

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ALTERAÇÕES CUTÂNEAS DO IDOSO

Trabalho submetido por

Leonor Monteiro Risques Camões Gouveia

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ALTERAÇÕES CUTANEAS DO IDOSO

Trabalho submetido por

Leonor Monteiro Risques Camões Gouveia

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Prof. Doutora M^a Deolinda Auxtero

novembro de 2023

Dedicatória

Aos meus avós.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um agradecimento ao Instituto Universitário Egas Moniz, por 5 anos de crescimento e aprendizagens que levo para a vida.

À minha orientadora, Prof. Doutora M^a Deolinda Auxtero, por todos os conhecimentos transmitidos, todo o apoio, incentivo e disponibilidade, não só durante a realização deste trabalho, como durante todo o meu percurso académico.

Ao Dr. Rui Rodrigues e ao Hospital da Luz, pela orientação e preciosa partilha de conhecimentos, que enriqueceu o meu percurso académico.

À Dra. Joana Casimiro e a toda a equipa da Farmácia Curie, pela maneira como me acolheram, pela partilha de conhecimentos, por me mostrarem a importância do farmacêutico e transmitirem a beleza da nossa profissão.

Aos meus amigos, que estão sempre presentes e a torcer por mim. Em especial, à Catarina e à Maria, porque sem vocês, estes 5 anos não teriam sido a mesma coisa!

Por fim, à minha família, pelo amor e apoio incondicional, sobretudo, aos meus pais, por estarem sempre presentes e por me transmitirem que com trabalho, conseguimos alcançar tudo aquilo que desejamos.

Resumo

A pele é um órgão complexo, sendo crucial, para uma melhor compreensão do seu processo de envelhecimento, o conhecimento da sua organização morfológica, assim como das funções que desempenha. Representa a principal barreira entre o corpo e o exterior e é responsável por inúmeras funções fisiológicas essenciais à vida.

O envelhecimento cutâneo é um fenómeno biológico natural, resultante dos efeitos cumulativos e combinados de vários fatores, intrínsecos e extrínsecos. A população geriátrica é o alvo natural deste fenómeno, mas uma intervenção precoce sobre fatores extrínsecos pode contribuir para um retardamento nas manifestações exteriores.

Dado o aumento considerável da esperança média de vida, este grupo populacional tem vindo a crescer, aumentando, conseqüentemente, também as patologias crónicas. As alterações cutâneas do idoso são um exemplo desse facto, traduzindo-se em manifestações que podem ser benignas (como rugas, xerose e lentigos actínicos) ou malignas (como o melanoma, carcinoma basocelular ou carcinoma de células escamosas).

Dos fatores extrínsecos implicados nas alterações cutâneas do idoso, a radiação solar é o maior responsável por acelerar o envelhecimento cutâneo e, conseqüentemente, pela indução de patologias dermatológicas.

Adicionalmente, em geral, a população idosa é um grupo polimedicado. Este facto contribui para uma maior probabilidade de efeitos cutâneos adversos, causados pela medicação. São várias as classes terapêuticas, tradicionalmente usadas pelos idosos, como é o caso dos anti-dislipidémicos, anti-hipertensores e anti-inflamatórios não esteróides, com elevado potencial fotossensibilizante e/ou causador de manifestações cutâneas diversas, como é o caso da xerose e o prurido associado.

O farmacêutico, em virtude da sua proximidade ao doente, tem um papel fundamental na sensibilização e prevenção das doenças geriátricas, particularmente nas de foro dermatológico. Pode contribuir para o envelhecimento saudável da população, através da promoção de campanhas informativas que conduzam a um aumento da literacia em saúde, apelo para a realização de rastreios e sensibilização para os cuidados preventivos, mormente a fotoproteção.

Palavras-chave: pele; envelhecimento; idoso; patologias; alterações cutâneas.

Abstract

The skin is a complex organ, and in order to understand its aging process, it is crucial to know its morphological organization and its functions. It represents the main barrier between the body and the outside world and is responsible for numerous physiological functions that are essential to life.

Skin aging is a natural biological phenomenon resulting from the cumulative and combined effects of various intrinsic and extrinsic factors. The geriatric population is the natural target of this phenomenon, however an early intervention on extrinsic factors can contribute to a delay in external cutaneous changes.

Considering the significant growth in average life expectancy, this population group has been increasing and, consequently, so have chronic pathologies. Skin changes in the elderly are an example of this, resulting in manifestations that can be benign (such as wrinkles, xerosis and actinic lentigos) or malignant (such as melanoma, basal cell carcinoma or squamous cell carcinoma).

Regarding the extrinsic factors involved in skin changes among the elderly, solar radiation is the main factor responsible for accelerating skin aging and, therefore, inducing dermatological pathologies.

Furthermore, the elderly population is generally a polymedicated group. This contributes to a higher probability of adverse drug reactions on the skin. There are several therapeutic groups traditionally used by the elderly, such as antidyslipidemics, antihypertensives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which have a high photosensitizing potential and/or cause various skin manifestations, such as xerosis and associated pruritus.

Due to their proximity to the patient, pharmacists play a fundamental role in raising awareness and preventing geriatric diseases, particularly dermatological ones. They can contribute to the healthy aging of the population by promoting information campaigns that lead to an increase in health literacy, urging people to get preventative screenings and raising awareness of the precautions to be taken, particularly photoprotection.

Keywords: skin; aging; elderly; diseases; skin changes.

Índice

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	15
3. METODOLOGIA	15
4. A PELE	17
CARACTERIZAÇÃO E ORGANIZAÇÃO MORFOLÓGICA DA PELE	17
i. Epiderme	18
ii. Derme	20
iii. Hipoderme	21
iv. Anexos cutâneos.....	21
v. Microbioma da pele.....	23
5. FUNÇÕES DA PELE	25
6. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO	27
6.1 FATORES E PROCESSOS ENVOLVIDOS NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO	28
i. Genética.....	28
ii. Stress Oxidativo	29
iii. Glicação.....	29
iv. Vitamina D	30
v. Radiação UV	30
vi. Poluição	31
vii. Hábitos tabágicos	32
viii. Metaloproteínas.....	33
ix. Hábitos alimentares	34
x. Ácido hialurónico	35
xi. Melatonina.....	35
6.2 EFEITOS DO ENVELHECIMENTO NOS PROCESSOS DE CICATRIZAÇÃO CUTÂNEA	36
7. MANIFESTAÇÕES NÃO PATOLÓGICAS MAIS COMUNS NO IDOSO	39
i. Rugas.....	39
ii. Elastose actínica	40
iii. Lentigos actínicos.....	41
iv. Xerose.....	42
v. Telangiectasias	43
vi. Hipomelanose gutata.....	43

vii.	Púrpura actínica.....	44
8.	PATOLOGIAS CUTÂNEAS MAIS FREQUENTES NO IDOSO.....	47
i.	Prurido.....	47
ii.	Dermatite asteatótica.....	48
iii.	Queratose seborreica.....	49
iv.	Lentigo maligno.....	51
v.	Queratose actínica.....	52
vi.	Doença de Bowen.....	53
vii.	Melanoma.....	54
viii.	Carcinoma de células escamosas.....	56
ix.	Carcinoma basocelular.....	57
9.	REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS NA PELE DO IDOSO.....	59
10.	PAPEL DO FARMACÊUTICO.....	61
11.	CONCLUSÃO.....	63
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65

Índice de Figuras

Figura 1 - Camadas da pele e anexos cutâneos. (Imagens adaptadas de Smart Servier Medical Art)	18
Figura 2 - Glândulas sudoríparas: a) Glândulas sudorípara apócrina; b) Glândula sudorípara écrina. (Imagem adaptada de BioRender).....	21
Figura 3 - Estrutura pilosebácea. (Imagem adaptada de BioRender).....	22
Figura 4 - Glândula sebácea. (Imagem adaptada de Biorender).....	23
Figura 5 - Cutis romboidalis. (Imagem adaptada de Dermatoweb.net).....	41
Figura 6 - Presença de lentigos actínicos: no rosto [a]) e nas mãos [b)]. (Imagens adaptadas de Dermatoweb.net)	42
Figura 7 - Presença de xerose no membro inferior. (55)	43
Figura 8 - Hipomelanose gutata (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)	44
Figura 9 - Púrpura actínica (60)	45
Figura 10 - Dermatite asteatótica (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)	49
Figura 11 - Queratose seborreica: lesão típica (a); lesões múltiplas (b, c) (65)	50
Figura 12 - Lentigo maligno (66).....	51
Figura 13 - Lesões múltiplas de queratose actínica (Imagem adaptada de Dermatoweb.net).....	53
Figura 14 - Lesão por doença de Bowen (Imagem adaptada de Dermatoweb.net).....	54
Figura 15 - Tipos de melanoma (72).....	55
Figura 16 - Lesão com 3 meses de evolução de carcinoma de células escamosas (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)	57
Figura 17 - Lesão de carcinoma basocelular superficial com 4 anos de evolução (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)	58

Índice de Tabelas

Tabela 1 – RAM cutâneas mais comuns no idoso (80,83,84).....60

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AGE* – Produtos Finais de Glicação Avançada

AH – Ácido Hialurónico

AINE – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

CL – Célula de Langerhans

EPA* – Agência de Proteção Ambiental do Estados Unidos

ERO – Espécies Reativas de Oxigénio

JDE – Junção Dermo-Epidérmica

MEC – Matriz Extracelular

MMP – Metaloproteinases da Matriz

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAM – Reação Adversa a Medicamento

SNA – Sistema Nervoso Autónomo

TEWL* – Perda de Água Transepidérmica

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

*siglas universalmente reconhecidas em inglês, tendo-se recorrido à tradução

1. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano, cobre toda a superfície corporal, correspondendo a cerca de 16% do seu peso (1). Sendo a interface entre o corpo e o meio ambiente, é fundamental para a vida humana. Funciona como barreira protetora, não só contra as diversas formas de traumatismos físico e químicos, como também contra os inúmeros fatores externos, como é o caso da radiação, por exemplo com os raios ultravioleta (UV) ou contra agentes patogênicos, como bactérias ou vírus. É também, juntamente com os seus anexos, como o cabelo, responsável pelas funções homeostáticas e sensoriais, bem como parte da função excretora, funções fisiológicas essenciais à vida e à adaptabilidade a condições adversas e/ou extremas. É essencial no armazenamento de água e na absorção de algumas substâncias como compostos lipofílicos. Revelando-se assim, a pele, um órgão tão complexo e tão relevante, esta pode ser considerada como a principal barreira contra inúmeras doenças, sendo um indicador de saúde e bem-estar (2,3).

Este órgão, encarregue de todas estas funções e características, apresenta uma maior vulnerabilidade, particularmente em dois momentos da vida Humana, nos primeiros anos de vida e numa idade mais avançada, colocando em causa a integridade da pele e demonstrando uma maior tendência para o desenvolvimento de doenças cutâneas (4).

As doenças de pele representam a 3^a causa mais prevalente de doença (5). Em 2019, a nível mundial, foram identificados mais de 4 mil milhões de novos casos de doenças de pele, estando associadas a quase 100 mil mortes. Estes valores têm vindo a aumentar, sendo que perfazem o dobro dos valores registados em 1990 (6). Estas patologias afetam pessoas de todas faixas etárias, podendo ser infecciosas, congénitas, degenerativas, inflamatórias e cancerígenas (7).

As afeções cutâneas podem ser doenças crónicas com um grande impacto na qualidade de vida (como a psoríase), outras podem ser fatais (como o melanoma), podem surgir por efeito de alguns medicamentos ou podem ainda representar apenas um defeito estético (como lentigos actínicos e outros sinais do fotoenvelhecimento).

Estas afeções variam com a idade pois a pele adquire diferentes características em cada fase de vida, que se vão traduzir em diferentes alterações cutâneas. Enquanto na

criança a condição cutânea mais comum é a dermatite atópica e no adolescente é o acne, no caso do idoso as alterações que predominam estão relacionadas, não só com as características da própria pele, uma pele mais seca, mais intolerante e mais suscetibilizada, como também com o estilo de vida (como é o caso do fotoenvelhecimento) e até com alergias medicamentosas, sendo uma população alvo da plurimedicação (8).

O envelhecimento tem um efeito marcante na pele. Com o decréscimo da divisão celular na camada germinativa da epiderme, associado à progressiva diminuição de síntese de colagénio e à acumulação, ao longo da vida, da excessiva exposição solar, a pele fica mais fina e menos elástica, traduzindo-se assim em rugas e flacidez. Não obstante, a pele adulta feminina pode diferir bastante da pele masculina, nomeadamente na quantidade de colagénio, associado ao teor de androgénios (1).

O envelhecimento cutâneo é um processo degenerativo contínuo e inevitável, associado a fatores intrínsecos, como as alterações hormonais, e extrínsecos, como é o caso dos raios UV, tabaco e poluição. Estes fatores ambientais sobrepõem-se ao envelhecimento relacionado com os fatores cronológicos e genéticos, acelerando e agravando este processo, tornando a pele do idoso diferente da do jovem adulto em diversos aspetos (9,10).

O aumento da qualidade de vida tem conduzido a uma esperança média de vida significativamente maior. A OMS (Organização Mundial de Saúde), em 2013, previu que entre os anos 2000 e 2050, a população mundial com mais de 60 anos duplicasse (de 11% para 22%) (11). Segundo dados do Pordata (12), da população residente em Portugal, 23,8% tem 65 ou mais anos de idade, tendo-se verificado, na última década, um aumento do *índice de envelhecimento*¹, de 53,9%, passando de 129,6% para 183,5%. Este aumento está relacionado com um crescimento paralelo na prevalência de problemas dermatológicos associados ao envelhecimento (13).

Com o aumento da longevidade no idoso, os problemas da pele, como é o caso dos subjacentes ao fotoenvelhecimento, requerem mais atenção e é cada vez mais

¹ Número de pessoas com 65 e mais anos por cada 100 pessoas menores de 15 anos. Um valor inferior a 100 significa que há menos idosos do que jovens. (12)

importante realçar a necessidade de cuidados cutâneos ao longo da vida (8), tendo em vista o retardamento do aparecimento destas alterações ou minimização das suas consequências, não só estéticas como também patológicas (9,10).

2. Objetivo

Esta monografia visa caracterizar a pele do idoso, por comparação com a pele do jovem adulto e, analisar as afeções cutâneas mais comuns em geriatria, da etiologia ao tratamento e prevenção.

3. Metodologia

A pesquisa bibliográfica efetuada compreende literatura publicada na língua Inglesa, Portuguesa e Espanhola, principalmente nos últimos 10 anos, entre 2013 e 2023. Sempre que foi considerado útil e necessário, incluíram-se artigos de anos anteriores.

