FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE

ANDRÉ LUÍS TABET DE OLIVEIRA LIMA

ASPECTOS BIOLÓGICOS E FISIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO IMPLICADOS NO TRATAMENTO ESTÉTICO

SÃO PAULO
2019

FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE

ANDRÉ LUÍS TABET DE OLIVEIRA LIMA

ASPECTOS BIOLÓGICOS E FISIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO IMPLICADOS NO TRATAMENTO ESTÉTICO

Monografia apresentada ao curso de Harmonização Orofacial
Especialização *Lato Sensu* da FacSete
como requisito parcial para conclusão do
Curso de Pós Graduação em Harmonização Orofacial
Área de concentração: Harmonização Orofacial
Orientador: Margarita Augusta Ubaldo
Coorientador: Lídia Akemi Kanesima Açano

SÃO PAULO
2019

FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE

Monografia intitulada “**ASPECTOS BIOLÓGICOS E FISIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO IMPLICADOS NO TRATAMENTO ESTÉTICO**“ de autoria do aluno ANDRÉ LUÍS TABET DE OLIVEIRA LIMA, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Nome do Orientador: Margarita Augusta Ubaldo

_____

Nome do Coorientador: Lídia Akemi Kanesima Açano

_____

Nome do Examinador: Margarita Augusta Ubaldo

SÃO PAULO
2019

RESUMO

O profissional habilitado para fazer harmonização orofacial deve, além de compreender a dinâmica do material que ele está utilizando, saber como é a composição e o funcionamento da área onde ele está inserindo tal material, ou utilizando determinada técnica. Assim, o objetivo deste trabalho é contribuir para a familiarização do profissional de saúde com a anatomia, fisiologia, bioquímica da pele, bem como fatores que a afetam diretamente, como o fator nutricional.

ABSTRACT

The professional capable of doing orofacial harmonization must, in inspite of knowing the dynamics of the material in use, understant the composition and function of the área he is inserting this material, or using one technique. Thus, the objetive of this paper is to help familiarize the health professional with anatomy, physiology, biochemistry of skin, combined with factors that directly affect its work, such as the nutricional factor.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO ..... Pág. 1
PROPOSIÇÃO ..... Pág. 1
DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA ..... Pág. 2
1. FISIOLOGIA HUMANA ..... Pág. 2
2. BIOLOGIA DA PELE ..... Pág. 4
3. COMPOSIÇÃO E FUNÇÕES DA PELE ..... Pág. 6
4. BIOQUÍMICA DA PELE ..... Pág. 11
5. NUTRIÇÃO ..... Pág. 14
5.1. NUTRIÇÃO ESTÉTICA ..... Pág. 16
6. BIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO ..... Pág. 19
CONCLUSÃO ..... Pág. 25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... Pág. 26

INTRODUÇÃO

Para que possamos fazer um excelente trabalho em nossa clínica diária, é preciso que saibamos indicar a melhor terapêutica, aquela que mais se adequa às necessidades do nosso paciente. Para que isso seja feito, é primordial que façamos uma correta análise do candidato.

Entretanto, para que possamos executar de maneira eficaz e com excelência nossos tratamentos, precisamos, além de capacidade técnica, de conhecimento das forma, funcionamento e localização dos tecidos onde iremos atuar.

Então, antes de elencar a melhor terapêutica para o nosso paciente, de maneira a minimizar os efeitos do envelhecimento, com a demanda estética, precisamos entender a anatomia e a fisiologia da pele e tecidos subjacentes, as reações que neles ocorrem, os fatores intrínsecos e extrínsecos envolvidos nesse processo, as reações químicas, os hormônios, o componente nutricional, enfim, uma vez que tenhamos o domínio dessas informações, conseguiremos determinar a necessidade e oportunidade da atuação, eleger a melhor terapia disponível, e ter massa crítica para analisar a efetividade de novas técnicas que são propostas a cada dia.

PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre a fisiologia do envelhecimento cutâneo, e os processos direta ou indiretamente envolvidos nisso, de maneira a embasar o profissional para poder escolher a terapêutica mais adequada à sua necessidade.

