pelos seus efeitos específicos sobre o estrato córneo, a epiderme, a derme e folículos pilossebáceos. O que se verifica é que concentrações baixas de AHA reduzem a coesão dos corneócitos do estrato córneo agindo sobre a epiderme causando a descamação ou

esfoliação, plastificação e promoção de diferenciação na epiderme. A descamação ou esfoliação resulta no aumento da síntese e metabolismo do DNA basal diminuindo a espessura do estrato córneo. A plastificação ocorre por adsorção aos agrupamentos de cadeias queratínicas (à queratina), sem aumentar o conteúdo de água. Quando se verificam concentrações elevadas de AHA este age ao nível da epiderme e da derme causando separação de queratinócitos que sugerem que uma perturbação da integridade da barreira do estrato córneo aumenta a biossíntese de GAGs, de colagénio e de fibras elásticas (Nardin & Guterres, 1999). O AHA também pode promover um aumento da expressão do gene do colagénio e ácido hialurónico, na derme e epiderme, melhorando a corpulência e hidratação da pele (Tran et al, 2014).

O ácido hialurónico é um polímero carbohidratado, que foi isolado em 1934, que se encontra disperso por todo o organismo humano, sendo especialmente abundante no tecido conjuntivo. Esta molécula é sintetizada na membrana plasmática dos fibroblastos e libertada no espaço extracelular sendo um componente maioritário da MEC da derme. Apesar disso, também existe na epiderme fazendo a manutenção da estrutura normal do estrato córneo e sendo importante na função da barreira epidérmica (Oliveira, 2009).

Assim, os AHAs são potenciais terapêuticos para aliviar a desfiguração da pele e mudar a degradação que ocorre com o envelhecimento intrínseco e extrínseco. Os antioxidantes AHA são compostos capazes de prevenir ou inibir a oxidação de uma substância verificando-se melhorias na despigmentação da pele, textura da pele e rugas evidentes ou seja, alivia os sinais de fotoenvelhecimento. Ao nível do estrato córneo, verifica-se que os AHAs reconstituem a espessura normal sendo possível alcançar uma nova homeostasia (Scott, Ditre & Yu, 1996).

Os efeitos secundários do tratamento com AHAs incluem secura, sensação de queimadura, eritema ou fotossensibilização (Tran et al, 2014).

Deste modo, os AHAs têm sido incorporados em cosméticos como agentes hidratantes e anti envelhecimento contribuindo, pela sua capacidade hidratante, para manter ou recuperar a sua elasticidade (Oliveira, 2009).

2.1.2.3.4 Estrogénios

Terapêuticas como o uso de antioxidantes, agentes desintoxicantes e terapia de hormona de substituição têm sido bastante relevantes no impedimento do processo de envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento (Peng et al, 2015).

O estrogénio como terapêutica (terapia de reposição hormonal, TRH) contra o fotoenvelhecimento da pele também é uma boa aposta na medida em que o estrogénio pode evitar a perda de colagénio, aumentar a espessura da pele, ajudar na firmeza, elasticidade e diminuição de rugas, restaurar a hidratação da pele e inverter a atrofia epidérmica através da proliferação de queratinócitos e da síntese de DNA (Peng et al, 2015; Rabe et al, 2006).

2.1.2.3.5 Outros

Astragalósido IV

Astragalósido IV (AST) impede a redução de colagénio a partir da radiação UV no fotoenvelhecimento cutâneo, melhorando a TGF- β e inibindo a MMP-1 sendo por isso um bom agente contra o fotoenvelhecimento da pele (Chen et al, 2014).

Através de um estudo realizado este ano, onde foram expostos fibroblastos humanos de pele (HSFS) à radiação UV, foi avaliado o efeito da AST na expressão de MMP-1 em HSFS irradiados com UV. A irradiação de fibroblastos na derme induz a expressão de MMP-1 que está implicada na degradação da matriz da pele humana, incluindo o colagénio e outros componentes da MEC. Os resultados revelaram que a AST inibe a expressão de MMP-1 induzida por radiação UV (Chen et al, 2014).

O que se verifica é que a radiação prejudica o TGF- β , o que leva à redução da síntese de pró-colagénio na pele humana irradiada (Chen et al, 2014).

Portanto, neste estudo, os resultados sugerem que a AST é um inibidor potente da expressão de MMP-1 induzida por raios UV através da estimulação de TGF- β podendo, por isso, ser um agente potencialmente eficaz para a prevenção do fotoenvelhecimento (Chen et al, 2014).