Esta pesquisa foi realizada com recurso a bases de dados como a Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (SPDV), Pubmed, Cochrane, MedlinePlus, SciELO, ScienceDirect e MDPI.

Os principais MeSH terms utilizados foram: dermatological aging; dermatological issues; skin aging; skin changes; skin pathology; dermatoses of the elderly; geriatric dermatology; skin health.

4. A pele

A pele, cobrindo toda a superfície corporal, é considerada o maior órgão do corpo humano. Num indivíduo adulto, mede cerca de 2 m² e pode pesar entre 4 e 9 kg. É a primeira camada de proteção com o exterior, uma barreira do ambiente, protegendo o Homem tanto contra variados agentes patogénicos como vírus ou bactérias, como contra eventos adversos como mudanças de temperatura.

Para além desta função de proteção, a pele tem ainda muitas outras funções essenciais à vida humana, como funções homeostáticas, de termorregulação, funções imunitárias (ínatas e adaptativas), sensoriais, produção de vitamina D, entre outras (3,4). O aspeto da pele (especialmente a do rosto) é a primeira característica observada, influenciando a perceção que um indivíduo tem sobre o outro, o que se repercute no bem-estar e autoestima, e exerce um importante papel na comunicação e atratividade sexual.

O aspeto da pele é, muitas vezes considerado um indicador de idade e de saúde/doença (como por exemplo, uma tonalidade amarelada pode indiciar hepatite) (14,15). O constante contacto com o ambiente externo, sujeita a pele a um maior número de agressões, em comparação com os outros órgãos, tornando-a assim alvo dos primeiros sinais visíveis de envelhecimento (16).

Caracterização e organização morfológica da pele

A pele é uma estrutura complexa, formada por diferentes populações de células e que juntamente com os seus apêndices (os folículos pilosos, as unhas e as glândulas sebáceas e sudoríparas) formam o sistema tegumentar. É constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme (ou camada subcutânea). A organização morfológica da pele está representada na Figura 1.

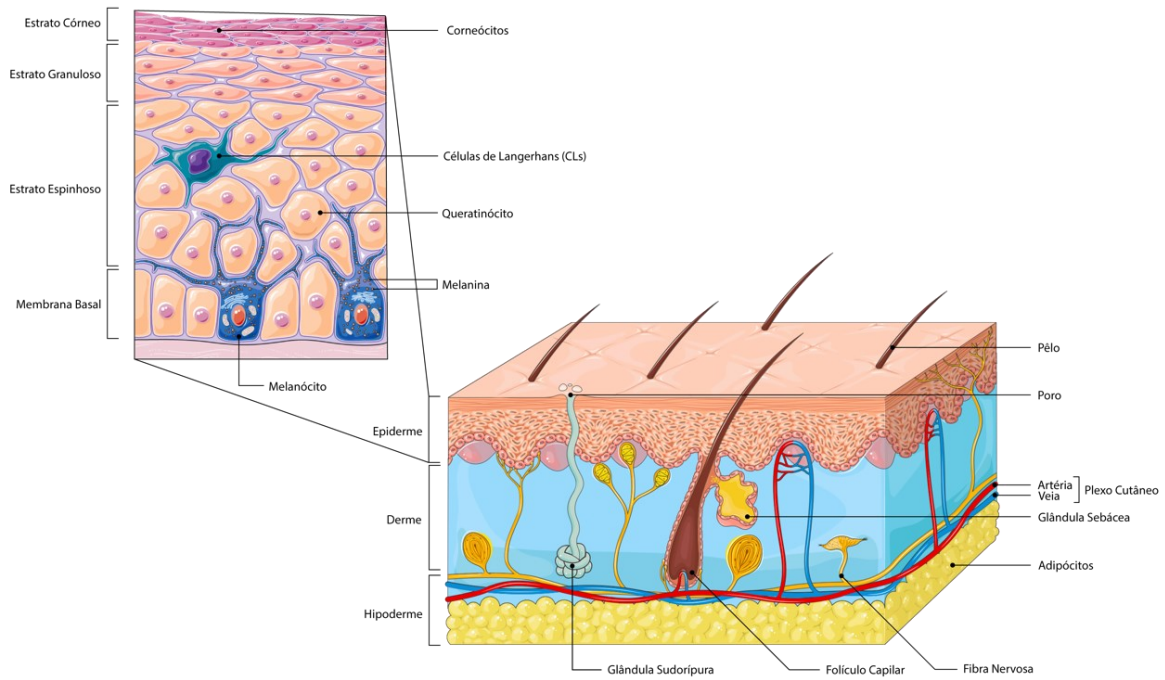


Figura 1 - Camadas da pele e anexos cutâneos. (Imagens adaptadas de Smart Servier Medical Art)

i. Epiderme

A epiderme é a camada mais externa da pele, a sua espessura varia consoante a parte do corpo e as suas necessidades. Por exemplo, nas pálpebras tem cerca de 0.5 mm de espessura, enquanto nas palmas das mãos e plantas dos pés pode chegar a 1.5 mm (17).

É um tecido em constante renovação celular, processo que se estima que demore, aproximadamente, 28 dias, sendo mais longo numa pele envelhecida (4).

A epiderme é subdividida em quatro ou cinco subcamadas, dependendo do local da amostra de pele. Estas subcamadas, da mais profunda para a mais superficial são: camada basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo. O estrato lúcido apenas está presente em zonas onde a pele é mais espessa e sem pelos (18).

A camada basal é a camada mais interior da epiderme, tem na sua maioria células estaminais epidérmicas e encontra-se em constante proliferação. Separa a epiderme da derme, a interseção das duas camadas é entre as cristas de rete (fim da epiderme) com as papilas dérmicas (início da derme). Da membrana basal, umas células sobem para o estrato seguinte (estrato espinhoso), prosseguindo com a diferenciação celular, passando a queratinócitos, enquanto noutras se dá apoptose.

Os queratinócitos são os principais e predominantes tipos de células presentes na epiderme, correspondendo a aproximadamente 80% da população celular desta camada.

Acima do estrato espinhoso fica o estrato granuloso (último com células vivas) (17).

Sob o estrato granuloso encontra-se o estrato lúcido, uma subcamada transparente e a menos espessa da epiderme. Como já referido, este estrato é encontrado em apenas algumas zonas do corpo, onde há uma maior necessidade de proteção, como é o caso das plantas do pés e palmas das mãos, zonas mais sujeitas a fricção e desgaste. Adquirindo, a estas zonas, uma subcamada extra, para além de tornar a pele mais resistente, torna-a mais espessa (18).

Nestas duas subcamadas (estrato granuloso e lúcido), os queratinócitos, atingem a última etapa de diferenciação, tornam-se células mortas anucleadas e passam a denominar-se cornéocitos. Às alterações citoplasmáticas que os queratinócitos sofrem ao longo dos diferentes estratos da epiderme até se transformarem em cornéocitos dá-se o nome de queratinização. Este processo tem duas fases, estando uma relacionada com a síntese dos filamentos de queratina, e a outra com a sua degradação. Estes filamentos têm como principal função fornecer a rigidez necessária para a função barreira da pele.

Os cornéocitos, envolvidos numa matriz lipídica, formam o estrato córneo. É a subcamada mais à superfície e com maior contacto com o exterior onde ocorre a descamação da pele. Este estrato da epiderme é fundamental na função barreira da pele, impedindo a perda de água e mantendo o pH da pele no seu estado ótimo (5.5).

A epiderme alberga outras populações de células como os melanócitos, as células de Langerhans (CL) e as células de Merkel.

Os melanócitos são encontrados na camada basal e responsáveis pela síntese e armazenamento de melanina (pigmento que dá cor à pele). Através de dendrites, os melanócitos, transferem a melanina para os queratinócitos. Quanto maior a exposição da pele ao sol, maior a quantidade de melanina produzida, traduzindo-se na alteração da cor da pele. Existem duas formas de melanina: a eumelanina (preta ou castanha escura) e a feomelanina (amarela ou encarnada).

As CL encontram-se, essencialmente, nos estratos espinhoso e granuloso, representando entre 2% e 8% da população total de células epidérmicas. São células dendríticas com antigénios, envolvidas em respostas imunológicas dos linfócitos T.

As células de Merkel, associadas à atividade neuro-sensorial, estão presentes no estrato basal, interagem com as terminações nervosas da pele, estruturas semelhantes a sinapses, permitindo sentir leves toques e a pressão exercida sobre a mesma (4,17).

ii. Derme

Sob a epiderme, com uma espessura média entre 1 e 4 mm e composta por um tecido conjuntivo, encontra-se a derme. Esta camada da pele está dividida em dois estratos: estrato papilar (fino e superficial) e o estrato reticular (denso e profundo). Na transição com a epiderme encontramos as papilas dérmicas cuja densidade diminui com o avanço da idade, traduzindo-se assim, num achatamento da junção dermo-epidérmica (JDE) (4).

As fibras de colagénio e de elastina existentes na derme conferem à pele firmeza, robustez e elasticidade (15). As referidas fibras representam 70% dos constituintes da derme encontrando-se em toda a camada, mas com maior concentração no estrato reticular.

Células como fibroblastos (responsáveis pela produção do colagénio e fibras elásticas e fundamentais na cicatrização), células estruturais dos vasos sanguíneos e linfáticos, algumas células imunes mielóides e linfóides, mastócitos e pequenas quantidades de músculo estão presentes na derme. Grande parte das células sensoriais e das glândulas sudoríparas são encontradas igualmente nesta camada da pele.

Os vasos sanguíneos e linfáticos exercem funções homeostáticas essenciais, como a regulação de processos imunológicos e fornecimento de nutrientes às células.

Os músculos eretores do pelo, fibras musculares das veias e artérias e corpos glómicos (responsáveis pela regulação da temperatura corporal) fazem parte dos músculos involuntários da pele. A pele do rosto e do pescoço contém músculos voluntários que permitem as expressões faciais.

A perceção do tato, da temperatura, da dor e do prurido é permitida pela rede de nervos sensoriais. O Sistema Nervoso Autónomo (SNA), controlando as funções vasomotoras, as atividades pilomotoras e as secreções glandulares, possibilita a manutenção da homeostasia da pele. Os vasos sanguíneos, os músculos eretores do pelo e as glândulas apócrinas são inervadas por fibras adrenérgicas e glândulas sudoríparas

écrinas pelas fibras colinérgicas. A secreção das glândulas sebáceas é apenas regulada pelo Sistema Endócrino.

Os mastócitos são um tipo de células imunitárias multifuncionais muito importantes para a resposta imunológica adaptativa e inata. São implicados nas respostas alérgicas, respostas inflamatórias e no crescimento e adesão celulares (17).

iii. Hipoderme

Ligada à derme, como terceira e mais profunda camada da pele, está a camada subcutânea, a hipoderme. Na sua grande maioria é constituída por adipócitos e tecido conjuntivo. A presença de adipócitos confere uma proteção térmica e mecânica ao corpo.

A espessura desta camada depende, não só da zona do corpo, como também da anatomia individual. Esta camada subcutânea pode ser muito espessa, como na cintura, ou praticamente ausente, como na ponta do nariz. Esta variabilidade demonstra estar relacionada com a probabilidade de formação de úlceras de pressão (4).

A hipoderme serve ainda como uma reserva de energia (17).

À semelhança do que acontece na derme, na hipoderme podem existir vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, glândulas sudoríparas e sebáceas e raízes de pelo (15).

iv. Anexos cutâneos

São anexos cutâneos as unhas, os pelos, as glândulas sudoríparas e as glândulas sebáceas. Caracterizam-se por serem estruturas epiteliais especializadas, localizadas essencialmente na derme e na hipoderme, no entanto, ligadas à epiderme (19).

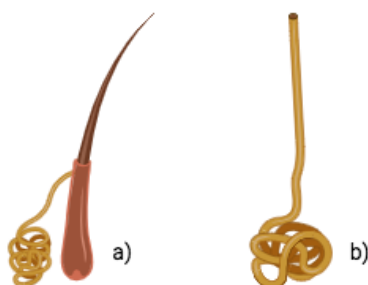


Figura 2 - Glândulas sudoríparas: a) Glândulas sudorípara apócrina; b) Glândula sudorípara écrina.
(Imagem adaptada de BioRender)

As glândulas sudoríparas são responsáveis por regular a temperatura corporal através do suor. Existem dois tipos de glândulas sudoríparas (representados na Figura 2): apócrinas (existentes em alguns locais como nas axilas, testa, zona periumbilical) e écrinas (comuns em toda a superfície corporal). As glândulas apócrinas são direcionadas para as unidades pilossebáceas sendo a abertura final dos ductos excretores no fundo destas. Nas glândulas écrinas, os ductos excretores penetram a epiderme e a sua abertura resulta em poros que comunicam com o exterior.

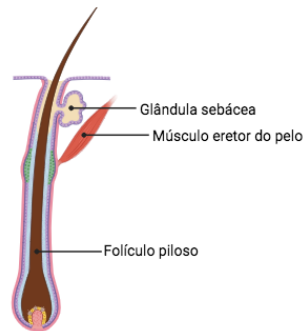


Figura 3 - Estrutura pilossebácea. (Imagem adaptada de BioRender)

Os folículos pilosos encontram-se em todo o corpo, exceto nas palmas das mãos e dos pés. Associados às glândulas sebáceas e aos músculos eretores do pelo, formam a estrutura pilossebácea, representada na Figura 3, podendo incluir as glândulas apócrinas.

Do folículo piloso são produzidos dois tipos de fios de cabelo: cabelo terminal (presente no couro cabeludo, muito pigmentado e espesso, projeta-se na derme profunda, chegando por vezes à hipoderme) e o cabelo veloso (mais curto, menos escuro e mais fino que se estende apenas até à parte superior do estrato reticular da derme).

O crescimento e renovação do cabelo é um processo cíclico e é controlado por algumas hormonas, mais concretamente, pelos androgénios. O folículo piloso representa ainda um elemento do sistema imunitário da pele. Por este motivo, inúmeras doenças do cabelo ou alopecia podem ser causadas por diferentes distúrbios endócrinos e imunológicos.



Figura 4 - Glândula sebácea. (Imagem adaptada de Biorender)

As glândulas sebáceas, como se pode ver na Figura 4, são constituídas por lóbulos (compostos por grupos de sebócitos) e um ducto sebáceo (canal que liga um ou mais lóbulos sebáceos à base do folículo piloso). A produção e excreção de sebo na pele é função destas glândulas.