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1. FISIOLOGIA HUMANA

Na fisiologia humana tentamos explicar as características e os mecanismos específicos do corpo humano que fazem dele um ser vivo. O próprio fato de nos mantermos vivos é o resultado de complexos sistemas de controle, porque a fome nos faz procurar por alimento e porque o medo nos faz buscar refúgio. Sensações de frio nos fazem procurar calor. Outras forças nos levam a buscar o companheirismo e a reprodução. Assim, o ser humano é, em muitos aspectos, como um autômato, e o fato de sermos seres com sensações, sentimentos e culturas é parte dessa sequência automática da vida; esses atributos especiais nos permitem existir sob condições amplamente variáveis.

A unidade viva básica do organismo é a célula. Cada órgão é um agregado de muitas células diferentes, unidas por estruturas de suporte intercelular. Cada tipo de célula é especialmente adaptado para realizar uma ou algumas funções determinadas. Por exemplo, as hemácias que totalizam 25 trilhões em cada ser humano transportam oxigênio dos pulmões para os tecidos. Embora as hemácias sejam as mais abundantes que qualquer outro tipo de célula no corpo, existem cerca de 75 trilhões de células de outros tipos que realizam funções diferentes das hemácias. O corpo inteiro, portanto, contém cerca de 100 trilhões de células. Embora as diversas células do corpo sejam acentuadamente diferentes umas das outras, todas têm certas características básicas comuns. Por exemplo, em todas as células, o oxigênio reage com carboidratos, gorduras e proteínas para liberar a energia necessária para o seu funcionamento. Os mecanismos químicos gerais de transformação de nutrientes em energia são, basicamente, os mesmos em todas as células, e todas as células liberam produtos finais de suas reações químicas nos líquidos que as banham. Quase todas as células também têm a capacidade de reproduzir células adicionais de seu próprio tipo. Felizmente, quando células de determinado tipo são destruídas por uma ou outra causa, as células restantes

do mesmo tipo, nas condições normais, geram novas células para suprir sua reposição (HALL, 2011)

Cerca de 60% do corpo humano adulto é composto por uma solução aquosa de íons e outras substâncias. Embora a maior parte desse líquido esteja dentro das células e seja chamado de *líquido intracelular,* cerca de um terço se encontra nos espaços fora das células e é chamado de *líquido extracelular.* Este líquido extracelular está em movimento constante por todo o corpo. Ele é rapidamente transportado por entre os tecidos e cai na corrente sanguínea por difusão, através das paredes dos capilares. No líquido extracelular estão os íons e nutrientes necessários para manter a vida celular. Dessa forma, todas as células vivem, essencialmente, no mesmo ambiente — o líquido extracelular. Por esse motivo ele é, também, chamado de *meio interno* do corpo, ou *milieu intérieur,* termo introduzido, há mais de 100 anos, pelo grande fisiologista francês do século XIX, Claude Bernard. As células podem viver, crescer e executar suas funções especiais enquanto as concentrações adequadas de oxigênio, glicose, íons, aminoácidos, lipídios e outros constituintes estiverem disponíveis nesse ambiente interno (HALL, 2011)

O termo *homeostasia* é usado, pelos fisiologistas, para definir a *manutenção de condições quase constantes no meio interno.* Todos os órgãos e tecidos do corpo humano executam funções que contribuem para manter essas condições relativamente constantes. Por exemplo, os pulmões proveem oxigênio ao líquido extracelular para repor o oxigênio utilizado pelas células, os rins mantêm constantes as concentrações de íons e o sistema gastrointestinal fornece os nutrientes. Todos esses sistemas funcionam para manter a homeostasia do corpo e operam um em suporte do outro. E com a pele não é diferente. O sistema tegumentar, como é conhecida a pele e seus diversos apêndices, incluindo os pelos, as unhas, as glândulas e várias outras estruturas, cobre, acolchoa e protege os tecidos e os órgãos do corpo e, em geral, forma o limite entre o meio interno do corpo e o mundo externo. O sistema tegumentar é também importante na regulação da temperatura corporal e na excreção das escórias, criando a interface sensorial entre o corpo

e seu ambiente externo. A pele, em geral, representa cerca de 12% a 15% do peso corporal.