Aptamina

A Aptamina é um antioxidante que atenua a expressão de MMPs em fibroblastos dérmicos e diminuí a síntese de citocinas pró-inflamatórias e deste modo representa

uma eficaz estratégia para o tratamento e prevenção do fotoenvelhecimento. Esta também tem a particularidade de reduzir a produção de ROS e aumentar as enzimas antioxidantes endógenas CAT, SOD e GSHP (Kim, Woo, Kim, Park & Hwang, 2014).

Para a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias também têm sido estudados agentes anti-inflamatórios (glucocorticóides), anti-inflamatórios não esteróides e agentes imunossupressores (Oh et al, 2014).

Ácido Fólico e Creatinina

O ácido fólico e a creatinina são substâncias ativas benéficas para a pele uma vez que o ácido fólico está envolvido no metabolismo normal das células, na síntese de DNA e na capacidade de reparação do DNA celular sendo por isso importante numa pele fotoenvelhecida. Em relação à creatinina, esta desempenha um papel fundamental na homeostase da energia em todas as células protegendo-as contra o dano celular induzido por radicais livres (Fischer et al, 2010).

A combinação do ácido fólico com creatina é benéfica para a pele na medida em que melhora a regeneração epidérmica, melhora a firmeza da pele, reduz a aparência de rugas, protege de danos no DNA induzidos por UV e estimula a reorganização do colagénio (Fischer et al, 2010).

2.1.3 Procedimentos invasivos

Os procedimentos invasivos têm por objetivo recuperar o tecido cutâneo removendo as camadas superficiais epidérmicas e promover/estimular a produção de colagénio novo (Ganceviciene et al, 2012).

Existem vários métodos que ajudam a retardar o fotoenvelhecimento (Rabe et al, 2006):

- Peeling químico (AHAs, ácido salicílico, ácido tricloroacético e fenol) que melhora a textura da pele e reduz as rugas finas;
- Microdermoabrasão que esfolia a epiderme superficial;
- Sistemas de laser que destroem as lesões vasculares e pigmentadas, estrias e a remodelação dérmica para o tratamento do fotoenvelhecimento;
- Tecnologia de radiofrequência que melhora a flacidez da pele;

- Toxina botulínica A que dá aparência de rejuvenescimento por relaxamento da musculatura subjacente;
- Enchimentos que tratam linhas finas e palidez no fotoenvelhecimento.

O peeling químico é um método que causa uma ablação das camadas superficiais induzindo uma pele uniforme e apertada como resultado dos mecanismos de regeneração e reparação após a inflamação da epiderme e derme. Os peelings químicos podem classificar-se em peelings superficiais, peelings de profundidade média e peelings profundos. Nos superficiais são usados os alfa-hidroxiácidos (AHA) e o ácido tricloroacético (TCA) numa percentagem de 10-30%, que esfoliam as camadas da epiderme até à camada basal; nos de profundidade média é usado o TCA numa percentagem de 30-50% atingindo a derme superior; e nos peelings profundos usa-se o TCA numa percentagem superior a 50% ou o fenol pois penetram a derme a maior profundidade. O mecanismo que se verifica, após várias semanas, passa pelo aumento no teor de fibras de colagénio e elastina, aumento na água e nos GAGs na derme verificando-se uma melhoria da elasticidade e rugas da pele (Ganceviciene et al, 2012).

A microdermoabrasão é um tipo de esfoliação mecânica da pele, por meio de um sistema que lança um fluxo de microcristais de óxido de alumínio na superfície da pele, através de vácuo controlado. Este processo causa efeitos benéficos no tecido cutâneo tais como: atenuação de rugas superficiais, textura fina e saudável e diminuição de manchas epidérmicas (Barba & Ribeiro, 2009).

Os sistemas de laser são técnicas de rejuvenescimento não ablasivo indicados na profilaxia do envelhecimento cutâneo, onde se recorre a dispositivos que geram radiação electromagnética com características próprias. São lasers de infravermelhos que penetram na pele, profundamente, de modo a atingir o pigmento da junção dermo-epidérmica, o colagénio, as fibras elásticas e os vasos da derme, actuando por estimulação da neossíntese de fibras de colagénio e elásticas, e preservando a integridade da epiderme (Catorze, 2009).

A tecnologia de radiofrequência é um método indolor que tem por finalidade melhorar a aparência do tecido cutâneo no envelhecimento. Ela atua ao nível da derme estimulando a formação de novas fibras de colagénio, de modo a melhorar a elasticidade da pele e a força tensora dos tecidos compostos por colagénio. Assim, verifica-se uma

melhora na flacidez da pele tanto corporal como facial (Silva, Sturzenegger & Medina, 2012, Novembro).