As unhas são constituídas pela placa ungueal que é uma estrutura fina, dura, translúcida, com uma forma convexa e composta por cerca de 25 camadas de células mortas, queratinizadas e achatadas). Numa pessoa saudável, a taxa de crescimento das unhas da mão é maior do que das unhas do pé, sendo em média, respetivamente, 3 e 1 mm/mês. São estruturas ricas em queratina dura, constituinte essencial, tanto para conferir às unhas a função de proteção das extremidades dos dedos das mãos e pés, como na contrapressão da polpa do dedo, possibilitando assim a sensação tátil dos mesmos (17).

v. Microbioma da pele

O estado normal da superfície da pele é caracterizado por ser um ambiente ácido, de elevado teor de sal, seco e aeróbico. Nestas condições, uma complexa e diversa comunidade de micróbios (bactérias, fungos e vírus) habitam na superfície do corpo humano. Entre o Homem e estes microrganismos, surge uma relação de comensalismo², que em conjunto com o ambiente envolvente, constitui o microbioma da pele.

² Relação entre duas espécies em que uma espécie obtém benefícios (como alimento) da outra, sem que este tenha qualquer benefício nem fique prejudicado. (87)

O microbioma comensal é essencial para manter a integridade da barreira epitelial e para a função de barreira cutânea, uma vez que está envolvido em processos fisiológicos cutâneos. Assim, o seu estado e equilíbrio são fundamentais no desempenho desta função. A bactéria *Staphylococcus epidermidis*, constituinte comum do microbioma cutâneo, aumenta significativamente os níveis de ceramida (componente da barreira epitelial que previne a desidratação e o envelhecimento da pele) e previne a perda de água da pele danificada. Este, é um exemplo da importância do microbioma na pele.

Este sistema pode ser afetado e alterado pela exposição contínua a fatores extrínsecos e intrínsecos, traduzindo-se em problemas fisiopatológicos e induzindo condições cutâneas inflamatórias (infecções, doenças alérgicas e doenças auto-imunes).

A composição do microbioma varia com a idade. Depende da fisiologia da pele, das condições ambientais a que a pele está sujeita, como a humidade, da hidratação da barreira cutânea e do conteúdo sebáceo. Fatores como a dieta e o uso de antibióticos irão também ter uma influência na integridade e composição do microbioma (20).

5. Funções da pele

A pele é responsável por importantes funções, fundamentais à vida humana. Entre estas, a função barreira contra agentes patogénicos, a função de proteção dos raios solares e outros agentes físico-químicos prejudiciais e o facto de impedir a perda de água e o fluido extracelular, destacam-se pela sua importância.

Outras funções essenciais são, a regulação da temperatura corporal, a perceção sensorial, a absorção de substâncias, as reações imunológicas, a excreção de substâncias tóxicas através da transpiração, a síntese de hormonas e armazenamento de gordura, água e vitamina D.

A barreira física da pele é o primeiro obstáculo contra as invasões externas. É no estrato córneo (parte superior da camada epidérmica), influenciado pelo microbioma, que se encontra a principal barreira física da pele com o ambiente exterior. Atua como uma barreira bidirecional, por um lado, impede a excessiva perda de água transepidérmica (TEWL), a entrada de substâncias exógenas e de agentes patogénicos e protege da radiação UV (21), por outro, permite a absorção de substâncias, nomeadamente a entrada de fármacos tópicos.

A acidez característica da pele, juntamente com o estado intacto do estrato córneo, possibilita uma barreira de permeabilidade da pele, impedindo a colonização por agentes patogénicos e sustém o microbioma normal da pele (22). A barreira química da pele é formada, essencialmente, por lípidos e ácidos gordos segregados pela epiderme e complementada pela composição e a função do microbioma. A superfície ácida da pele cria um ambiente químico hostil às colónias de bactérias patogénicas e os lípidos e ácidos gordos livres inibem alguns microrganismos patogénicos (20).

A proteção contra a radiação UV é feita através da expressão da melanina proveniente dos melanócitos presentes na membrana basal da epiderme.

A pele, também desempenha uma função de barreira imunitária. São segregados péptidos antimicrobianos e lípidos na superfície celular para controlar o crescimento bacteriano. O suor e o sebo, produzido pelas glândulas sudoríparas e sebáceas, respetivamente, têm também uma ampla atividade antimicrobiana desempenhando um papel importante no controlo destes organismos patogénicos.

A pele humana contém células imunitárias pertencentes, tanto ao sistema imunitário inato (não específicas), como ao adaptativo (específicas), e que, em conjunto, atuam como uma barreira contra as infeções. As CL, uma vez que são responsáveis pela apresentação de antigénios na epiderme, para além de serem capazes de ativar as células T, desempenham uma importante função na cicatrização de feridas agudas. As células T de memória residentes na pele, são essenciais no controlo das respostas imunitárias cutâneas. Algumas das funções destas células, assim como a imunidade protetora contra agentes patogénicos cutâneos, estão sob o controlo das bactérias comensais cutâneas. Os queratinócitos, também são componentes importantes na rede imunoreguladora da pele.

Além da proteção contra possíveis contactos perigosos com o exterior, a pele, desenvolveu um sistema sensorial (que se traduz no sentido do tato) e de sinalização para reagir a alterações no ambiente, como sensações de dor, alterações da temperatura e prurido.

Ao atingir os 37°C e com o intuito de remoção do calor, a pele, inicia o mecanismo de transpiração, assim como outros processos como a radiação, a condução e a convecção de calor. Da mesma maneira, sempre que a temperatura corporal desce dos 37°C, são iniciadas respostas na pele para reter e aumentar o calor no corpo, como a vasoconstrição, a suspensão da transpiração e a ereção dos pelos, aumentando o isolamento.

Em acréscimo, a pele, tem ainda a capacidade de produzir e metabolizar várias hormonas e outras substâncias com atividade semelhantes, como os esteróides sexuais, a melatonina e a vitamina D. É na pele, através a radiação ultravioleta B (UVB) contida na luz solar, o único local de síntese de Colecalciferol (vitamina D) (17).

6. Envelhecimento cutâneo

O envelhecimento, não obstante, ser um fenómeno natural (23), é um processo que está associado a um declínio da capacidade funcional, nomeadamente na função barreira e de reparação após sofrer algum dano (4).

Com a idade, alterações como a diminuição do processamento de lípidos e da quantidade de ceramidas, aumentam a suscetibilidade a inúmeros problemas de pele. São exemplos destes problemas, a colonização por agentes patogénicos e a redução da coesão e hidratação do estrato córneo, resultando numa pele seca e associada a prurido. Verifica-se, também, um achatamento da JDE que contribui, não só para o aumento da fragilidade da pele, como também para a redução da transferência de nutrientes, entre as camadas. Como resultado da diminuição da renovação das células epidérmicas e do alongamento do ciclo celular, a cicatrização de feridas torna-se mais lenta e a descamação menos eficaz. A derme atrofia, passando a apresentar um reduzido número de fibroblastos e consequentemente, de fibras de colagénio. Em última instância, isto traduz-se na perda de resistência da derme quando submetida a tensão, e à redução da sua elasticidade, necessitando de mais hidratação. Adicionalmente, o tecido adiposo da hipoderme diminui substancialmente com a idade. Todas estas alterações contribuem para uma redução da qualidade de vida dos indivíduos nesta faixa etária (24).

O envelhecimento cutâneo é, então, um processo biológico complexo resultante de efeitos cumulativos e combinados, de fatores intrínsecos e extrínsecos.

Os principais fatores responsáveis pelo envelhecimento intrínseco (ou endógeno), também denominados de fatores cronológicos, são: a genética, o metabolismo celular e hormonal.

O envelhecimento extrínseco (ou exógeno), provocado por fatores externos, como a exposição solar crónica, a poluição, hábitos tabágicos e/ou nutrição, pode ser prevenido. A exposição solar, resultando no fotoenvelhecimento, é considerada o fator extrínseco mais prejudicial. Ao contrário do processo intrínseco, a pele fotoenvelhecida caracteriza-se por uma epiderme espessa e com manchas, apresentando também rugas, flacidez, opacidade e relevando-se áspera ao toque (9,19).

Os fatores extrínsecos, associados às escolhas de estilo de vida, podem acelerar e agravar a deterioração da pele no decorrer do envelhecimento cronológico. Desta forma, alguns sinais clínicos, assim como condições patológicas, podem ser evitados (24).

6.1 Fatores e processos envolvidos no envelhecimento cutâneo

i. Genética

A informação genética tem um enorme impacto no envelhecimento intrínseco. Fatores como a variabilidade genética individual, o sexo, o metabolismo hormonal e a raça, irão influenciar o envelhecimento da pele.

Determinadas mutações genéticas, ligadas a síndromes, caracterizam-se por uma aceleração do envelhecimento. Destas mutações destacam-se a Progeria (ou Síndrome de Hutchinson-Gilford), o Síndrome de Werner, o Síndrome de Rothmund-Thomson, o Síndrome de Cockayne e o Síndrome de Down.

Alterações hormonais como, a deficiência isolada da hormona do crescimento, a deficiência múltipla de hormonas hipofisárias, bem como a deficiência primária do fator de crescimento semelhante à insulina I, estão associadas a sinais de envelhecimento cutâneo precoce.

De maneira geral, a pele dos homens, em comparação com a das mulheres, é mais espessa. Os androgénios, hormona específica do género masculino, são relevantes na morfologia da pele, diferenciando significativamente o processo de envelhecimento masculino do feminino. O declínio de androgénios com a idade desempenha um papel considerável na regulação da espessura da derme e do fio de cabelo.

Para além dos androgénios, os estrogénios exercem também um enorme impacto na saúde dérmica, assim como na manutenção de várias funções fisiológicas do corpo humano. Na mulher, os níveis de estrogénios, atingem o pico aos 20 anos e a partir dos 30 anos a quantidade de estrogénio diminui, sendo que a sua ausência total é atingida após a menopausa. A deficiência desta hormona, afeta negativamente os mecanismos celulares e homeostáticos da pele, como a perda de colagénio e elastina ou a função dos fibroblastos. Estas alterações resultam na degradação celular e extracelular que conduz à desidratação, a rugas, à atrofia celular, a uma cicatrização e função barreira comprometida

e à diminuição da capacidade antioxidante (prejudica a defesa contra as espécies reativas de oxigénio (ERO) e o stress oxidativo).

Entre as diferentes etnias ou até mesmo entre pessoas de países e cidades do mesmo continente, existem variações nas características da pele e do envelhecimento cutâneo, nomeadamente a descamação, a hidratação, a secura cutânea e a função barreira do estrato córneo. Características como o tamanho dos poros faciais e a arquitetura da epiderme diferem entre grupos étnicos. Por exemplo, nos caucasianos o aparecimento de rugas e flacidez cutânea é mais precoce que noutros tipos de pele. Um indivíduo com pigmentação mais escura apresenta um envelhecimento cronológico da pele menor do que um de pigmentação mais clara (25–27).

ii. Stress Oxidativo

O stress oxidativo é um desequilíbrio fisiológico, que induz a senescência e que ocorre quando há excesso de radicais livres ou de ERO. Estas são, a par com os fatores genéticos, a principal causa do envelhecimento intrínseco. Contudo, o stress oxidativo influencia tanto o processo de envelhecimento intrínseco, como o extrínseco. Uma vez que as ERO são produtos resultantes de várias reações metabólicas, como o processo de respiração celular, a sua produção ocorre de forma natural e contínua. Um exemplo disso é o facto de cerca de 1,5 - 5% do oxigénio consumido ser convertido em ERO. O stress oxidativo, não obstante, ser um processo que ocorre naturalmente, é estimulado por fatores como a exposição excessiva aos raios UV, como se descreve adiante. Em resultado do stress oxidativo há uma resposta inflamatória, com redução de enzimas antioxidantes e aumento das metaloproteinases da matriz (MMP), o que culmina num aumento da degradação do tecido conjuntivo e alterações na matriz extracelular (MEC) da pele. Em suma, o stress oxidativo é responsável por modificações nos lípidos, nas proteínas, no ácido desoxirribonucleico (ADN) e nos organelos, acelerando a senescência e promovendo o envelhecimento da pele (28–30)

iii. Glicação

A glicação é um processo químico não enzimático, do metabolismo, e resulta da ligação covalente entre moléculas de hidratos de carbono e proteínas, lípidos ou ácidos nucleicos. Desta ligação são formados os produtos finais de glicação avançada (AGE),

estando também envolvidos no processo de stress oxidativo. A glicação começa a surgir aos 35 anos de idade, podendo ser potenciada, não só pela excessiva ingestão de hidratos de carbono (nomeadamente glicose, galactose e frutose), como pela exposição aos raios UV.

Existem dois tipos de glicação, a endógena e a exógena. A glicação endógena diz respeito à formação de AGE *in vivo*, mediante estabelecimento de ligações entre moléculas de hidratos de carbono, lípidos e proteínas, provenientes da dieta. A glicação exógena, traduz-se na ingestão de alimentos contendo AGE resultantes do modo de confeção do alimento, nomeadamente, assados, grelhados ou fritos.

Os AGE são capazes de danificar constituintes da pele (como a elastina e o colagénio) conduzindo ao envelhecimento cutâneo. (31–33)

iv. Vitamina D

A vitamina D (colecalfiferol) é uma hormona esteróide, sintetizada maioritariamente pela pele, de forma endógena, através da exposição solar (raios UVB). É um precursor do 1,25-dihidroxicolecalciferol (ou calcitriol) – metabolito ativo (34). Esta hormona também pode ser encontrada em alguns alimentos como a gema de ovo, fígado de vaca, óleo de fígado de bacalhau, peixes gordos e lacticínios (35).

A vitamina D, para além de ser fundamental para o metabolismo ósseo e para a homeostasia da pele, contribuindo para a sua função de barreira, influencia a imunidade cutânea e exerce funções anti-envelhecimento e de fotoproteção na pele. Também induz respostas antioxidantes, inibe danos e induz mecanismos de reparação no ADN para atenuar o envelhecimento prematuro da pele e a carcinogénese.

A capacidade da pele para produzir vitamina D diminui com o avançar da idade, com uma quebra de 50% entre os 20 e os 80 anos. Este decréscimo cronológico pode ser acelerado em caso de exposição insuficiente aos raios UVB, ingestão insuficiente de alimentos ricos em vitamina D ou doenças que afetam a absorção (36).

v. Radiação UV

Sendo responsável por cerca de 80% do envelhecimento cutâneo, a radiação UV é considerada o principal fator de envelhecimento extrínseco. O fotoenvelhecimento é o

resultado da exposição crónica à radiação UV, mais concretamente, aos raios ultravioleta A (UVA) e UVB (29).

Mais de 80% da radiação UV diária total, corresponde à radiação do tipo UVA. Esta, tendo um alcance mais profundo, atinge a derme reticular, danificando a MEC e promovendo a produção de MMP, mais significativamente do que os UVB. Os raios do tipo UVB, apesar de serem biologicamente mais ativos, só conseguem atravessar a epiderme.