2. BIOLOGIA DA PELE

A camada superior da pele, chamada de epiderme, é composta por quatro camadas diferentes (basal ou germinativa, espinhosa, granulosa e córnea). Em algumas partes do corpo temos também a camada lúcida. Quando você olha a pele de alguém, vê a camada que está bem na superfície (camada córnea), feita por células que refletem a luz. Quando essa camada superior é lisa ela reflete a luz uniformemente, então essa pele aparenta ser mais radiante das que possuem a superfície rugosa (TULLER, 2017)

Na porção mais inferior da epiderme estão as “células mães”, chamadas de células basais (camada germinativa), que produzem todas as outras células da epiderme. As células “mãe” dividem-se em “células-filhas” que se modificam à medida que vão para as camadas superiores. Essas células se renovam graças à atividade mitótica contínuas das células.

Durante essa migração, elas envelhecem e eventualmente morrem, por isso as camadas mais superiores são formadas por células mortas que naturalmente descamam, num processo chamado de “ciclo celular”, que pode durar entre 26 a 42 dias. Estas células mortas que descamam, convertem-se em escamas de queratina: uma proteína de difícil degradação, com 6% de material insolúvel, 10% de proteína sólida e lipídeos, que protegem contra a desidratação da pele. Entre a terceira e a oitava década da vida, o ciclo celular diminui de 30% a 50% com relação ao que ocorria na adolescência. Isso significa que a pele envelhecida renova-se muito mais lentamente, formando uma superfície rugosa ao invés de uma superfície lisa e macia. Além disso, a queratina também é produzida pelos queratinócitos (em torno de 80% das células da epiderme), o que contribui para a impermeabilidade cutânea.

O único meio pelo qual as células da epiderme obtêm o alimento é

através da difusão dos leitos capilares da derme. Outros constituintes da epiderme são os melanócitos, as células de Langerhans responsáveis pelas respostas imunológicas e as células de Merkel, que desempenham importante papel na recepção sensorial. A pele chega a atingir 16% do peso corporal e desempenha múltiplas funções pela camada queratinizada da pele, protegendo o organismo contra a desidratação e atrito. Ela age como órgão sensorial para recepção de estímulos táteis, térmicos e dolorosos. Seu teor de água é de cerca de 70% do peso da pele livre de tecido adiposo, contendo cerca de 20% do conteúdo total de água do organismo, tendo espessura entre 0,5 e 4 mm.

A pele também participa como sistema imunológico e exerce outras funções como a regulação da temperatura corpórea, produção da vitamina D3, excreção de eletrólitos e proteção contra insultos físicos. As camadas da epiderme estão dispostas de forma que a superfície é relativamente plana, com exceção das áreas das grandes pregas cutâneas, onde o relevo tem certa sinuosidade.

As células mais superiores contêm um Fator de Hidratação Natural (NMF – *Natural Moisturizing Factor*), que mantém a umidade. O corpo responde ao meio ambiente seco produzindo mais NMF, porém leva alguns dias para que esta produção se acelere. Então a pele ficará um pouco desidratada até este equilíbrio acontecer. Por isso é importante hidratar a pele em qualquer situação de clima seco.

Substâncias liberadas pelas células no meio da epiderme formam um filme protetor feito por lipídeos (gorduras) que envolvem as células da pele e ajudam a mantê-la hidratada. Os dedos dos pés e das mãos contém uma quantidade menor de lipídeos e não são tão impermeáveis como as pernas, por isso eles ficam enrugados após a imersão na água, enquanto que com as pernas isso não ocorre. Sua pele fica “craquelada” nos climas frios porque os lipídeos da pele resfriados enrijecem, diminuindo a capacidade de se ajustarem aos movimentos. O objetivo de um bom hidratante é aumentar a quantidade desses importantes lipídeos, ajudando a sua pele a manter a hidratação necessária. (TULLER, 2017)

3. FUNÇÕES DA PELE E SUAS ESTRUTURAS

A função de proteção é exercida por várias estruturas como estrato córneo, melanina, nervos cutâneos e tecido conjuntivo. Protege de perdas de líquidos essenciais, entrada de agentes tóxicos e microrganismos, lesão por irradiação ultravioleta, forças mecânicas de cisalhamento e variações de temperaturas extremas no meio ambiente (WYNGAARDEN, 1993; KHAVKIN, 2011).