As injeções de toxina botulínica A (BTX-A) regulares podem retardar o processo de envelhecimento pois produzem a denervação química temporária bloqueando a libertação pré-sináptica de acetilcolina na junção neuromuscular (Ganceviciene et al, 2012).

Os enchimentos cutâneos são produtos injetados na pele para preencher rugas e restaurar o volume facial sendo possível atenuar os sinais de envelhecimento e conseguir uma aparência mais natural. As microinjeções de ácido hialurónico na pele melhoram a hidratação, elasticidade, firmeza e luminosidade desta (Ganceviciene et al, 2012).

Para além destes procedimentos, a terapia fotodinâmica tópica (PDT) também pode melhorar rugas finas, a hiperpigmentação e aspereza da pele através da regulação positiva de produção e promoção de proliferação epidérmica de colagénio (Ji et al, 2014).

Segundo vários estudos, o oxigénio é um componente importante no rejuvenescimento da pele ou seja no tratamento do fotoenvelhecimento. Deste modo, a oxigenoterapia hiperbárica (OHB) foi encontrada para atenuar a formação de rugas devido à radiação UV uma vez que a OHB inibe as MMPs envolvidas na promoção da angiogénese da pele. O tratamento com OHB aumenta a elasticidade da pele e estimula a produção de colagénio levando à redução de rugas e melhora a textura da pele. O oxigénio é usado no tratamento da pele envelhecida pois pensa-se que o oxigénio natural aumenta o metabolismo celular (Asadamongkol & Zhang, 2014).

Deste modo, existem técnicas disponíveis para retardar o processo de fotoenvelhecimento cutâneo (Lee, Roh & Lee, 2006).

CAPÍTULO III - CONCLUSÕES

A pele é um órgão de estrutura e funcionalidade complexa. Constitui a barreira “por excelência” do organismo com o meio exterior. Define, em boa parte a pessoa e funciona como uma espécie de “cartão de visita” perante a sociedade.

Desta forma, a imagem tornou-se particularmente importante na sociedade moderna, o que reforçou o interesse na luta contra os efeitos do envelhecimento, particularmente do fotoenvelhecimento. Também designado de envelhecimento exógeno ou extrínseco, depende da força dos estímulos ambientais e da taxa de exposição da pele ao ambiente. No entanto, existem paralelamente os factores endógenos como o avanço da idade, o estado imunológico, os ciclos hormonais e a predisposição genética, que podem atenuar ou intensificar os efeitos do meio ambiente decorrentes das condições climáticas. Também outros factores exógenos decorrentes de uma alimentação incorreta, da falta de cuidados no tratamento da pele, do uso de substâncias nocivas como o tabaco, o álcool ou determinadas drogas intensificam o fotoenvelhecimento cutâneo.

Associado a ambos os tipos de factores de envelhecimento, ocorre o stress oxidativo devido à poluição e à radiação UV devendo, por isso, complementar-se a protecção endógena com medidas de prevenção exógenas.

Existem três níveis de intervenção para o retardamento do fotoenvelhecimento cutâneo:

- Prevenção primária –através de dieta adequada, do uso de protetores solares, vestuário apropriado e exposição em horários adequados pode impedir-se o fotodano havendo uma maior protecção contra o fotoenvelhecimento cutâneo.
- Prevenção secundária – consiste na intervenção precoce dos danos enquanto assintomáticos, isto é, os antioxidantes previnem o fotoenvelhecimento uma vez que podem regular a transferência de electrões ou eliminar os radicais livres que escapam da cadeia transportadora de electrões;
- Prevenção terciária – é a correcção de um dano existente de modo a retardar a sua evolução, geralmente, através de procedimentos invasivos.

Como conclusão, pode dizer-se que é, cada vez mais, imperativo fazer-se uso de todas as medidas de prevenção do fotoenvelhecimento.

Com a crescente destruição da camada de ozono, a pele tende a ficar mais exposta à radiação solar e, portanto, sujeita a uma panóplia de malefícios que podem, em última

análise, vir a constituir um problema de saúde pública. Os recursos disponíveis podem ser sintetizados na figura seguinte.