A radiação UV é responsável por diversas alterações cutâneas (benignas e malignas) por meio de processos como o stress oxidativo, como referido anteriormente, ou através de danos e mutações diretas no ADN. Estas alterações conduzem a um envelhecimento prematuro da pele e estão envolvidas nos processos de senescência e carcinogénese. Por ação da radiação UV, são induzidas inúmeras mutações em genes específicos, incluindo o gene supressor de tumores p53, que é responsável pela paragem do ciclo celular, permitindo a reparação do ADN ou a apoptose celular.

Desta forma, a exposição continuada e em excesso aos raios UV, é responsável pelo desenvolvimento de doenças como: melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma basocelular, queratose actínica (estado pré-canceroso) e lentigos. Todos os anos há um acréscimo da incidência destas patologias, assim como da morbilidade e mortalidade associada, estando o aumento da incidência também associado ao avançar da idade.

A pele fotoenvelhecida é caracterizada pela elastose (acumulação de elastina abaixo da JDE), pela epiderme atrofica, diminuição da expressão da filagrina (elemento que contribui para a hidratação de epiderme) e fragmentação de colagénio e fibras elásticas. Os sinais clínicos mais comuns são: secura, rugas profundas, pigmentação irregular (discromia), textura áspera, perda de elasticidade, telangiectasias (vasos sanguíneos dilatados e visíveis através da pele) e áreas de púrpura (19,24,36).

vi. Poluição

O impacto negativo na saúde, associado à poluição atmosférica, tem sido um objeto de estudo intensivo e motivo de preocupação crescente. Os poluentes ambientais, não só prejudicam o sistema respiratório e cardiovascular, como afetam negativamente a integridade da pele, com a qual contactam diretamente. Partículas como o Ozono (O₃),

resultam de reações fotoquímicas entre outros poluentes, calor e radiação UV. Estes, presentes no *smog*³, entram em contacto com a pele, induzindo processos como a produção de ERO e por conseguinte, o processo de stress oxidativo, acelerando o envelhecimento da pele (36). A poluição atmosférica, promove, não só o envelhecimento, como a inflamação cutânea, induzindo o aparecimento de doenças de pele, rugas e alterações de pigmentação. Adicionalmente, uma vez que os constituintes destes poluentes, interagem sinergicamente com a radiação UV, as consequências cutâneas desencadeadas por estes dois fatores, são ampliadas (37). Com o aumento do aquecimento global, a preocupação com o Ozono e as incidências dos raios UV, tem sido cada vez maior.

A poluição atmosférica é essencialmente composta por partículas de várias dimensões e gases (ou compostos orgânicos voláteis), Ozono, Óxidos de Nitrogénio, Dióxido de Nitrogénio e Dióxido de Carbono (38). As partículas de pequenas dimensões são normalmente produzidas por combustão e as maiores por processos mecânicos culminando numa suspensão no ar. A EPA (Agência de Proteção Ambiental do Estados Unidos) declarou haver 6 poluentes atmosféricos de referência que devem ser controlados através de Normas de Qualidade do ar: o ozono ao nível do solo, a matéria particulada (fuligem, gases de escape, indústria), o monóxido de carbono (combustão de combustíveis fósseis), o chumbo (processamento industrial de metais), o dióxido de enxofre (indústria) e o dióxido de azoto (gases de escape) (33,39).

vii. Hábitos tabágicos

O tabagismo é um fator modificável do estilo de vida. O fumo do tabaco, uma vez que apresenta toxicidade para as células, tem variados efeitos negativos para a saúde, prejudicando também, a pele, tanto a nível estrutural como funcional. Fumar, induz o envelhecimento cutâneo prematuro, acelerando os sinais de envelhecimento. O tabaco diminui a resistência cutânea a eventos adversos, prejudica a cicatrização e renovação do tecido conjuntivo e retarda a regeneração epidérmica. Efetivamente, existe evidência que suporta uma relação causal entre o consumo de cigarros e o envelhecimento da pele.

³ Poluentes que, numa neblina, permanecem a baixa altitude na atmosfera (troposfera) (38).

Estima-se, que em 10 anos de tabagismo, há uma aceleração no envelhecimento correspondente a 21 anos.

A inalação do fumo de um cigarro, contém mais de 3.800 substâncias nocivas, tais como: nicotina, monóxido de carbono, alcatrão, amoníaco, mercúrio e chumbo. Níveis elevados de tabaco provocam uma redução do fluxo sanguíneo cutâneo e um aumento da TEWL. Também contribuem para a diminuição da migração de fibroblastos (necessária para a cicatrização de feridas) e modificam a atividade dos melanócitos, aumentando a produção de melanina. A espessura da epiderme e da derme é maior, no entanto, a densidade é menor, devido à redução da quantidade de fibras de colagénio e elastina. O estrato córneo é mais fino e a pele apresenta uma menor elasticidade e menor hidratação.

É característico da pele de um fumador, rugas faciais profundas, principalmente à volta da boca e dos olhos e pregas nasolabiais mais evidentes. Ocorrem alterações da pigmentação facial, da tonalidade e da luminosidade da pele.

O aparecimento ou agravamento de algumas condições crónicas, como a dermatite de contacto, dermatite atópica, psoríase e o lúpus eritematoso cutâneo, pode estar associado ao tabagismo.

Em suma, o tabagismo é um determinante indutor de rugas macroscópicas na pele, danifica os mecanismos de reparação cutânea e afeta a renovação da MEC, reduzindo a síntese de colagénio e elastina (24,33,40).

viii. Metaloproteinases

As MMP são enzimas capazes de degradar as proteínas da MEC, como o colagénio, a elastina e os proteoglicanos. Estas alterações, contribuem para o envelhecimento precoce da pele, potenciam a inflamação, influenciam a cicatrização de feridas e a fotocarcinogénese, potenciam a progressão do tumor, a sua proliferação, a angiogénese e as metástases.

É pelos queratinócitos epidérmicos e fibroblastos dérmicos, em resposta a estímulos como o stress oxidativo, a radiação UV e as citoquinas, que as MMP são segregadas (41).

ix. Hábitos alimentares

A influência da dieta na saúde cutânea, ainda não se encontra compreendida na totalidade, no entanto, diversas condições dermatológicas, como a dermatite, a alopecia ou a despigmentação sugerem uma ligação entre a nutrição e a pele.

No que diz respeito ao envelhecimento da pele, a ingestão de determinados nutrientes, influencia a saúde e a aparência da pele, ao longo do tempo. Um desequilíbrio nutricional e maus hábitos alimentares são fatores relevantes no processo de envelhecimento cutâneo, tendo sido estimado que os hábitos alimentares podem ser responsáveis por, até 30%, do aparecimento de rugas (33).

A ingestão de água é essencial para manter a hidratação cutânea. A desidratação dos tecidos, contribui para o desequilíbrio interno da pele e das suas funções, influenciando o processo inflamatório e de envelhecimento da pele. Um equilibrado consumo de proteínas, ajuda a manter a renovação e reparação dos tecidos cutâneos. Os oligoelementos (como ferro, o selênio, o zinco e o cobre) interferem na imunidade e inflamação da pele. O zinco é essencial para a proliferação e diferenciação dos queratinócitos epidérmicos. O cobre está envolvido na formação da MEC, na síntese e estabilização das proteínas da pele e na formação de novos vasos sanguíneos (angiogénese). Ele melhora a elasticidade da pele, reduz as rugas faciais e promove a cicatrização. O ferro está relacionado com as enzimas antioxidantes das células cutâneas. A falta de selênio na dieta, tem impacto no desenvolvimento e função dos queratinócitos e, também, nas enzimas antioxidantes das células cutâneas.

A carência de vitaminas afeta, negativamente, a saúde da pele. As vitaminas, principalmente a vitamina A, C e E, têm importantes propriedades antioxidantes. Interferem no processo de stress oxidativo, ligam-se às ERO, promovendo a sua eliminação, e, por conseguinte, retardam os efeitos de envelhecimento. A vitamina C atua também como promotor na síntese de colagénio. A utilização concomitante da vitamina E com a vitamina C, ajuda na ativação da vitamina E, protegendo a pele contra estímulos químicos e danos causados pelos raios UV. A vitamina B tem também influência no envelhecimento cutâneo, uma vez que, atua na prevenção da inflamação e da pigmentação da pele (42). A vitamina A (retinol) e os seu análogos, naturais e sintéticos, induzem a proliferação de queratinócitos e a síntese de colagénio, contribuindo para a função barreira da pele. Assim, têm influência na TEWL e regulam a expressão genética e a

atividade das MMP. Os retinoides têm uma enorme influência no tratamento da acne, psoríase e no fotoenvelhecimento cutâneo (43).

Uma dieta rica em gordura, está associada à inflamação da pele. Os ácidos gordos essenciais estão envolvidos na síntese e metabolismo dos lípidos da pele. Uma alimentação com um alto teor em gordura, não só está relacionada com várias doenças, como a obesidade ou a diabetes, como também com o envelhecimento cutâneo.

O consumo excessivo de álcool, promove, em demasia, a proliferação de queratinócitos, alterando assim, a permeabilidade e a composição lipídica da pele e danificando a função barreira.

Como visto anteriormente, a excessiva ingestão de açúcares está associada ao processo de Glicação. Do mesmo modo, uma alimentação rica em sal e picantes, assim como, regimes extremamente restritivos, como a dieta vegetariana, são prejudiciais à saúde da pele, uma vez que a carência de algumas vitaminas, proteínas e nutrientes fundamentais, levam a um desequilíbrio nutricional (42).

x. Ácido hialurónico

O ácido hialurónico (AH) é um componente importante da MEC e encontra-se essencialmente na derme. É a principal molécula envolvida na hidratação da pele. Sendo um glicosaminoglicano, é responsável pela ligação às moléculas de água e a sua retenção.

O decréscimo cronológico de AH, inicia aos 25 anos de idade, no entanto, processos como stress oxidativo e comportamentos como o consumo de tabaco, álcool ou a exposição solar em excesso, podem acelerar este processo. A perda de AH está relacionada com o envelhecimento precoce da pele, influenciando não só a hidratação cutânea, como potenciando a formação de rugas e modificando a elasticidade da pele. O AH, possui também propriedades cicatrizantes (44).

xi. Melatonina

A pele também tem o seu próprio relógio biológico, que respondendo a estímulos ambientais como a luz e a escuridão, segue um ritmo circadiano. O ritmo circadiano é vital para a saúde, permitindo a periodicidade das funções fisiológicas. O declínio do ritmo circadiano está associado ao aumento do stress oxidativo e por consequência, ao

envelhecimento. No caso da pele, há uma sequência rítmica na produção de moléculas e em aspetos como a hidratação, a temperatura da pele ou fluxo sanguíneo capilar. São várias, as moléculas produzidas pela pele, com funções de proteção contra o stress oxidativo. Entre elas, encontra-se a melatonina, uma hormona que comanda os ritmos circadianos e promove o sono. A produção cutânea de melatonina também segue um ritmo, atingindo a sua concentração máxima à noite. Além de ter potentes propriedades antioxidantes e conseguir limitar o stress oxidativo, a melatonina contribui para a reparação dos danos causados por fatores ambientais no ADN, tem capacidades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-tumorais. Não obstante, a produção de melatonina decresce significativamente com a idade (23).

6.2 Efeitos do envelhecimento nos processos de cicatrização cutânea

Sendo a pele a principal barreira do corpo contra o ambiente externo, ela está constantemente na iminência de adquirir lesões. A cicatrização é um processo vital e complexo, que, envolvendo inúmeras atividades e eventos celulares sobrepostos, conduz à reparação do tecido lesionado. Os anexos cutâneos, como folículos pilosos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas, são fundamentais na manutenção da integridade da pele e têm um importante papel nesta cicatrização.

Infelizmente, a cicatrização torna-se mais difícil com o avançar da idade e pode ser, ainda, mais prejudicada pela associação a diversos fatores. Destacam-se as infeções, terapêuticas, comorbilidades, hábitos tabágicos e alimentares e, também, patologias como a diabetes, a doença arterial periférica e a insuficiência venosa. Dado que, geralmente, a população mais envelhecida acumula vários destes fatores, e uma larga percentagem da população mundial tem mais de 60 anos, facilmente se compreende a importância do problema da cicatrização de feridas.

Mas olhemos de novo para o processo de envelhecimento. Todas as alterações cutâneas que envolvem o aumento da fragilidade da pele e a redução da capacidade proliferativa das células epidérmicas, são significativas para a deterioração da função cicatrizante. Com a idade, é reduzida a capacidade de proliferação e migração dos queratinócitos, o que se traduz numa epitelização mais lenta, em caso de lesão.

As transformações que ocorrem na JDE ao longo do envelhecimento, prejudicam a integridade da pele e aumentam a suscetibilidade a lesões na epiderme. As CL, têm um

importante papel na cicatrização de feridas agudas. A quantidade e a capacidade funcional deste tipo de células, apresenta-se diminuída numa pele envelhecida, o que representa um impacto significativo na saúde cutânea e na suscetibilidade à morbidade. A derme envelhecida, apresenta os seus componentes como fibroblastos, mastócitos e macrófagos, numa quantidade reduzida. Um baixo número destas células prejudica a cicatrização, uma vez que os fibroblastos são essenciais na formação do tecido cicatricial inicial e responsáveis pela produção de colagénio, e os mastócitos e macrófagos são fundamentais no processo inflamatório do sistema imunológico.

A manutenção da integridade da pele é essencial para uma normal cicatrização de feridas e redução do risco de lesões cutâneas nos idosos (11,45).

7. Manifestações não patológicas mais comuns no idoso

As escolhas de estilo de vida e os impactos ambientais a que estamos expostos são os principais indutores de alterações na biologia cutânea. No entanto, apesar destes fatores externos, acelerarem e acentuarem a deterioração cronológica da pele, estas mudanças são inevitáveis. Quer sejam desencadeadas pela colonização bacteriana ou pela diminuição da coesão e hidratação do estrato córneo, as alterações cutâneas, aumentam a suscetibilidade a inúmeras afeções da pele. A pessoa idosa, apresenta um maior risco para estes danos cutâneos resultantes da associação entre afeções crônicas e alterações relacionadas com a idade.

Condições como pele seca (xerose) ou prurido, sendo altamente prevalentes no idoso, têm um enorme impacto negativo na aparência estética e qualidade de vida. Estas mudanças dermatológicas, induzem alterações responsáveis pela percepção de idade.

A xerose, as alterações cutâneas não malignas, como lentigos e queratose seborreica, as alterações pigmentares, dermatites e as doenças de origem fúngica, são os problemas dermatológicos mais prevalentes, atingindo a grande maioria dos idosos. Adicionalmente, condições como xerose ou dermatites, embora não constituam uma ameaça à vida, aumentam a suscetibilidade a problemas de pele de maior gravidade.