O estrato córneo é uma camada de células de orientação horizontal com citoplasmas repletos de queratina, e atua como barreira de baixa permeabilidade, protege da perda líquida e de agressão do meio ambiente. Essa camada varia de espessura conforme a região anatômica, sendo mais fina em locais de flexão e mais espessos em palmas e plantas. O aumento ou redução desta camada além de sua espessura inicial, normalmente relacionado à perda ou ganho hídrico, interfere diretamente na integridade da mesma, podendo ocasionar fissuras (rachaduras) e interferir no mecanismo de proteção e troca com o meio ambiente. Soluções de continuidade no estrato córneo, má higiene e umidade excessiva com maceração (pele esbranquiçada e mole), especialmente em áreas intertriginosas, contribuem para infecções cutâneas como impetigo, erisipela, foliculite, furunculose e ectina (WYNGAARDEN, 1993; KHAVKIN, 2011).

Com o envelhecimento, a derme apresenta redução da espessura, com perda das fibras elásticas e do colágeno. As fibras elásticas ficam mais amorfas e as colágenas afinam-se (JENKINS, 2002). Essas alterações são também responsáveis pelo enrugamento, muito embora grandes sulcos possam decorrer de alterações da hipoderme e da massa muscular. O colágeno da derme muda tanto qualitativa quanto quantitativamente com o envelhecimento (CALOY, 2011). As mudanças qualitativas refletem na

diminuição da solubilidade e na alteração de várias propriedades físicas das moléculas. As mudanças quantitativas de colágeno são resultantes da diminuição da atividade metabólica dos fibroblastos, que são as células responsáveis por sua síntese.

O fator de hidratação natural (FHN) representa de 15 a 20% do peso do estrato córneo, composto por substâncias umectantes, responsável por manter a hidratação da pele em função da capacidade de atração e retenção de água (higroscopicidade) (SILVA, 2009).

A atrofia das glândulas apócrinas e sebáceas provoca ressecamento da pele. A perda de tecido subcutâneo, vascularização diminuição de pequenos vasos sanguíneos somada outros fatores que comprometa a integridade da pele (GIST, 2009).

No idoso, a descamação, principalmente nas extremidades, é bem marcada, sendo basicamente causada por diminuição da secreção sebácea, por mudanças nos lipídios, associadas a um menor conteúdo de água, que predispõe a pele a maior ressecamento e leva ao aparecimento de fissuras, com resistência diminuída à agressão de substâncias alcalinas, como sabões e outros produtos químicos. A epiderme subjacente está adelgaçada, com achatamento das cristas interpapilares e da junção dermoepidérmica, que antes mostrava aspecto ondulado. Há variações no tamanho e na forma das células da camada basal que apresentam distribuição desordenada.

Os melanócitos são células primariamente envolvidas na produção de melanina, pigmento responsável por dar cor à pele e aos cabelos. Sua quantidade pode variar no próprio corpo, como no caso dos mamilos (SMELTZER, 2011). Os melanócitos têm grande capacidade de absorção da luz, servem como filtro contra os efeitos adversos da irradiação solar ultravioleta e auxiliam contra o envelhecimento e enrugamento da pele e contra o desenvolvimento de neoplasias cutâneas. Estima-se que haja uma diminuição de aproximadamente 15% dos melanócitos por

década vivida, sendo que essa densidade que dobra em áreas expostas ao sol. (KHAVKIN, 2011; GUYTON, 1991; DINATO, 2008).

Os nervos dérmicos que podem ser de dois tipos: terminações nervosas livres e terminações nervosas especializadas (corpúsculos de Pacini e Meissner). Essas estruturas medeiam as sensações de dor, pressão e prurido. A pele seca é uma causa comum de prurido em indivíduos mais velhos.

O colágeno, a elastina e a substância fundamental amorfa conferem resistência e viscoelasticidade à pele, fornecendo proteção contra a força de cisalhamento, compressão e capacidade de moldagem.

Nas mulheres na pós-menopausa, o colágeno declina em aproximadamente 2,1% ao ano, estando relacionado aos anos de menopausa (carência de esteróides sexuais) e não à idade cronológica. Muitos estudos mostram que a terapia de reposição hormonal (uso de estrogênios), atua positivamente na pele, melhorando o colágeno tipo I, que é o principal constituinte da derme. Entretanto, verificou-se que as concentrações do colágeno tipo II também são beneficiadas (MOTTA, 1995; PHILLIPS, 2001).