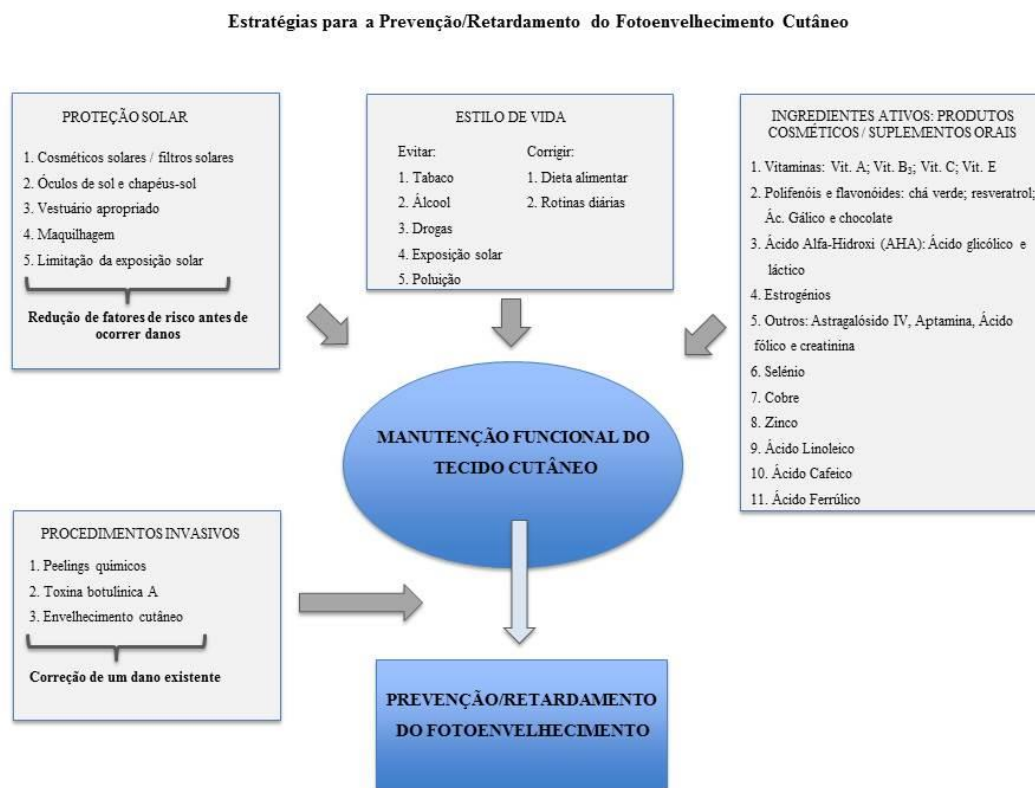


Figura 9: Estratégias para a Prevenção/Retardamento do Fotoenvelhecimento Cutâneo

A compreensão do complexo processo de fotoenvelhecimento tem aumentado significativamente nos últimos anos devido a inúmeros estudos de investigação realizados na área da dermocosmética.

As medidas de prevenção/retardamento do fotoenvelhecimento elencadas nesta revisão têm como finalidade a manutenção funcional do tecido cutâneo. Não obstante, é importante que o ser humano consiga aceitar o natural processo de envelhecimento.

CAPÍTULO IV – BIBLIOGRAFIA

Asadamongkol, B. e Zhang, H.J. (2014). The development of hyperbaric oxygen therapy for skin rejuvenation and treatment of photoaging. *Medical Gas Research*, 4 (7). doi:10.1186/2045-9912-4-7.

Bagatin, E., Guadanhim, S.R.L., Enokihara, S.S.M.M., Sanudo, A., Talarico, S., Miot, A.H. e Gibson, L. (2014). Low-dose oral isotretinoin versus topical retinoic acid for photoaging: a randomized, comparative study. *International Journal of Dermatology*, 53 (1), 114–122. doi: 10.1111/ijd.12191.

Bagatin, E., Parada, B.O.M., Miot, A.H., Hassun, M.K., Michalany, N. e Talarico, S. (2010). A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *International Journal of Dermatology*, 49 (2), 207–214. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04310.x.

Bahia, F.M. (2003a). Protecção solar-actualização. Editora da Universidade do Porto, Filtros solares (pp. 23-52). Porto.

Bahia, F.M. (2003b). Protecção solar-actualização. Editora da Universidade do Porto, Metodologia e avaliação anti-solar (pp. 55-60). Porto.

Bahia, F.M. (2003c). Protecção solar-actualização. Editora da Universidade do Porto, Fotoprotecção (pp. 81-90). Porto.

Barata, E.A.F. (1994a). A cosmetologia. Fim de século edições, LDA, Funções e estruturas da pele (pp. 15-24). Codex, Lisboa.

Barata, E.A.F. (1994b). A cosmetologia. Fim de século edições, LDA, A hidratação (pp. 123-130). Codex, Lisboa.

Barata, E.A.F. (1994c). A cosmetologia. Fim de século edições, LDA, O sol e a pele (pp. 153-162). Codex, Lisboa.

Barba, J. e Ribeiro, R.E. (2009). Efeito da microdermoabrasão no envelhecimento facial. *Revista Inspirar*, 1(1).