De entre as várias manifestações dermatológicas características da pele do idoso, destacam-se as rugas, manchas de hiperpigmentação, a perda de elasticidade cutânea, a xerose e as telangiectasias (24,46). De realçar, porém, que apesar de terem um grande impacto estético, não são patológicas.

i. Rugas

Rugas são linhas e dobras que surgem na pele, essencialmente na cara e mãos (zonas expostas ao sol) e que, com o tempo, se tornam mais pronunciadas e em maior número. São a principal característica exterior de uma pele envelhecida, sendo, como tal, consideradas um ponto chave para a percepção da idade de uma pessoa (47).

O seu aparecimento está associado às alterações estruturais da pele que vimos anteriormente, nomeadamente a diminuição do conteúdo de colagénio (cerca de 1% por ano), de fibras de elastina, de proteoglicanos e de glicosaminoglicanos, como o AH

epidérmico, assim como a outros eventos como o impacto da gravidade, a ação repetida dos músculos, a perda de volume cutâneo, o achatamento da JDE e a diminuição e redistribuição da gordura, presente nos tecidos cutâneos.

Para mitigar o aparecimento de rugas, são essenciais os cuidados de proteção contra a radiação solar, como a aplicação de fotoprotetores nas zonas expostas, assim como, a frequente utilização de emolientes para ajudar a restabelecer a integridade cutânea. A presença de ácido retinóico e de péptidos, são exemplos de constituintes que devem constar nos emolientes, uma vez que contribuem para melhorar a elasticidade da pele e induzem a produção de colagénio dérmico (48–51).

ii. Elastose actínica

A elastose actínica (ou elastose solar), é mais uma manifestação clínica do fotoenvelhecimento, sendo provocada pela exposição crónica à radiação UV. Esta alteração caracteriza-se pela desorganização e acumulação, na derme, de fibras elásticas espessas e não funcionais, acompanhada de uma descoloração amarelada da pele. Adicionalmente, o decréscimo na quantidade de AH epidérmico e a intensificação na degradação de colagénio, acentuam a perda de elasticidade cutânea e a formação de rugas.

As áreas do corpo mais expostas à luz solar, como a nuca e o rosto, são as mais afetadas pela elastose. Na parte póstero-lateral do pescoço do idoso é extremamente comum a formação de rugas em forma de losango irregular, acompanhadas de um espessamento cutâneo e de uma alteração da tonalidade da pele (*cutis rhomboidali*, Figura 5).

Os cuidados com a radiação solar são essências nas medidas preventivas, para o aparecimento de elastose actínica. Para reduzir estas alterações, são realizados tratamentos de radiofrequência, que melhoram a elasticidade cutânea (43,52,53).



Figura 5 - *Cutis rhomboidalis*. (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)

iii. Lentigos actínicos

As alterações pigmentares são uma manifestação clínica dos danos solares cumulativos. Os lentigos actínicos, também conhecidos como lentigo senil, lentigo solar ou manchas da idade, estão entre as lesões benignas de hiperpigmentação mais comuns no idoso. São pequenas manchas de cor acastanhada e uniforme, aparecem essencialmente em zonas expostas ao sol como, o rosto, as mãos e a parte superior das costas, apresentam bordos irregulares e podem chegar aos 2 centímetros de diâmetro (Figura 6). Sendo os lentigos actínicos uma manifestação clínica do fotoenvelhecimento cutâneo, a sua prevalência aumenta com o avançar da idade e com a exposição solar crónica.

Histologicamente, esta manifestação cutânea, caracteriza-se por uma deformação da JDE e desorganização na MEC dérmica, comprometendo a proliferação e diferenciação dos queratinócitos, associada a um aumento da produção e acumulação de melanina na epiderme.

Como prevenção, para o aparecimento destas manifestações, destacam-se as estratégias de proteção contra a radiação UV (49,54).

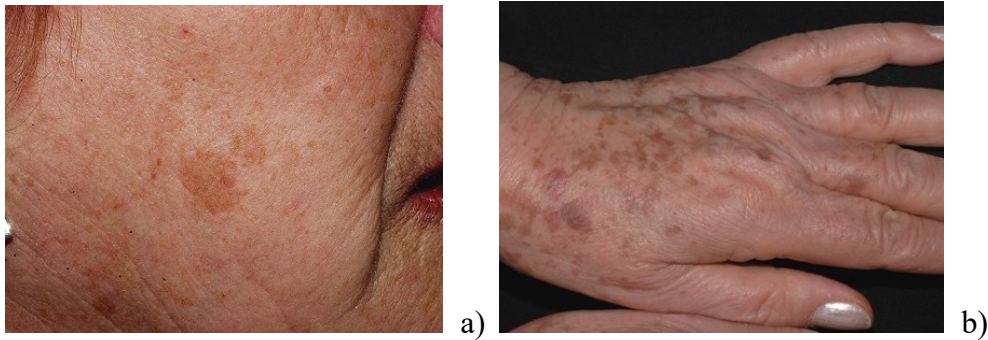


Figura 6 - Presença de lentigos actínicos: no rosto [a] e nas mãos [b]. (Imagens adaptadas de Dermatoweb.net)

iv. Xerose

No idoso, a pele seca (xerose), é uma condição extremamente comum, atingindo cerca de 58,3% desta população (55). Resulta, essencialmente de alterações no estrato córneo que proporcionam uma maior dificuldade em manter a hidratação e flexibilidade cutâneas. Todas as áreas do corpo podem ser afetadas, no entanto, os locais com menos glândulas sebáceas, como a parte inferior das pernas (Figura 7), o tronco, os antebraços, as mãos e os pés, correspondem às zonas de maior incidência.

Uma pele com xerose é baça, sem elasticidade, propensa a descamação e a fissuras, e com uma textura áspera, estando associada a prurido. Aliás, é a causa mais comum de prurido no idoso – prurido senil - que, não só prejudica a qualidade de vida, como pode induzir o aparecimento de dermatites, feridas e até mesmo infeções. Este sintoma, em particular, será abordado, com mais detalhe, no próximo capítulo.

Numa fase extrema, as fissuras geradas pela secura excessiva da pele, podem atingir os capilares dérmicos causando sangramento.

Condições de baixa humidade, exposição direta ao calor (como através de aquecedores), assim como cuidados de limpeza cutânea excessiva, com produtos agressivos para a pele, são agravantes.

A melhor forma de prevenir esta condição, é manter uma rotina de cuidados cutâneos que garantam a saúde e hidratação da pele. É essencial evitar banhos longos e muito quentes, assim como produtos com perfume e que possam irritar a pele, e garantir a aplicação de cremes hidratantes.

Há que saber distinguir a xerose de uma pele seca com prurido, resultante de uma infecção sistêmica, ou induzida por medicamentos. O tratamento da xerose, apenas passa pelos métodos de prevenção: hidratação da pele para reter a humidade e minimização da irritação cutânea. Resolvendo-se a secura cutânea, resolver-se-á o prurido associado à mesma (56).



Figura 7 - Presença de xerose no membro inferior. (55)

v. Telangiectasias

As telangiectasias são caracterizadas pela presença, à superfície da pele, de vasos sanguíneos danificados e dilatados. Uma vez que, visualmente, parecem linhas que se projetam na pele de forma ramificada, as telangiectasias também são denominadas, de forma coloquial, por aranhas vasculares. Esta manifestação, pode ter cor encarnada, azul ou púrpura (dependendo se têm uma origem arterial ou venosa) e cada vaso tem cerca de 1 milímetro de diâmetro. Estes vasos sanguíneos tornam-se visíveis à superfície cutânea, uma vez que, com a idade, há uma diminuição da espessura cutânea. Ocorrem essencialmente no rosto e nas pernas e na maioria dos casos é uma condição assintomática, com apenas um incómodo estético.

A incidência de telangiectasias, para além de aumentar com o avançar da idade, é induzida pela presença de obesidade, pelo consumo de tabaco e pela exposição solar crónica.

Existem vários procedimentos médicos, para o tratamento de telangiectasias. Entre eles, a escleroterapia e tratamentos à base de laser ou de luz pulsada (57,58).

vi. Hipomelanose gutata

A hipomelanose gutata, ou hipomelanose em gotas, caracteriza-se pelo aparecimento de manchas brancas e arredondadas com, 2 a 5 milímetros de diâmetro, essencialmente nas pernas e antebraços (Figura 8). A hipomelanose gutata é uma fotodermatose benigna e assintomática que resulta, como dano solar, da degradação dos melanócitos. Esta manifestação cutânea é extremamente comum no idoso. A sua incidência aumenta com a idade.

É uma manifestação típica de uma pele envelhecida e que sofreu vários danos provocados pela exposição solar crónica. Pode ocorrer em todos os fototipos, no entanto, tem maior ocorrência nos indivíduos de pele clara.

Como medida de prevenção, enfatizam-se os cuidados a ter com as radiações solares, nomeadamente a utilização de fotoprotetores. Sendo uma manifestação totalmente benigna, o tratamento é por motivos estéticos, destacando-se a utilização tópica de fármacos como o tracolimus, a execução de *peelings* químicos à base de ácido tricloroacético e tratamentos de laser (49,59).



Figura 8 - Hipomelanose gutata (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)

vii. Púrpura actínica

A púrpura actínica, também conhecida como púrpura senil/solar/traumática ou doença de Bateman, é caracterizada por hematomas (manchas roxas), essencialmente, nos braços e pernas do idoso (Figura 9). A púrpura actínica tem origem em derrames e está associada ao fotoenvelhecimento e à idade.

As alterações na pele do idoso, nomeadamente, a redução do volume do tecido conjuntivo dérmico e do conteúdo lipídico subcutâneo, assim como o achatamento da JDE, diminuem a capacidade de suporte dos vasos sanguíneos que atravessam a derme, tornando a pele mais propensa à formação de hematomas. Quando a superfície cutânea é submetida a um traumatismo, pode, com facilidade, romper um vaso sanguíneo, desenvolvendo uma hemorragia. Uma vez que a reabsorção da hemorragia não é instantânea (pode demorar até 3 semanas), ocorre uma hiperpigmentação pós-inflamatória, causando uma mancha escura no local do traumatismo.

É uma manifestação cutânea assintomática, no entanto, em situações mais extremas, os hematomas podem formar bolhas de sangue que se podem romper, e como consequência, formar feridas. Este quadro pode agravar se houver a toma concomitante de medicamentos como, anti-inflamatórios não esteróides (AINE) ou anticoagulantes

Não é considerada uma manifestação perigosa, no entanto, o seu tratamento irá ser benéfico. Podem ser utilizados cremes com componentes como a vitamina K ou o ácido retinóico, que ajudam a fortalecer os vasos sanguíneos (49,60).

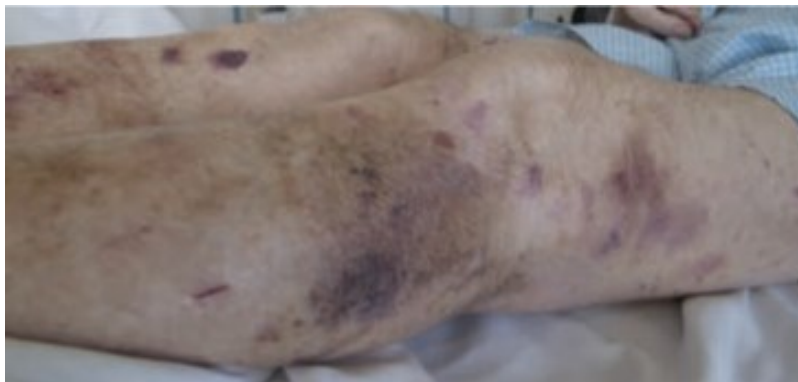


Figura 9 - Púrpura actínica (60)

8. Patologias cutâneas mais frequentes no idoso

Todas as alterações fisiológicas e funcionais do tecido cutâneo, subjacentes ao envelhecimento, contribuem para o aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento de danos e doenças dermatológicas, variando entre benignas e malignas.

Sendo, cada vez maior, a esperança média de vida e o número de anos que se vive, a incidência de doenças cutâneas associadas à idade, também tem vindo a aumentar. Desta forma, ao comparar com os outros grupos etários, há certas doenças que são características da população geriátrica, ocorrendo com uma maior frequência neste grupo.

De todos os problemas dermatológicos, no idoso, o prurido e os tumores benignos (como é o caso da queratose seborreica) são os mais prevalentes. O prurido, apesar de ser um sintoma, devido à enorme influência que tem na qualidade de vida de um indivíduo, é um problema de extrema importância. Por outro lado, a presença de lesões cancerígenas e pré-cancerígenas cutâneas, tem vindo a aumentar neste grupo. Destacam-se, como lesões pré-cancerígenas, o lentigo maligno, a queratose actínica e a doença de Bowen, e nas lesões cancerígenas, o melanoma, o carcinoma espinocelular e o carcinoma basocelular. A exposição à radiação UV é o principal fator indutor destas condições dermatológicas. Assim, os locais mais comuns para este tipo de lesões são as zonas mais expostas como, a zona da cabeça e pescoço, e os antebraços.

É ainda digna de destaque, devido à sua elevada incidência, a dermatite asteatótica ou eczema asteatótico (55,61,62).

i. Prurido

O prurido é considerado a principal queixa dermatológica da população geriátrica (61), sendo mais prevalente no homem do que na mulher. O prurido crónico é caracterizado pela presença do sintoma ao longo de um período superior a 6 semanas. As causas subjacentes a este sintoma são variadas, incluindo manifestações não patológicas, como a xerose (causa mais comum, anteriormente discutida), efeitos secundários a determinadas terapêuticas e algumas patologias. Há uma enorme variedade de condições dermatológicas (como as dermatites e a psoríase) e não dermatológicas (como diabetes mellitus, insuficiência renal ou perturbações de ansiedade) causadoras deste sintoma. O

facto de os idosos serem, geralmente, polimedicados e sujeitos a várias patologias sistémicas, associado às alterações fisiológicas cutâneas já discutidas, torna-os muito suscetíveis a crises pruríticas.

O tratamento/alívio do prurido depende da sua causa. No entanto, sendo ele multifatorial, em 11% dos casos, a causa não é identificável. Não obstante, a gestão e alívio do sintoma, o tratamento passa geralmente pelo uso de anti-histamínicos, corticosteróides tópicos e analgésicos. Nos casos em que a origem do prurido é a xerose, ou outras causas análogas, a ureia tópica, como agente queratolítico hidratante, é um tratamento eficaz (63).

ii. Dermatite asteatótica

A dermatite asteatótica, ou de craquelé, é considerada o tipo mais comum de dermatite do idoso. É um tipo de dermatite pruriginosa que resulta da inflamação causada por coçar, em demasia, uma pele com xerose extrema.