Em circunstâncias normais, o tempo de renovação epidérmica é de aproximadamente quatro semanas e as células da camada basal são as responsáveis pela regeneração da epiderme através da divisão mitótica. (AZULAY, 2008).

O envelhecimento cutâneo é evidenciado pela diminuição das secreções endócrinas e estreitamento das arteríolas cutâneas, o que afeta as reações enzimáticas do tecido conjuntivo e estruturas epiteliais, e interfere com a nutrição tissular e com o metabolismo do colágeno, elástico dos vasos do tecido adiposo e dos músculos.

As glândulas sudoríparas e sebáceas também diminuem, em tamanho e função, em graus variáveis. Alterações no tecido conjuntivo,

que atua como alicerce estrutural para epiderme, delineiam as mudanças na aparência externa, que são refletidas no estrato córneo. As modificações do sistema colágeno/elastina ao longo da vida estabelecem uma base morfológica substancial para compreender as adaptações bioquímicas e biomecânicas da pele com a idade. A espessura da pele e suas propriedades visco elásticas não dependem apenas da quantidade de material presente na derme, mas também de sua organização estrutural (ORIÁ, 2003; ROBERT, 1988).

Descamação, prurido, opacificação, vermelhidão, rachaduradas e repuxamento da pele são sintomas clínicos característicos da pele seca ou xerose. A xerose é o resultado da exposição da pele aos rádios UV, do uso de produtos químicos, baixa temperatura e envelhecimento. É caracterizada pela diminuição da água no estrato córneo, ocasionando uma descamação dos corneócitos que perdem a coesividade. A xerose não altera a quantidade total de lipídeos no estrato córneo, porém há diminuição na proporção de lipídeos neutros e aumento na quantidade de ácidos graxos livres associados à severidade da desidratação (SILVA, 2009). Muitos idosos apresentam xerose relacionada às alterações da capacidade de retenção de líquido e estrutura colágena.

A composição de todos os estratos da pele e suas estruturas podem ser vistos na Figura 1.

A função cicatricial da pele se dá porque a inflamação cutânea reflete a somatória dos efeitos dos produtos biológicos das células (mastócitos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos). Os processos de resposta inflamatória da pele iniciam com a liberação de histamina, prostaglandina e leucotrienos, que levam à vasodilatação e ao aumento da permeabilidade vascular, eritema, tumefação, dor e prurido. Em seguida, são liberados fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, protease e heparina, que tem papel angiogênico local. A partir daí, há aposição de matriz extracelular, proliferação de fibroblastos e se dá seguimento ao processo de diferenciação celular e cicatrização.

Além da função óbvia de proteção, a pele também tem outras responsabilidades. Uma delas é a termorregulação, realizada pela vascularização e pelas glândulas sudoríparas. Uma rede maciça de artérias e vênulas musculocutâneas interconectadas, assim como de capilares, desvios arteriovenosos e pequenas vênulas, desempenha um papel crucial na manutenção da temperatura do corpo. Tanto os termorreceptores centrais quanto os periféricos estimulam a sudorese através do sistema nervoso simpático, mas no caso das glândulas sudoríparas, a acetilcolina é o transmissor pós ganglionar (BRAZ, 2005).

No contexto da termorregulação, a circulação cutânea constitui um isolante de calor variável imediatamente abaixo da superfície da pele. Quanto mais próxima a pela maior a troca de calor, um benefício em ambiente quente e uma perda no frio. No idoso, com a diminuição da espessura da camada de pele, menos eficiente é a regulação (BLATTEIS, 2012).

A pele também desempenha uma função endócrina. As glândulas sebáceas e certos folículos pilosos respondem aos estímulos androgênicos e realizam transformações esteróides. Na puberdade, as glândulas sebáceas contribuem para o crescimento e distribuição dos pelos de maneira diversa em homens e mulheres (KHAVKIN, 2011).

E por último, o complexo derme/epiderme tem uma função imunológica importante, desempenhado pelos queracinócitos, células de Langerhans e melanócitos e estruturas como as lâminas lúcida e basal (KHAVKIN, 2011).