Battie, C., Jitsukawa, S., Bernerd, F., Bino, D.S., Marionnet, C. e Verschoore, M. (2014). New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Experimental Dermatology*, 23 (Suppl. 1), 7–12. doi:10.1111/exd.12388.

Benedetto, V.A. (1998). The environment and skin aging. *Clinics in Dermatology*, 16 (1), 129-139. doi:10.1016/S0738-081X(97)00193-4.

Berneburg, M., Plettenberg, H. e Krutmann, J. (2000). Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 16 (6), 239–244. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160601.x.

Bezzera, A.C.A. e Gonçalves, S.M.G. (2008, Outubro). Avaliação da ação antioxidante de substâncias ativas cosméticas destinadas à prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo. Comunicação apresentada no Anais do XIII Encontro de Iniciação Científica da PUC-Campinas, Brasil.

Carraro, V.C., e Costa, D.C.M. (2011, Junho). Fotoenvelhecimento: bases moleculares, prevenção e tratamento. Comunicação apresentada no V Congresso Multiprofissional em Saúde, Filadélfia.

Carvalho, S.F.M. (2014). Fotoenvelhecimento da pele: fisiopatologia molecular e prevenção (Tese de mestrado). Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

Catorze, G.M. (2009). Laser: Fundamentos e indicações em Dermatologia. *Med Cutan Iber Lat Am*, 37 (1), 5-27.

Chen, B., Li, R., Yan, N., Chen, G., Qian, W., Jiang, H., ... Bi, Z. (2014). Astragaloside IV controls collagen reduction in photoaging skin by improving transforming growth

factor- β /smad signaling suppression and inhibiting matrix metalloproteinase-1. *Molecular Medicine Reports*, 11 (5), 3344-3348. doi:10.3892/mmr.2015.3212.

Chen, L., Hu, Y.J. e Wang, Q.S. (2012). The role of antioxidants in photoprotection: a critical review. *J Am Acad Dermatol*, 67 (5), 1013-24. doi:10.1016/j.jaad.2012.02.009.

Chiu, A. e Kimball, B.A. (2003). Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *British Journal of Dermatology*, 149 (4), 681–691. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05540.x.

Chung, H.J e Chul, H. (2007). Angiogenesis in skin aging and photoaging. *Journal of Dermatology*, 34 (9), 593–600. doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00341.x.

Chung, H.J., Hanft, N.V. e Kang, S. (2003). Aging and photoaging. *J Am Acad Dermatol*, 49 (4), 690-7. doi:10.1067/S0190-9622(03)02127-3.

DeHaven, C., Hayden, J.P., Armento, A. e Oldach, J. (2014). DNA photoprotection conveyed by sunscreen. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 13 (2), 99-102. doi: 10.1111/jocd.12087.

Decreto-Lei nº 198/2008 de 24 de Setembro de 2008. Diário da república – 1ª Série. Ministério da Saúde. Lisboa. (Na sua versão actual)

Dias, P.S.P.M.A. (2008). Nutrição e a pele (Tese de mestrado). Universidade do Porto, Portugal.

Dunn, J.H. e Koo, J. (2013). Psychological stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. *Dermatology online journal*, 19 (6), 1.

Ferreira, V.P.E., Jesus, R.E., Pereira, M. e Fernandes, C.K.C. (2013). Uso do protetor solar em mulheres para a prevenção do fotoenvelhecimento. *Revista Faculdade Montes Belos (FMB)*, 6 (1), 1-10.

Fischer, F., Achterberg, V., Marz, A., Puschmann, S., Rahn, C., Lutz, V., ... Gallinat, S. (2010). Folic acid and creatine improve the firmness of human skin in vivo. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 10 (1), 15–23. doi: 10.1111/j.1473-2165.2010.00543.x.

Ganceviciene, R., Liakou, I.A., Theodoridis, A., Makrantonaki, E. e Zouboulis, C.C. (2012). Skin anti-aging strategies. *Dermato-Endocrinology*, 4 (3), 308–319. doi:10.4161/derm.22804.

Gilchrest, A.B. (1997). Treatment of photodamage with topical tretinoin: an overview. *J Am Acad Dermatol*, 36 (Suppl. 3), S27-S36. doi:10.1016/S0190-9622(97)70058-6.

Goihman-yahr, M. (1996). Skin aging and photoaging: an outlook. *Clinics in Dermatology*, 14 (2), 153-160. doi:10.1016/0738-081X(95)00150-E.

González, S., Fernández-Lorente, M. e Gilaberte-Calzada, Y. (2008). The latest on skin photoprotection. *Clinics in Dermatology*, 26 (6), 614–626. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.09.010.

Griffiths, M.E.C. (2001). The role of retinoids in the prevention and repair of aged and photoaged skin. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26 (7), 613-618. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00892.x.