Para além da desidratação e da presença de inflamação, caracteriza-se por uma pele gretada e com descamação (Figura 10). Nos casos em que a profundidade das fissuras atinge os capilares, ocorrem hemorragias. Fissuras profundas estão também associadas a um aumento da suscetibilidade para a entrada de agentes patogénicos e, por conseguinte, pode surgir dermatite de contacto alérgica ou infeções.

A dermatite asteatótica, pode surgir em qualquer zona do corpo, sendo as pernas, a zona de maior prevalência. É uma condição que piora no inverno, mas a diminuição das glândulas sebáceas e sudoríparas, típica do idoso, os banhos muito quentes e a utilização de produtos agressivos para a pele, também contribuem para piorar o quadro clínico.

Os casos mais graves de dermatite asteatótica cursam com fissuras mais profundas, purulentas e associadas a dor, passando a dermatite numular.

A base do principal tratamento para a dermatite asteatótica, é a hidratação (com emolientes à base de óleo) e o uso de corticóides tópicos. A escolha do corticóide, deve ser feita, tendo em conta o grau da doença, podendo variar, por exemplo, entre a hidrocortisona, a desonida, a fluocinolona, ou betametasona (56,64).



Figura 10 - Dermatite asteatótica (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)

iii. Queratose seborreica

A queratose seborreica, é o terceiro principal motivo de preocupação dermatológica, por parte do idoso (61). Também denominada de verruga senil/seborreica, acantoma de células basais, papiloma de células basais ou acantoceratoma benigno, é considerada, o tumor epidérmico benigno mais comum na população.

A queratose seborreica atinge toda a população, em todas as faixas etárias, no entanto, a sua prevalência, assim como o número de lesões, aumenta com o avançar da idade. Desta forma, é uma condição extremamente comum no idoso, podendo, este, apresentar centenas de lesões.

O fator idade é o principal fator de risco, desta afeção cutânea, todavia, a predisposição genética e a exposição à radiação UV, também têm influência no surgimento desta patologia.

Estas lesões podem surgir em qualquer local do corpo, desde que tenha pelos. Os locais mais comuns de apresentarem este tipo de queratoses são, a zona do tronco e a zona da cabeça e pescoço. As palmas e plantas das mãos e dos pés, assim como as mucosas, não são afetadas.

As lesões de queratose seborreica, apresentam uma enorme variedade na sua caracterização, tanto a nível histológico, como clínico.

Histologicamente, trata-se de uma proliferação de queratinócitos na camada espinhosa e basal da epiderme. São considerados, a acantose (espessamento anormal da epiderme), a papilomatose, a hiperqueratinose e os quistos e pseudoquistos de queratina,

como critérios para o diagnóstico histológico. A presença de melanócitos e de melanina, varia e irá influenciar a coloração das lesões

A queratose seborreica pode apresentar-se clinicamente de várias formas, estando, portanto, associada a vários subtipos. De maneira geral, é uma lesão assintomática, apresenta uma forma arredondada e a sua coloração pode variar entre o tom da pele, o castanho ou o preto. Está associada a um rápido crescimento inicial, estabilizando depois, durante vários anos. O seu diâmetro varia muito e pode apresentar-se como uma saliência ou de forma plana. A lesão elevada é caracterizada por um crescimento para fora da superfície cutânea, adquirindo uma aparência verrucosa, com pequenas fissuras e pequenos quistos de queratina (Figura 11). No caso da lesão plana, adquire uma estrutura suave e aveludada.

Não obstante, com o passar do tempo, devido à produção de melanina, a lesão pode mudar de cor e o seu tamanho também pode aumentar.

Por norma, não há indicação para remoção/tratamento destas lesões, visto serem lesões benignas. No entanto, muitos pacientes optam por fazê-lo, ou por motivos estéticos, ou por serem incômodas, especialmente quando atingem grandes dimensões. Estes procedimentos incluem cirurgias, crioterapia e terapias com laser, devendo ser selecionados de acordo com as características e preferências do doente, bem como de acordo com as características das lesões. Devido à prevalência desta condição, há uma necessidade de opções de tratamento, estabelecidos para queratose seborreica, mais acessíveis e não invasivos, como, a utilização de medicamentos tópicos, ou de terapias orais (65).



Figura 11 - Queratose seborreica: lesão típica (a); lesões múltiplas (b, c) (65)

iv. Lentigo maligno

O lentigo maligno caracteriza-se pela lenta proliferação, na camada basal da epiderme, de melanócitos atípicos. Apresenta-se, clinicamente, como uma mancha assimétrica pigmentada de variados tons de castanho (Figura 12). É marcado por um crescimento ao longo da superfície cutânea, mas não em profundidade (crescimento radial). Esta lesão é considerada um subtipo, *in situ*, de melanoma. É uma condição extremamente comum numa pele danificada cronicamente pelos raios UV, ocorrendo essencialmente no idoso e na zona da cabeça, pescoço e membros superiores.

Quando a lesão evolui, crescendo na vertical e tornando-se invasiva, passa a denominar-se: melanoma sobre lentigo maligno.

O tratamento, tem como objetivo a erradicação (por completo) da lesão. A cirurgia é considerada o tratamento de primeira escolha, quando aplicável, podendo também ser realizada radioterapia ou ainda outro tipo de abordagens, como terapias tópicas. A escolha do tratamento depende, inteiramente das particularidades do doente (como patologias), assim como, do estado e características da lesão.

Nas fases iniciais do desenvolvimento do lentigo maligno é muito difícil distingui-lo das lesões benignas, o que pode comprometer um diagnóstico precoce (66,67).

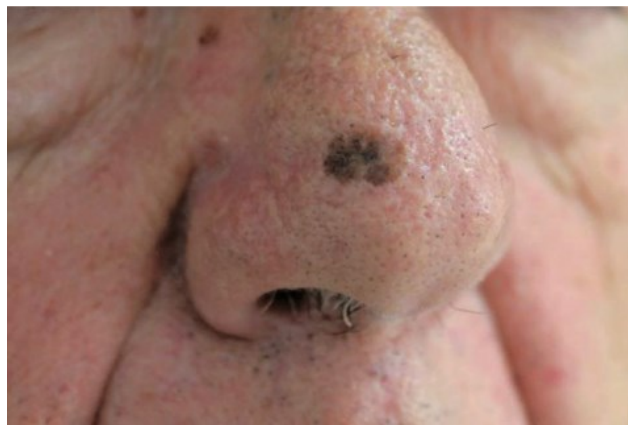


Figura 12 - Lentigo maligno (66)

v. Queratose actínica

A queratose actínica, ou queratose solar caracteriza-se pelo desenvolvimento anormal dos queratinócitos da epiderme. Clinicamente, apresenta-se como, uma elevação na pele avermelhada, podendo apresentar placas rugosas e com descamação (Figura 13). Por norma, surge mais do que uma lesão na mesma zona. É uma condição associada a um crescimento rápido, à presença de inflamação, hemorragia e ulceração.

Em alguns casos de queratose actínica, a lesão, progride para carcinoma de células escamosas, sendo que este risco aumenta, estando associado, ao número de lesões de queratose actínica. Estima-se que, entre 60 e 97% dos casos deste carcinoma, é originado a partir de lesões de queratose actínica.

Apesar da capacidade para progressão numa patologia maligna, há lesões de queratose actínica que retrocedem espontaneamente na sua evolução.

É considerada, uma das neoplasias cutâneas mais comuns na raça caucasiana e a sua incidência tem vindo a aumentar, anualmente. Não obstante, o risco para surgir queratose actínica, aumentar com idade e fatores como, o fototipo, terem influência, o principal fator de risco, para surgir queratose actínica, é a exposição crónica e cumulativa à radiação UV. Desta forma, esta patologia surge, essencialmente, em zonas expostas ao sol.

Como não é possível, a previsão da evolução das lesões de queratose actínica em carcinoma, deve-se proceder ao tratamento, como forma preventiva. O tratamento passa pela remoção das lesões visíveis e das subclínicas no espaço adjacente às lesões (68).

Os métodos de tratamento variam consoante as características do doente, assim como, das características e número de lesões. Incluem: crioterapia, terapia a laser, cirurgia e terapêutica tópica com 5-fluorouracil, retinoides ou diclofenac (69).



Figura 13 - Lesões múltiplas de queratose actínica (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)

vi. Doença de Bowen

Em 1912, John Templeton Bowen, foi o primeiro a descrever um carcinoma das células escamosas intraepidérmico (*in situ*) com capacidade de evolução, podendo originar um carcinoma de células escamosas invasivo. Deste modo, a patologia adquiriu o nome – doença de Bowen.

O aspeto clínico da lesão, difere consoante o tempo que a própria lesão tem, o local da mesma e o seu grau de queratinização. Caracteriza-se por um uma lesão em placas, de forma arredondada e de coloração castanha ou encarnada. Aparenta, de forma clara, hiperqueratinização e formação de crostas (Figura 14). Por norma, na doença de Bowen, aparece uma única lesão, podendo em apenas cerca de 20% surgir múltiplas lesões. A transformação na doença maligna invasiva é marcada pela formação de um nódulo.

A doença de Bowen, está associada a muitos fatores de risco como, a imunossupressão ou infeções pelo vírus do papiloma humano, no entanto, mais uma vez, a exposição à radiação UV é considerada o principal fator de risco. Desta forma, as lesões, afetam em maior escala, indivíduos com fototipos claros e aparecem, essencialmente, nas zonas expostas (como a zona da cabeça e pescoço), no entanto, podem aparecer noutros sítios, como é o caso da zona genital.

É uma patologia que apresenta uma alta incidência mundial, atingindo, nomeadamente a raça caucasiana e a população geriátrica.

O tratamento, devido ao risco de transformação maligna, é essencial. Dependendo tanto, das características do doente, como da lesão, pode passar pela quimioterapia tópica, pela cirurgia, crioterapia, como pela terapia fotodinâmica. Esta última, estando associada a uma melhor tolerância à dor, menos efeitos adversos e uma elevada taxa de remissão completa da doença, é considerada um tratamento de 1ª linha. É uma técnica não invasiva e preferencial para doentes com muitas comorbilidades (como é o caso do idoso) (70,71).



Figura 14 - Lesão por doença de Bowen (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)

vii. Melanoma

O melanoma é um tipo de cancro cutâneo com origem nos melanócitos. Devido à sua capacidade para mutações e ao seu grande poder metastático, o melanoma é considerado o tipo de cancro de pele mais grave. É um dos cancros mais comuns e a sua incidência, varia consoante os fenótipos raciais e a exposição solar. A incidência mundial de melanoma aumenta, exponencialmente, todos os anos, sendo atualmente, registados cerca de 1500 novos casos, por ano, em Portugal.

À semelhança do lentigo maligno, qualquer lesão de melanoma, inicialmente, sofre um crescimento radial, sendo caracterizada por uma mancha pigmentada com uma cor desigual, assimétrica, com os bordos irregulares e por norma, com um diâmetro superior a 5 milímetros. À medida que a lesão evolui, infiltra-se na derme, formando um nódulo (crescimento vertical) e originando o tumor.

Cerca de 25% dos casos de melanoma ocorrem em lesões de pigmentação melanótica já existentes, sendo que destes, entre 7% e 15%, ocorrem em pacientes com

histórico familiar da doença. No entanto, é de salientar que o melanoma hereditário, sem a influência de outros fatores, é raro.

Há 4 principais tipos de melanoma e a sua classificação está dividida (com base no tipo de mutação, na localização da lesão, apresentação clínica e na epidemiologia) entre os que estão associados à exposição solar e aqueles que não estão (Figura 15). Dentro dos melanomas associados a uma pele exposta à radiação UV, há uma divisão, consoante o grau de dano solar cumulativo, que é determinado com base no grau de elastose actínica da pele. Desta forma, o grupo dos melanomas de baixo grau de dano solar cumulativo são os melanomas de extensão superficial e nos de alto grau de dano solar cumulativo, os melanomas sobre lentigo maligno. Relativamente aos melanomas em que o dano solar não aparenta ser a causa, destaca-se o melanoma acral lentiginoso e o melanoma nodular.

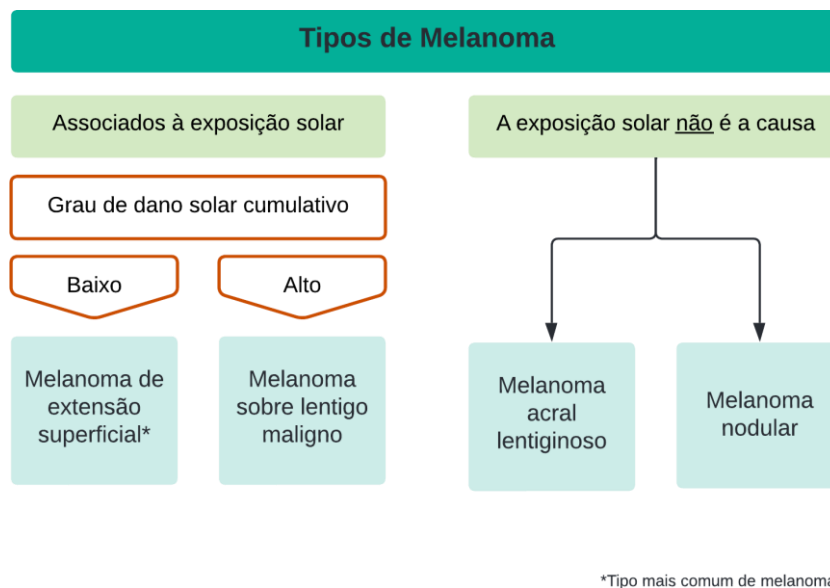


Figura 15 - Tipos de melanoma (72)

Dos 4 principais tipos de melanoma, o mais comum é o melanoma de extensão superficial. Este está associado à exposição solar intensa e intermitente, com um histórico de queimaduras solares na infância.

Os principais tipos de melanoma, que estão associados à população geriátrica, são os melanomas causados pelos danos solares. A probabilidade de desenvolvimento do melanoma, aumenta com o avançar da idade e a exposição solar, nomeadamente os raios

de espectro UVB, considerados o principal fator de risco para o desenvolvimento desta patologia maligna.

Nos indivíduos de raças mais escuras, a ocorrência deste tumor é rara, no entanto, quando surge, é o melanoma acral lentiginoso, em que a lesão surge nas unhas ou então nas palmas e plantas das mãos e dos pés.

O tratamento varia, uma vez que está relacionado com as necessidades de cada doente. Tanto depende do estado da doença, como da idade e outros problemas de saúde que o doente tenha. Desta forma, pode passar por cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou pela terapêutica biológica (72–74).

viii. Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas, também conhecido como, carcinoma espinocelular cutâneo, pavimentoso ou epidermoide, é o 2º tipo de cancro de pele mais comum, representando cerca de 20% dos tumores cutâneos. A sua incidência aumenta anualmente.