As células de Langerhans representam 2 a 5% da população total das células epidérmicas. Participam na interação macrófago/célula T, nas interações entre linfócito T e B, sintetizam e expressam antígenos Ia (classe II). As células de Langerhans (CL) epidérmicas são células apresentadoras de antígenos, portanto sua função é identificar, processar e apresentar os antígenos neoformados das células tumorais ao sistema imune (SANTOS,

2010). Nos idosos há diminuição na quantidade de células apresentadoras de antígenos da pele, o que aumenta a possibilidade de processos inflamatórios ou infecciosos (SCALF, 2007; LOO, 2004).

A junção dermoepidérmica participa das reações bolhosas, uma vez que o sítio anatômico está relacionado à posição dos depósitos de imunorreguladores como IgG, IgA e IgM.

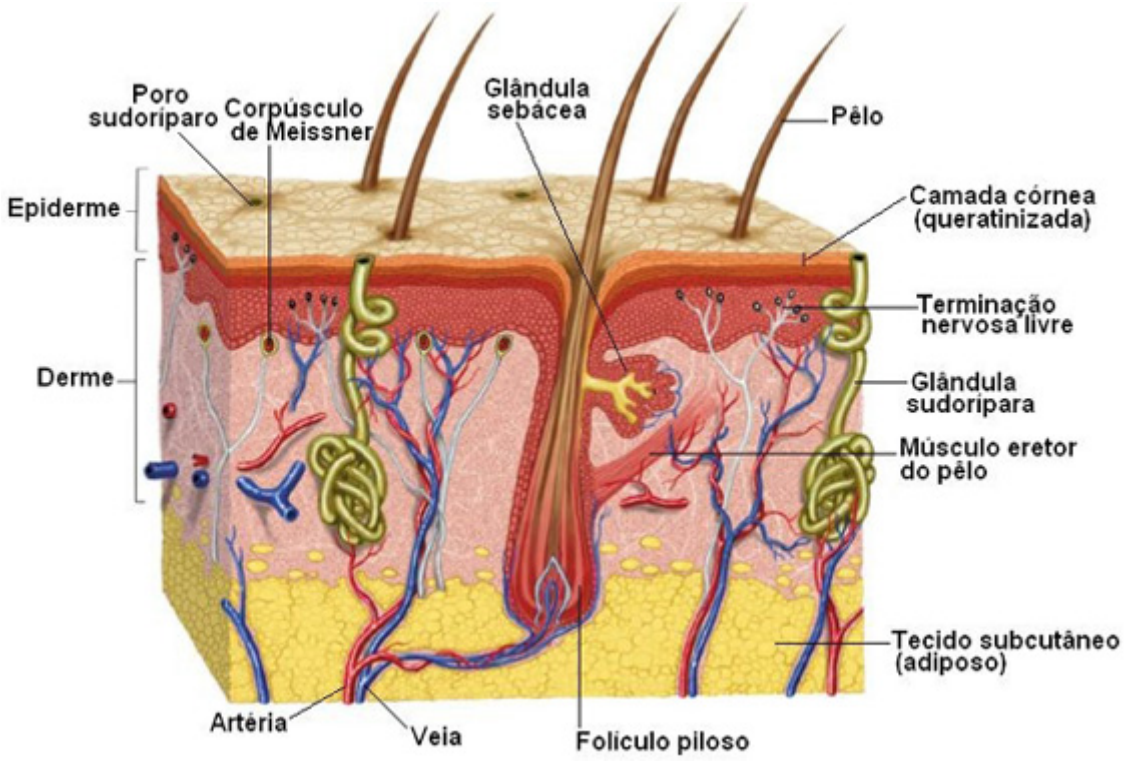


Figura 1

4. BIOQUÍMICA DA PELE

Mais que qualquer outro tecido, a pele é exposta a inúmeros agentes químicos, físicos e microbiológicos, muitos dos quais induzem à formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio (ERN). Estas espécies são fundamentais em diversos processos fisiopatológicos e bioquímicos, mantendo a sobrevivência e a homeostase celular, sendo que

há um equilíbrio refinado entre sua formação e reabsorção. Porém, quando há alterações acentuadas neste equilíbrio, um estado pró-oxidante é gerado, levando assim ao chamado estresse oxidativo (GUARATINI, 2007;NAMAZI, 2011).