Helfrich, R.Y., Sachs, L.D. e Voorhees, J.J. (2008). Overview of skin aging and photoaging. *Dermatology Nursing*, 20 (3), 177-183.

Hung, C., Chen, W., Aljuffali, A.I., Shih, H. e Fang, J. (2014). The risk of hydroquinone and sunscreen over-absorption via photodamaged skin is not greater in senescent skin as compared to young skin: Nude mouse as an animal model. *International Journal of Pharmaceutics*, 471 (1-2), 135–145. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.05.034.

Hwang, E., Park, S., Lee, J.H., Lee, Y.T., Sun, Z. e Yi, H.T. (2014). Gallic acid regulates skin photoaging in UVB exposed fibroblast and hairless mice. *Phytother. Res.*, 28 (12), 1778–1788. doi: 10.1002/ptr.5198.

Hwang, K., Yi, B. e Choi, K. (2011). Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Lab Anim Res*, 27 (1), 1-8. doi:10.5625/lar.2011.27.1.1.

Ido, Y., Duranton, A., Lan, F., Weikel, A.K., Breton, L. e Ruderman, B.N. (2015). Resveratrol prevents oxidative stress-induced senescence and proliferative dysfunction by activating the AMPK-FOXO3 cascade in cultured primary human keratinocytes. *PLOS ONE*, 10 (2), e0115341. doi:10.1371/journal.pone.0115341.

Jansen, R., Osterwalder, U., Wang, Q.S., Burnett, M. e Lim, W.H. (2013). Photoprotection: part II. sunscreen: development, efficacy, and controversies. *J Am Acad Dermatol*, 69 (6), 867.e1-867.e14. doi:10.1016/j.jaad.2013.08.022.

Ji, J., Zhang, L., Ding, H., Wang, H., Huang, Z., Wang, X., ... Wang, X. (2014). Comparison of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and red light for treatment of photoaging. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 11 (2), 118-121. doi:10.1016/j.pdpdt.2014.02.007.

Kasamatsu, S., Hachiya, A., Fujimura, T., Sriwiriyanont, P., Haketa, K., Visscher, O.M., ... Takema, Y. (2011). Essential role of microfibrillar-associated protein 4 in human cutaneous homeostasis and in its photoprotection. *Scientific Reports*, 1 (Article 164). doi: 10.1038/srep00164.

Katta, R. e Desai, P.S. (2014). The role of dietary intervention in skin disease. *J Clin Aesthet Dermatol*, 7 (7), 46-51.

Kim, M., Woo, W.S., Kim, M., Park, J. e Hwang, J. (2014). Anti-photoaging effect of aaptamine in UVB-irradiated human dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes.

Journal of Asian Natural Products Research, 16 (12), 1139–1147.
doi:10.1080/10286020.2014.983092.

Kondo, S. (2000). The roles of cytokines in photoaging. *Journal of Dermatological Science*, 23 (Suppl. 1), S30-S36. doi:10.1016/S0923-1811(99)00076-6.

Kong, S., Chen, H., Yu, X., Zhang, X., Feng, X., Kang, X., ... Su, Z. (2014). The protective effect of 18 β -Glycyrrhetic acid against UV irradiation induced photoaging in mice. *Experimental Gerontology*, 61, 147–155. doi:10.1016/j.exger.2014.12.008.

Kosmadaki, G.M., Gilchrest, A.B. (2004). The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron*, 35 (3),155–159. doi:10.1016/j.micron.2003.11.002.

Krutmann, J. (2000). Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *Journal of Dermatological Science*, 23 (Suppl.1), S22–S26. doi:10.1016/S0923-1811(99)00077-8.

Kullavanijaya, P. e Lim, W.H. (2005). Photoprotection. *J Am Acad Dermatol*, 52 (6), 937-58. doi:10.1016/j.jaad.2004.07.063.

Lee, H.J., Roh, R.M. e Lee, H.K. (2006). Effects of infrared radiation on skin photoaging and pigmentation. *Yonsei Medical Journal*, 47 (4), 485-490. doi:10.3349/ymj.2006.47.4.485.

Lohan, B.S., Bauersachs, S., Ahlberg, S., Baisaeng, N., Keck, M.C., Muller, H.R., ... Meinke, C.M. (2015). Ultra-small lipid nanoparticles promote the penetration of coenzyme Q10 in skin cells and counteract oxidative stress. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 201–207. doi:10.1016/j.ejpb.2014.12.008.

Lorencini, M., Brohem, A.C., Dieamant, C.G., Zanchin, T.I.N. e Maibach, I.H. (2014). Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Research Reviews*, 15, 100–115. doi:10.1016/j.arr.2014.03.002.