É considerado um cancro não-melanoma, uma vez que a sua origem, não está relacionada com melanócitos. Este, tem origem nas células estaminais que originam a camada basal epidérmica. A imunossupressão, fototipos claros, assim como o avançar da idade, são fatores de risco que contribuem para formação deste carcinoma, no entanto, uma exposição crónica e frequente aos raios UV (essencialmente do espectro UVB) é o principal fator de risco.

Clinicamente é caracterizado como uma placa escamosa encarnada (Figura 16), essencialmente em áreas expostas ao sol (como a zona da cabeça e pescoço, nas mãos e nos braços), podendo também aparecer em locais não expostos. O crescimento vertical do carcinoma, assim como a profundidade do mesmo, está associado ao desenvolvimento de metástases, podendo atingir os gânglios linfáticos e outros órgãos. Esta patologia está associada a uma elevada taxa de metástases, sendo cerca de quatro vezes superior à do melanoma.

Muitas vezes, o carcinoma também pode surgir precedido por queratose actínica pré-maligna ou pela doença de Bowen.

Ocasionalmente, nos casos em que este carcinoma surge sem associação à radiação UV, pode surgir como consequência de feridas que não cicatrizaram ou de cicatrizes e lesões crônicas que envolveram processos imuno-inflamatórios crônicos.

O tratamento de primeira linha é a cirurgia (com excisão da lesão), no entanto, vai sempre variar consoante o estadió do carcinoma e as necessidades do doente. Por norma, a radioterapia é usada como tratamento primário ou adjuvante quando a patologia está muito avançada e os doentes não são candidatos a cirurgia (75,76).



Figura 16 - Lesão com 3 meses de evolução de carcinoma de células escamosas (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)

ix. Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular, ou, basalioma, é o tipo de cancro mais comum na população caucasiana e o cancro cutâneo mais frequentemente diagnosticado em todo o mundo. A sua prevalência aumenta, de forma exponencial, todos os anos, incidindo principalmente na população geriátrica.

O maior fator de risco é a exposição solar cumulativa, contudo, ao contrário do carcinoma de células escamosas (em que é associado a uma exposição solar crónica, contínua), no carcinoma basocelular, uma exposição aos raios UV intermitente, pouco frequente, mas intensa, tem uma maior influência no seu desenvolvimento. Desta forma, aparece essencialmente nas zonas expostas ao sol, sendo mais comum na zona do rosto.

O carcinoma basocelular é outro tipo de cancro cutâneo não-melanoma e, à semelhança do carcinoma de células escamosas, tem origem nas células estaminais que

irão dar origem aos queratinócitos da camada basal epidérmica. Por norma, tem sempre origem numa nova lesão, sendo raros os casos em que surge de uma lesão pré-existente.

Caracterizado pela existência de várias lesões em formatos de ilhas (Figura 17), pode apresentar diferentes variantes clínicas, entre uma lesão superficial ou nodular. Tipicamente apresenta-se em formato de pápula ou nódulo, cor-de-rosa ou encarnado, podendo criar uma úlcera num estado mais avançado. Estas lesões estão associadas a um historial de criação de crostas e hemorragia.

Apesar de ser o mais prevalente, por norma não é um tumor muito agressivo. O carcinoma basocelular está associado a um crescimento lento e, tipicamente, sem desenvolvimento de metástases.

À semelhança das outras patologias malignas, a escolha do tratamento, depende não só do estado da doença, como das características e preferências do doente. O tratamento cirúrgico, por norma, é a primeira opção (e a opção com maior taxa de cura), no entanto, quando o tumor já se encontra num estado mais avançado ou de difícil tratamento, tem de se optar por alternativas como terapias à base de radiação, terapias sistémicas ou terapias tópicas (76–79).



Figura 17 - Lesão de carcinoma basocelular superficial com 4 anos de evolução (Imagem adaptada de Dermatoweb.net)

9. Reações adversas medicamentosas na pele do idoso

Cerca de 3% dos doentes, apresentam reações adversas a medicamentos (RAM) cutâneas. Estas reações, podem ser imediatas (passados pouco minutos da toma do medicamento), ou tardias, podendo demorar semanas para surgir. Este facto, juntamente com a variabilidade clínica destas reações, dificulta o rastreio e perceção de se tratar de uma toxidermia (reação alérgica cutânea a medicamentos) e não de uma patologia.

A urticária e o angioedema são as RAM mais comuns das que surgem no imediato. No entanto, as reações tardias, têm uma maior incidência. Como exemplo destas, destacam-se o exantema e a fotossensibilidade.

A urticária é caracterizada pela presença de pápulas grandes, assimétricas e de coloração encarnada, estando associada a prurido e regride em 24h. No angioedema as lesões são mais profundas e duram mais tempo, sendo característico haver edema e dor. Os exantemas revelam-se como manchas encarnadas com relevo, originando febre e prurido e podendo agravar, atingindo outros órgãos. A fotossensibilidade, como o nome indica, relaciona-se com a exposição solar, induzindo lesões nas zonas expostas.

Apesar de qualquer medicamento poder originar uma toxidermia, são os antibióticos (nomeadamente as penicilinas e as sulfamidas), os AINE, os anticonvulsivantes e fármacos como o alopurinol, os que têm maior potencial para o fazer (8).

A situação particular da maioria dos idosos, no que ao número de comorbilidades crónicas (hipertensão, dislipidémias, diabetes mellitus, cancro, artroses e perturbações mentais) e polimedicação diz respeito, torna-os uma população de risco para RAM. Acresce o facto de os idosos terem alterações fisiológicas (diminuição da função renal e/ou hepática) com impacto na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, aumentando a sua toxicidade. Estima-se que cerca de 8% das RAM, diagnosticadas em idosos, corresponde a toxidemias.

A gestão das RAM cutâneas, implica uma otimização da terapêutica, procurando um equilíbrio entre o tratamento adequado da doença e a prevenção dos efeitos adversos, envolvendo, por norma, a substituição do fármaco responsável pela reação. No entanto, a identificação da relação entre a RAM e os medicamentos é complexa. Por exemplo, no

caso da dermatite provocada pelo uso de bloqueadores dos canais de cálcio, demora 3 meses a manifestar-se, o que dificulta o estabelecimento de umnexo de causalidade. Da mesma forma, as alterações cutâneas típicas da pele do idoso, como a xerose, também não são de fácil diagnóstico. No caso de terapêuticas com medicamentos fotossensibilizantes, é crucial estimular nos idosos hábitos de fotoproteção regulares.

A gestão das condições cutâneas originadas por medicamentos, é um desafio. No idoso, principalmente, devido à polimedicação, o diagnóstico é ainda mais dificultado. Outras questões comuns na população geriátrica, como, a automedicação e a função cognitiva diminuída, também podem ter um impacto neste diagnóstico (80–82).

As RAM, mais comuns, no idoso, são descritas na Tabela 1, em que cada reação foi associada aos medicamentos, mais comuns no idoso, responsáveis pela mesma. A toma concomitante dos medicamentos mencionados, piora o quadro clínico das reações adversas (83).

Tabela 1 – RAM cutâneas mais comuns no idoso (80,83,84)

Reações adversas cutâneas	Medicamentos
Urticária	AAS, AINE, antibióticos, antidepressivos, antifúngicos, opióides
Exantema	Alopurinol, anticonvulsivantes, antibióticos, antidiabéticos, antimaláricos, β-bloqueadores, diuréticos
Dermatite	ARA II, BCC, diuréticos, estatinas, iECA, antineoplásicos
Fotossensibilidade	AINE, amiodarona, antibióticos, antineoplásicos
Xerose	Antibióticos, antineoplásicos, diuréticos, estatinas, medicamentos antiandrogénicos
Prurido	Antibióticos, BCC, diuréticos, opióides
Vasculite cutânea	Alopurinol, amiodarona, antibióticos, diuréticos
Angiodema	Antibióticos, iECA
<p>Ácido acetilsalicílico (AAS); anti-inflamatórios não esteróides (AINE); antagonistas do recetor da angiotensina II (ARA II); bloqueadores dos canais de cálcio (BCC); inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA).</p>	

10. Papel do farmacêutico

A farmácia é o primeiro local, onde o doente se dirige, para resolver os seus problemas de saúde e as questões dermatológicas não são exceção.

Devido a este grau de proximidade e fácil acesso ao doente, o farmacêutico, tem um importante papel para a sua sensibilização e educação, nomeadamente, no que diz respeito à saúde cutânea e aos cuidados a ter com a pele. Muitos destes problemas cutâneos são resolvidos pelo farmacêutico, no entanto, quando se trata de patologias mais graves, como estados pré-cancerígenos e cancerígenos, o farmacêutico, deve encaminhar o doente para a ida ao dermatologista.

Graças ao conhecimento científico que possui, o farmacêutico ocupa um lugar privilegiado para promover o aconselhamento farmacológico, educação para a saúde, mormente, cutânea (85), prevenção e despiste de situações de maior risco.

Os cuidados cutâneos têm como base, manter a integridade da pele. Desta forma, é fundamental a proteção solar, uma alimentação saudável e garantir a hidratação cutânea necessária (essencial em problemas como a xerose).

O envelhecimento é um processo natural, assim como a perda estrutural e funcional que a pele sofre com o avançar da idade. Estas alterações são responsáveis pela suscetibilidade a inúmeras doenças e distúrbios cutâneos, que comumente aparecem no idoso. Os fatores extrínsecos, responsáveis por acelerar e potenciar este processo, devem ser referidos e tidos em conta nos cuidados cutâneos.

A radiação solar, é sem dúvida, o maior responsável por acelerar o envelhecimento cutâneo e por induzir várias patologias dermatológicas, com muito impacto no idoso. Desta forma, a proteção solar, como componente do cuidado cutâneo, é considerado um dos métodos preventivos primários, mais eficazes, para evitar os cancros de pele, assim como outras patologias e alterações, em que a radiação UV é o principal indutor (86). O farmacêutico, tem o papel de sensibilizar para a importância da proteção contra a radiação UV, incluindo a redução do tempo de exposição solar e a aplicação de protetores solares ao longo de todo o ano.

O farmacêutico, deve ainda, ter um papel de prevenção secundária. Dada a sua proximidade ao doente, deve alertar para o diagnóstico precoce (com a instrução na

realização de autoexames e apelo para exames de rastreio) e para o tratamento de condições que podem evoluir em patologias mais alarmantes (24).

Além dos problemas decorrentes da exposição solar, a xerose é o problema dermatológico mais prevalente no idoso. O melhor tratamento desta condição, a fim de evitar complicações como, prurido, dermatites ou infeções secundárias, baseia-se em melhorar a hidratação e reduzir a irritação. Neste caso, o papel do farmacêutico, não só é fundamental na prevenção, como no tratamento. Deve instruir o doente, para a necessidade da hidratação da pele com os emolientes adequados, para a importância da não utilização de produtos agressores à barreira cutânea e sensibilizar para a importância de evitar contacto direto com temperaturas muito altas, como acontece em banhos muito quentes ou no contacto direto com sistemas de aquecimento (56).

Relativamente às RAM, o farmacêutico, deve estar alerta e sensibilizado para esta temática. Pode intervir em casos como do uso de um medicamento fotossensibilizante, alertando para a necessidade de fotoproteção e pode ainda, aquando da suspeita de uma toxidermia, ser uma ponte, entre o doente e o médico prescriptor (81).

11. Conclusão

A população geriátrica, induzida pelo aumento da esperança média de vida, continua a aumentar, gerando um incremento na incidência, tanto de manifestações, como de patologias cutâneas, associadas ao idoso.

Com o avançar da idade, a pele envelhece. Surgem alterações estruturais e fisiológicas, culminando na diminuição da capacidade funcional e integridade cutânea. Não obstante ser um fenómeno natural, há uma série de processos e fatores envolvidos, intrínsecos e extrínsecos, responsáveis por antecipar o processo de envelhecimento cutâneo. Entre estes fatores, o principal e responsável por 80% do envelhecimento cutâneo é a radiação UV, que não só, induz danos e mutações no ADN, como potencia processos intrínsecos, envolvidos no envelhecimento, como o stress oxidativo.

As alterações no tecido cutâneo, de que o idoso é alvo, tornam a pele suscetível para o desenvolvimento de condições e patologias, que outrora não surgiriam.

O prurido é a principal queixa dermatológica do idoso, representando cerca de 37,5% das queixas desta faixa etária, uma vez que pode ter uma grande variedade de etiologias (típicas do avançar da idade) e representa implicações na qualidade de vida.

É típico da pele de um idoso, a presença de alterações cutâneas não malignas como rugas, lentigos e xerose. Como patologia benigna, a queratose seborreica, é a mais prevalente entre os mais velhos, atingindo todos, nesta população.

A incidência dos cancros da pele, continua a aumentar exponencialmente, tornando-se num problema cada vez mais relevante, no idoso. Tanto os estados pré-cancerígenos, como os cancerígenos, são as afeções com maior incidência e gravidade no idoso. Entre estes, encontra-se, como estados pré-cancerígenos, o lântigo maligno, a queratose actínica e a doença de Bowen, enquanto que, dos estados cancerígenos, destacam-se o melanoma, o carcinoma basocelular e o carcinoma de células escamosas.

Um dos grandes problemas da população geriátrica é a polimedicação. Este facto, simultaneamente com as alterações fisiológicas características no idoso, que induzem alterações da farmacocinética e aumento da toxicidade do fármaco, estão associadas ao aumento do risco de toxidermias. Uma das etiologias do prurido, que afeta muitos idosos, é a existência de RAM.

As alterações cutâneas e a suscetibilidade para determinadas patologias, subjacentes ao envelhecimento, representam uma questão, na qual, o farmacêutico tem um importante e ativo papel. Devido à proximidade com a população, sobretudo, geriátrica, tem a capacidade para a sensibilização na prevenção de doenças típicas, desta faixa etária.

O papel do farmacêutico na capacitação do doente, desde uma idade precoce, é fundamental. Ao ter influência no aumento da literacia em saúde da população, na sensibilização e adesão para os exames de rastreio, no aconselhamento para os cuidados preventivos, com a fotoproteção, e no alerta para a importância de uma alimentação equilibrada, contribui para que a população possa atingir um envelhecimento saudável.