Além das ERO, também estão envolvidas em processos de óxido-redução (redox) outras espécies intermediárias, como as espécies reativas de nitrogênio (ERN), por exemplo, NO, além de espécies reativas de enxofre, com importância biológica significativa (GUARATINI, 2007).

Naturalmente, nosso organismo possui substâncias que têm por objetivo estabelecer um equilíbrio harmônico entre a presença das moléculas oxidantes, as moléculas antioxidantes e a pele. A pele, por sua área extensa e função de proteção do organismo em relação ao meio, tem a defesa antioxidante constantemente requisitada (SCOTTI, 2007; HASANI-RANJBAR, 2012).

Dentre as substâncias antioxidantes endógenas, podemos destacar alguns hormônios, como estradiol e estrógeno que apresentam essa atividade semelhante à vitamina E, devido, provavelmente, à sua porção fenólica, comum a ambas as moléculas. Outro hormônio importante é a melatonina, reguladora do relógio biológico nos mamíferos, que também apresenta atividade antioxidante, provavelmente devido à desidrogenação do grupamento –NH. A melanina, um pigmento formado pela oxidação e polimerização da tirosina, também tem seu papel de destaque, sendo um eficaz protetor contra a radiação UV, além do seu papel antioxidante, protegendo a pele principalmente contra O_2 – RO_2 (GUARATINI, 2007; SZEIMIES, 2012)

Um fator muito discutido atualmente é a radiação ultra-violeta (UV) que incide sobre a pele. A radiação UV pode ser dividida em três faixas, considerando-se suas características de propagação e efeitos biológicos: UVC (100-290 nm) que praticamente não chega à superfície da Terra por ser filtrada pela camada de ozônio; UVB (290-320nm) que, devido

a sua alta energia, é responsável pelos danos imediatos da radiação solar; e UVA (320-400nm), que induz alterações celulares, sendo os fibroblastos e os melanócitos particularmente susceptíveis (GUARATINI, 2007). As radiações UVA e UVB são responsáveis pela diminuição de sistemas antioxidantes cutâneos, bem como pelo aumento de sistemas oxidantes, por diversos mecanismos, alterando assim o balanço redox celular e, consequentemente, a homeostasia cutânea.

A primeira resposta observada na pele após exposição ao sol é a inflamação, caracterizada por eritema, edema e calor, e pela elevação dos níveis de prostaglandinas e leucotrienos. Células especializadas, como neutrófilos, são recrutadas e estimuladas. Como resultado, há uma alteração no sistema imunológico, diminuindo sua capacidade de eliminar células alteradas, devido às mudanças na produção de citocinas pelos queratinócitos e outras células cutâneas, alterações na expressão de moléculas de adesão e perda de funções celulares (MONTAGNER, 2009).

Essa radiação, atuando em associação com diversos outros fatores, podem iniciar ou contribuir para alterações no equilíbrio redox na pele, sendo que muitos aceleram o envelhecimento intrínseco cutâneo, ou seja, o envelhecimento cronológico inerente a todos os órgãos. A exposição solar é um dos fatores mais importantes, por seus efeitos cumulativos, podendo ter como consequência o câncer de pele (GUARATINI, 2007; KIMLIN, 2012).

Com essas alterações, o pH cutâneo também é prejudicado. Entretanto a acidez natural da pele é essencial para manter a atividade inibitória contra as bactérias patogênicas.

Estudo *in vitro* realizado com o uso de microscopia atômica – AFM (*Atomic Force Microscopy*) atribuiu a rigidez excessiva das células epiteliais ao aumento da densidade das fibras do citoesqueleto com o decorrer da idade. Uma das maiores causas do envelhecimento cutâneo é a desorganização do mecanismo de defesa antioxidante, provocando

doenças na pele. Estima-se que cerca de 80% dos sinais visíveis causados no envelhecimento são provocados pelos raios UV e pelos radicais livres formados devido à exposição a estes (SCOTTI, 2007).

5. NUTRIÇÃO

O fator nutricional é de suma importância não só para a manutenção da pele e estruturas, mas para a manutenção da vida. É através da nutrição que conseguimos matéria prima para todo o conjunto de reações bioquímicas que acontecem o tempo todo dentro do nosso organismo.