Marionnet, C., Tricaud, C. e Bernerd, F. (2014). Exposure to non-extreme solar uv daylight: spectral characterization, effects on skin and photoprotection. *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (1), 68-90. doi:10.3390/ijms16010068.

Marques, L.D.C., Dantas, T.A., Fragoso, S.T. e Duarte, P.B.L.A. (2010). A importância dos níveis de vitamina D nas doenças auto-imunes. *Rev Bras Reumatol*, 50 (1), 68-80. doi: 10.1590/S0482-50042010000100007.

Matsumura, Y. e Ananthaswamy, N.H. (2003). Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 195 (3), 298– 308. doi:10.1016/j.taap.2003.08.019.

McGrath, A.J., Robinson, K.M. e Binder, L.R. (2012). Skin differences based on age and chronicity of ultraviolet exposure: results from a gene expression profiling study. *British Association of Dermatologists*, 166 (Suppl. 2), 9-15. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10860.x.

Miura, T., Takada, A. e Ooe, M. (2012). Tretinoin cyclodextrin complex (RA/CyD) causes less irritation with an equal antiwrinkle effect compared with conventional tretinoin: clinical and histologic studies of photoaged skin. *Aesth Plast Surg*, 36 (4), 971–981. doi:10.1007/s00266-012-9903-4.

Mogollon, A.J., Boivin, C., Lemieux, S., Blanchet, C., Claveau, J. e Dodin, S. (2014). Chocolate flavanols and skin photoprotection: a parallel, double-blind, randomized clinical trial. *Nutrition Journal*, 13 (66). doi:10.1186/1475-2891-13-66.

Mukherjee, S., Date, A., Patravale, V., Korting, C.H., Roeder, A. e Weindl, G. (2006). Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging*, 1 (4), 327–348.

Nardin, P., e Guterres, S.S. (1999). Alfa-hidroxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas. *Caderno de Farmácia*, 15 (1), 7-14.

Ngan, L.C., Basri, M., Tripathy, M., Karjiban, A.R. e Abdul-Malek, E. (2015). Skin intervention of fullerene-integrated nanoemulsion in structural and collagen regeneration against skin aging. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70, 22–28. doi:10.1016/j.ejps.2015.01.006.

Ogden, S., Samuel, M. e Griffiths, EM.C. (2008). A review of tazarotene in the treatment of photodamaged skin. *Clinical Interventions in Aging*, 3 (1), 71–76. doi:10.2147/CIA.S1101.

Oh, E.J., Kim, S.M., Jeon, W., Seo, K.Y., Kim, B., Hahn, H.J. e Park, S.C. (2014). A nuclear factor kappa B-derived inhibitor tripeptide inhibits UVB-induced photoaging process. *Journal of Dermatological Science*, 76 (3), 196–205. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.10.002.

Oliveira, C.M. e Schoffen, F.P.J. (2010). Oxidative stress action in cellular aging. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 53 (6), 1333-1342. doi:10.1590/S1516-89132010000600009.

Oliveira, M.Z.A. (2009). Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurónico (Tese de Mestrado). Universidade do Porto, Portugal.

Ortiz, A.A., Yan, B. e D’Orazio, A.J. (2014). Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation. *Molecules*, 19 (5), 6202-6219. doi:10.3390/molecules19056202.

Pallela, R., Na-Young, Y. e Kim, S. (2010). Anti-photoaging and photoprotective compounds derived from marine organisms. *Mar. Drugs*, 8 (4), 1189-1202. doi:10.3390/md8041189.

Pandel, R., Poljsak, B., Godic, A. e Dahmane, R. (2013). Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatology*, 2013 (930164), 11 pages. doi:10.1155/2013/930164.

Peng, Y., Xuan, M., Leung, L.Y.V. e Cheng, B. (2015). Stem cells and aberrant signaling of molecular systems in skin aging. *Ageing Research Reviews*, 19, 8–21. doi:10.1016/j.arr.2014.10.006.

Peres, S.P., Terra, A.V., Guarnier, A.F., Cecchini, R. e Cecchini, L.A. (2011). Photoaging and chronological aging profile: understanding oxidation of the skin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 103 (2), 93–97. doi:10.1016/j.jphotobiol.2011.01.019.

Pinnel, R.S. (2003). Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*, 48 (1), 1-19. doi:10.1067/mjd.2003.16.

Plikus, V.M., Spyk, V.N.E., Pham, K., Geyfman, M., Kumar, V., Takahashi, S.J. e Andersen, B. (2015). The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity. *J Biol Rhythms*, 30 (3), 163-182. doi:10.1177/0748730414563537.