Referências Bibliográficas

1. McKnight G, Shah J, Hargest R. Physiology of the skin. Surgery (Oxford). 2021 Dec;40(1):8-12. doi: 10.1016/j.mpsur.2021.11.005
2. Chambers ES, Vukmanovic-Stejc M. Skin barrier immunity and ageing. Immunology. 2020 Dec 4;160(2):116–25. doi:10.1111/imm.13152
3. Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Dermatologia. A pele. Accessed May 27, 2023. https://www.spdv.pt/_a_pele
4. Kottner J, Beeckman D, Vogt A, Blume-Peytavi U. Skin health and integrity. Innovations and Emerging Technologies in Wound Care. 2019 Oct 25; 183–96. doi: 10.1016/B978-0-12-815028-3.00011-0
5. World Health Organization. News. Hundreds to attend WHO’s first global meeting on skin NTDs. 2023 Mar 23. Accessed October 25, 2023. <https://www.who.int/news/item/23-03-2023-hundreds-to-attend-who-s-first-global-meeting-on-skin-ntds>
6. Yakupu A, Aimaier R, Yuan B, Chen B, Cheng J, Zhao Y, et al. The burden of skin and subcutaneous diseases: findings from the global burden of disease study. Frontiers in Public Health. 2023 Apr 17; 11: 1145513. doi: 10.3389/fpubh.2023.1145513.
7. Hay RJ, Augustin M, Griffiths CEM, Sterry W. The global challenge for skin health. British Journal of Dermatology. 2015 Jun; 172(6):1469-72. doi: 10.1111/bjd.13854
8. Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Dermatologia. Doenças de pele. Accessed May 27, 2023. https://www.spdv.pt/_doencas_de_pele_2
9. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. Dermato-Endocrinology. 2012 Jul 1; 4(3):308–319. doi: 10.4161/derm.22804
10. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. Scientific Reports. 2021 Dec 1;11(1):22075. doi: 10.1038/s41598-021-01573-z

11. Bonifant H, Holloway S. A review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. *Br J Community Nurs.* 2019 Mar 1;24(Sup3):S28-S33. doi: 10.12968/bjcn.2019.24.Sup3.S28
12. Pordata - Estatística sobre Portugal e a Europa. Índice de envelhecimento e outros indicadores de envelhecimento. Accessed May 27, 2023. <https://www.pordata.pt/portugal/indice+de+envelhecimento+e+outros+indicadores+de+envelhecimento-526>
13. Linos E, Chren MM, Covinsky K. Geriatric dermatology-a framework for caring for older patients with skin disease. *JAMA Dermatol.* 2018 Jul 1;154(7):757-758. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.0286.
14. Gupta MA. Aging Skin: Some Psychosomatic Aspects. *Textbook of Aging Skin.* Springer Berlin Heidelberg. 2015 Jan 1;1–19. doi: 10.1007/978-3-642-27814-3_90-210
15. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. How does skin work? What does skin do?. Nih.gov. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2019. Accessed September 12, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279255/>
16. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients.* 2017 Aug 12;9(8):866. doi: 10.3390/nu9080866
17. Gilaberte Y, Prieto-Torres L, Pastushenko I, Juarranz Á. Anatomy and Function of the Skin. *Nanoscience in Dermatology.* 2016 Aug 25;1–14. doi: 10.1016/B978-0-12-802926-8.00001-X
18. Freeman SC, Sonthalia S. Histology, Keratohyalin Granules. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Accessed September 25, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537049/>
19. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2011 May;19(2):229-34. doi: 10.1016/j.fsc.2011.04.003
20. Lee H-J, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 Oct 28;23(21):13071. doi:10.3390/ijms232113071

21. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Current Problems in Dermatology* (Switzerland). 2016;49:1–7. doi: 10.1159/000441539
22. Yun JSW, Nixon R. Skin barrier function. *DermNet*; 2021. Accessed October 4, 2023. <https://dermnetnz.org/topics/skin-barrier-function#>
23. Bocheva G, Slominski RM, Janjetovic Z, Kim TK, Böhm M, Steinbrink K, et al. Protective Role of Melatonin and Its Metabolites in Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 22;23(3):1238. doi: 10.3390/ijms23031238
24. Blume-Peytavi U, Kottner J, Sterry W, Hodin MW, Griffiths TW, Watson REB, et al. Age-associated skin conditions and diseases: Current perspectives and future options. *Gerontologist*. 2016 Apr;56 Suppl 2:S230-42. doi: 10.1093/geront/gnw003
25. Makrantonaki E, Bekou V, Zouboulis CC. Genetics and skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 1;4(3):280-4. doi: 10.4161/derm.22372
26. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther* (Heidelb). 2021 Feb;11(1):53-69. doi: 10.1007/s13555-020-00468-7
27. Lephart ED. Phytoestrogens (Resveratrol and equol) for estrogen-deficient skin—controversies/misinformation versus anti-aging in vitro and clinical evidence via nutraceutical-cosmetics. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 18;22(20):11218. doi: 10.3390/ijms222011218
28. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev*. 2020 May;59:101036. doi: 10.1016/j.arr.2020.101036
29. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018 May;27(5):729-738. doi: 10.1177/0963689717725755. Epub 2018
30. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015 Apr 21;5(2):545-89. doi: 10.3390/biom5020545
31. Harrison N, Rajani K. Sugar sag: glycation and the role of diet in aging skin. *Skin Therapy Lett*. 2015 December 1; de Dezembro de 2015;20(6). Accessed October 12, 2023. <https://www.skintherapyletter.com/aging-skin/glycation>

32. Umbayev B, Askarova S, Almabayeva A, Saliev T, Masoud AR, Bulanin D. Galactose-Induced Skin Aging: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jun 17;2020:7145656. doi: 10.1155/2020/7145656
33. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017 Mar;85(3):152-161. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015
34. Gonçalves De Carvalho CMR, Ribeiro SML. Aging, low-grade systemic inflammation and Vitamin D: A mini-review. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Apr;71(4):434-440. doi: 10.1038/ejcn.2016.177
35. Mouli VP, Ananthakrishnan AN. Review article: Vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(2):125-36. doi: 10.1111/apt.12553
36. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. The impact of vitamin d on skin aging. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 23;22(16):9097. doi: 10.3390/ijms22169097
37. Martic I, Jansen-Dürr P, Cavinato M. Effects of Air Pollution on Cellular Senescence and Skin Aging. *Cells*. 2022 Jul 17;11(14):2220. doi: 10.3390/cells11142220
38. Schikowski T, Hüls A. Air Pollution and Skin Aging. *Curr Environ Health Rep*. 2020 Mar;7(1):58-64. doi: 10.1007/s40572-020-00262-9
39. United States Environmental Protection Agency. Criteria Air Pollutants. 2023. Accessed October 16, 2023. <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants>
40. Yazdanparast T, Hassanzadeh H, Nasrollahi SA, Seyedmehdi SM, Jamaati H, Naimian A, et al. Cigarettes Smoking and Skin: A Comparison Study of the Biophysical Properties of Skin in Smokers and Non-Smokers. *Tanaffos*. 2019;18(2):163–8.
41. Pittayapruek P, Meehansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 2;17(6):868. doi: 10.3390/ijms17060868
42. Cao C, Xiao Z, Wu Y, Ge C. Diet and skin aging—from the perspective of food nutrition. *Nutrients*. 2020 Mar 24;12(3):870. doi: 10.3390/nu12030870

43. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9):2126. doi: 10.3390/ijms20092126
44. Bravo B, Correia P, Gonçalves Junior JE, Sant'Anna B, Kerob D. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatol Ther.* 2022 Dec;35(12):e15903. doi: 10.1111/dth.15903
45. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jan 5;5(1):a023267. doi: 10.1101/cshperspect.a023267
46. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol.* 2016 Feb;25(2):92-8. doi: 10.1111/exd.12832
47. Cula GO, Bargo PR, Nkengne A, Kollias N. Assessing facial wrinkles: Automatic detection and quantification. *Skin Res Technol.* 2013 Feb;19(1):e243-51. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00635.x
48. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol.* 2019 Jul-Aug;37(4):365-372. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.002
49. Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. Doenças da pele. Fotoenvelhecimento e envelhecimento natural. Accessed October 30, 2023. https://www.spdv.pt/_doencas_de_pele_3
50. Al-Atif H. Collagen Supplements for Aging and Wrinkles: A Paradigm Shift in the Fields of Dermatology and Cosmetics. *Dermatol Pract Concept.* 2022 Jan 1;12(1):e2022018. doi: 10.5826/dpc.1201a18
51. Contet-audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol.* 1999 Jun;140(6):1038-47. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02901.x
52. Widgerow AD, Napkoski K. New approaches to skin photodamage histology- Differentiating 'good' versus 'bad' Elastin. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Feb;20(2):526-531. doi: 10.1111/jocd.13865

53. Thomas J, Ravi D. Cutis Rhomboidalis Faciei: An Early Sign of Solar Elastosis. *ARC Journal of Dermatology*. 2017;2(2):1–3. doi: 10.20431/2456-0022.0202001
54. Warrick E, Duval C, Nouveau S, Bastien P, Piffaut V, Chalmond B, Ortonne JP, de Lacharrière O, Bernerd F. Morphological and molecular characterization of actinic lentigos reveals alterations of the dermal extracellular matrix. *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):1619-1632. doi: 10.1111/bjd.15697
55. Navarrete-Dechent C, Constanza Del Puerto Troncoso M, Hasson Nisis A. Dermatology of the elderly: A literature review. *Piel*. 2013;28(3):154–60. doi: 10.1016/j.piel.2012.07.022
56. Simón A. A xerose na pessoa idosa. *epublicação - Centro de Informação do Medicamento*. 2022 April 28.
57. Sandean D, Winters R. Spider Veins. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jul 4. Accessed November 2, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563218/>
58. Nakano LC, Cacione DG, Baptista-Silva JC, Flumignan RL. Treatment for telangiectasias and reticular veins. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 12;10(10):CD012723. doi: 10.1002/14651858.CD012723.pub2
59. Buch J, Patil A, Kroumpouzou G, Kassir M, Galadari H, Gold MH, et al. Idiopathic guttate hypomelanosis: Presentation and Management. *J Cosmet Laser Ther*. 2021 Feb 17;23(1-2):8-15. doi: 10.1080/14764172.2021.1957116
60. Ceilley RI. Treatment of Actinic Purpura. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Jun;10(6):44-50
61. Papadopoulos I. Comparative Study of Dermatological Diseases of the Elderly in Relation to the Rest Population. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020 Feb 17;13:173-178. doi: 10.2147/CCID.S242294
62. Zouboulis CC, Makrantonaki E. Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clin Dermatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):3-14. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.07.001

63. Fourzali KM, Yosipovitch G. Management of Itch in the Elderly: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Dec;9(4):639-653. doi: 10.1007/s13555-019-00326-1
64. Specht S, Persaud Y. Asteatotic Eczema. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jul 4. Accessed November 7, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549807/>
65. Barthelmann S, Butsch F, Lang BM, Stege H, Großmann B, Schepler H, Grabbe S. Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2023 Mar;21(3):265-277. doi: 10.1111/ddg.14984
66. De Luca EV, Perino F, Di Stefani A, Coco V, Fossati B, Peris K. Lentigo maligna: diagnosis and treatment. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020 Apr;155(2):179-189. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06003-0
67. Xiong MX, Charifa A, Chen CSJ. Lentigo Maligna Melanoma. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jul 4. Accessed November 7, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482163/>
68. Menezes N. Evidências clínicas de campo de cancerização associado às queratoses actínicas - dados da microscopia confocal. *Revista da SPDV*. 2015 April;73(2)
69. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, Moret A, Magaton Rizzi G, Zalaudek I. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020 Jun;59(6):677-684. doi: 10.1111/ijd.14767
70. Santos G, Sousa L, João A. Apresentação curiosa de um tumor cutâneo e o seu sucesso terapêutico. *Revista SPDV*. 2013 March; 71(2)
71. Palaniappan V, Karthikeyan K. Bowen's Disease. *Indian Dermatol Online J*. 2022 Mar 3;13(2):177-189. doi: 10.4103/idoj.idoj_257_21
72. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: a 2021 update. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021 Jun;156(3):300-321. doi: 10.23736/S2784-8671.21.06958-3
73. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, Candido S, Libra M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018 Apr;52(4):1071-1080. doi: 10.3892/ijo.2018.4287

74. Liga Portuguesa Contra o Cancro. Tipos de Cancro. Melanoma. Accessed November 5, 2023. <https://www.ligacontracancro.pt/melanoma/>
75. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb;33(1):1-12. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.001
76. Liga Portuguesa Contra o Cancro. Tipos de Cancro. Cancro da pele não-melanoma. Accessed November 6, 2023. <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-pele-nao-melanoma/>
77. Sreekantaswamy S, Endo J, Chen A, Butler D, Morrison L, Linos E. Aging and the treatment of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 2019 Jul-Aug;37(4):373-378. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.06.004
78. Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, Altini M, Lemmer J. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head Face Medicine.* 2016 Feb 5;12(1). doi: 10.1186/s13005-016-0106-0
79. McDaniel B, Badri T, Steele RB. Basal Cell Carcinoma. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Sep 19. Accessed November 6, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
80. Heng YK, Lim YL. Cutaneous adverse drug reactions in the elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;15(4):300-7. doi: 10.1097/ACI.0000000000000181
81. Walckiers D, Van der Heyden J, Tafforeau J. Factors associated with excessive polypharmacy in older people. *Arch Public Health.* 2015 Nov 9;73:50. doi: 10.1186/s13690-015-0095-7
82. Sánchez-Álvarez I, Arellano-Mendoza MI, García L. Geriatric dermatology, changes related to aging. *Revista médica del Hospital General de México.* 2017 Set 18;82(3). doi: 10.24875/HGMX.M19000026
83. Carneiro SC, Azevedo-e-Silva MC, Ramos-e-Silva M. Drug eruptions in the elderly. *Clin Dermatol.* 2011 Jan-Feb;29(1):43-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.07.006
84. Young JWS, Shear NH. Cutaneous Drug Reactions in the Elderly. *Drugs Aging.* 2017 Sep;34(9):655-72. doi: 10.1007/s40266-017-0483-5

85. Fabbro SK, Mostow EN, Helms SE, Kasmer R, Brodell RT. The pharmacist role in dermatologic care. *Curr Pharm Teach Learn*. 2014 Jan-Feb; 6(1):92–105. doi: 10.1016/j.cptl.2013.09.008
86. Bin Saif G, Alsheikh OA, Alkhudhayri N, Alzomia SF, Alabdulkareem SM, Alalwan TA, Aljebreen JA, Alabdulkareem AM. Knowledge, Attitude, and Practice of Skin Care Among Elderly Patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*. 2023 Aug 22;15(8):e43921. doi: 10.7759/cureus.43921
87. Encyclopaedia Britannica. Animals & Nature. Commensalism. The Editors of Encyclopaedia Britannica. 2023. Accessed October 2, 2023. <https://www.britannica.com/science/commensalism>