Poljsak, B. e Dahmane, R. (2011). Free radicals and extrinsic skin aging. *Dermatology Research and Practice*, 2012 (135206), 4 pages. doi:10.1155/2012/135206.

Prunier, C., Masson-Genteuil, G., Ugolin, N., Sarrazy, F. e Sauvaigo, S. (2011). Aging and photo-aging DNA repair phenotype of skin cells- evidence toward an effect of chronic sun-exposure. *Mutation Research*, 736 (1-2), 48– 55. doi:10.1016/j.mrfmmm.2011.05.005.

Rabe, H.J., Mamelak, J.A., McElgunn, S.J.P., Morison, L.W. e Sauder, N.D. (2006). Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*, 55 (1), 1-19. doi:10.1016/j.jaad.2005.05.010.

Ramos-e-Silva, M., Celem, R.L., Ramos-e-Silva, S. e Fucci-da-Costa, P.A. (2013). Anti-aging cosmetics: facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 31 (6), 750–758. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.05.013.

Rittié, L. e Fisher, J.G. (2002). UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Research Reviews*, 1 (4), 705–720. doi: 10.1016/S1568-1637(02)00024-7.

Sambandan, R.D. e Ratner, D. (2011). Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol*, 64 (4), 748-58. doi:10.1016/j.jaad.2010.01.005.

Santos, M.L.J. (2011). Novas abordagens terapêuticas no combate ao envelhecimento cutâneo (Tese de mestrado). Universidade Fernando Pessoa, Portugal.

Santos, P.M. (2013). O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo (Tese de mestrado). Universidade do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Scharffetter-Kochanek, K., Breinneisen, P., Wenk, J., Herrman, G., Ma, W., Kuhr, L., ... Wlaschek, M. (2000). Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Experimental Gerontology*, 35 (3), 307–316. doi: 10.1016/S0531-5565(00)00098-X.

Scott, V.J.E., Ditre, M.C. e Yu, J.R. (1996). Alpha-hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clinics in Dermatology*, 14 (2), 217-226. doi:10.1016/0738-081X(95)00157-B.

Silva, R.V.M., Sturzenegger, D.H. e Medina, T. (2012, Novembro). Radiofrequência no rejuvenescimento facial. Comunicação apresentada no 17º Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão, Brasil.

Tofetti, C.F.H.M., e Oliveira, R.V. (2006). A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. *Revista Científica da Universidade de Franca*, 6 (1), 59-66.

Torras, H. (1996). Retinoids in aging. *Clinics in Dermatology*, 14 (2), 207-215. doi:10.1016/0738-081X(95)00156-A.

Toscano, M.C.F. (2004). Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas para aplicação tópica cutânea de substâncias com actividade fotoprotectora (Tese de Mestrado). Universidade clássica de Lisboa, Portugal.

Tran, D., Townley, P.J., Barnes, M.T. e Greive, A.K. (2014). An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 9–17. doi:10.2147/ccid.s75439.

Uliasz, A. e Spencer, M.J. (2004). Chemoprevention of skin cancer and photoaging. *Clinics in Dermatology*, 22 (3), 178–182. doi:10.1016/j.clindermatol.2003.12.012.

Wondrak, T.G., Jacobson, K.M. e Jacobson, L.E. (2005). Endogenous UVA-photosensitizers: mediators of skin photodamage and novel targets for skin photoprotection. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 5, 215–237. doi: 10.1039/b504573h.

Wulf, C.H., Sandby-Moller, J., Kobayasi, T. e Gniadecki, R. (2004). Skin aging and natural photoprotection. *Micron*, 35 (3), 185–191. doi:10.1016/j.micron.2003.11.005.

Xu, Y., Fisher, J.G. (2005). Ultraviolet (UV) light irradiation induced signal transduction in skin photoaging. *Journal of Dermatological Science*, 2 (Suppl.1), S1-S8. doi:10.1016/j.descs.2005.06.002.

Yadav, T., Mishra, S., Das, S., Aggarwal, S. e Rani, V. (2015). Anticedants and natural prevention of environmental toxicants induced accelerated aging of skin. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39 (1), 384-391. doi:10.1016/j.etap.2014.11.003.

Zhang, J., Yin, Z., Ma, L., Yin, Z., Hu, Y., Xu, Y., ... Zhou, B. (2014). The protective effect of baicalin against UVB irradiation induced photoaging: an in vitro and in vivo study. *PLOS ONE*, 9 (6), e99703. doi:10.1371/journal.pone.0099703.

Zuidema, G.D., e Schlossberg, L.. *Atlas de anatomia funcional humana*. Instituto Piaget, A pele (pp. 203-204). Bobadela.