Alimento é tudo aquilo que é ingerido para saciar a fome. Já os nutrientes são substâncias contidas nos alimentos e que possuem papéis específicos no nosso organismo. Podemos classificar os nutrientes em 2 grandes grupos: Macronutrientes e Micronutrientes. Os macronutrientes são capazes de fornecer energia para o organismo, e como exemplo temos os carboidratos, as proteínas e os lipídeos. Já os micronutrientes não fornecem energia, mas não são menos importantes, pois modulam os processos metabólicos do organismo, agindo na produção de enzimas, hormônios e mediando as reações celulares. São também chamados de biorreguladores.

Os carboidratos são a maneira mais simples de obtenção de energia para as células. Após ser ingerido, suas moléculas (que podem ser mono ou polissacarídeos), são quebradas no trato gastrointestinal e, após a ação da insulina, são disponibilizados na corrente sanguínea para a absorção das células.

Os micronutrientes são compostos inorgânicos, não sintetizados endogenamente, essências a diversas funções do organismo, e podem ser divididos em macrominerais, cujo requerimento diário médio é superior a 100mg/dia (por exemplo cálcio, fósforo, sódio, potássio, cloro, magnésio e enxofre), e microminerais, cujo requerimento diário médio é inferior a 100mg/dia (por exemplo ferro, cobre, manganês, cobalto, zindo, iodo e cromo).

Exemplificando a importância que os micronutrientes têm no funcionamento do organismo, temos o magnésio, que está diretamente ligado à otimização da insulina sanguínea (TAKAYA, 2004; ABIGAIL, 2013; NANRI, 2013)

Já o zinco tem função antioxidante, pois atua na síntese da enzima superóxido desmutase (SOD), responsável pela neutralização e destruição dos radicais livres de oxigênio. Também atua junto à insulina, aumentando a sua sensibilidade pelas células, promovendo a prevenção do diabetes. (Jansen 2009)

O selênio é outro mineral antioxidante. Ele é essencial para a síntese da glutationa peroxidase, uma importante enzima antioxidante, além de participar na conversão do hormônio T4 em T3, aumentar a resistência do sistema imune, proteger contra a ação nociva de metais pesados e regular a proliferação celular (ZENG 2008).

Já o cobre possui uma importância vital para manutenção da estrutura da pele, pois ele é essencial para a ligação cruzada entre o colágeno e a elastina. Todo o tecido conjuntivo estruturado precisa dessas ligações bem estabelecidas para que deem sustentação à toda a região. Além disso, desempenha papel na formação óssea, na mineralização esquelética e na integridade dos vasos sanguíneos. (NUTRITIONS REVIEW. 1973; MCLAREN, 2003).

As vitaminas também são de extrema importância na manutenção da homeostasia. Elas são compostos orgânicos presentes nos alimentos, solúveis em água, fotossensíveis e termolábeis, ou seja, são sensíveis à luz e ao calor. São essenciais para as reações metabólicas específicas e para o crescimento normal do organismo. Atuam como coenzimas ou como grupo de enzimas em reações químicas vitais. De modo geral, não são armazenadas em quantidades significativas no organismo, o que leva à necessidade de suprimento diário. As vitaminas não são fontes de calorias, assim não contribuem para o aumento de peso. Como exemplo, temos a vitamina B1, que

é importante para dar início ao ciclo de Krebs e obtenção de energia celular, a vitamina B2, que é essencial para a formação de células vermelhas, para a gliconeogênese e para a regulação de enzimas tireoidianas, B9 e B12, importantíssimas para a formação e maturação dos tecidos neurais, B6 que é uma das que tem papel em maior número de situações, como metabolismo de proteínas, gorduras e carboidratos, no metabolismo de aminoácidos, na manutenção da integridade funcional do cérebro, atuação na síntese de neurotransmissores, nos processos imunorregulatórios e, especificamente no contexto da dermatologia, atua na formação do colágeno e da elastina. Já a vitamina C, atua como um importante antioxidante dos radicais livres responsáveis pelo envelhecimento celular. Além disso, ela recicla a vitamina E.

Com ações muito marcantes na pele, além da vitamina B6, temos a vitamina A, que promove a manutenção da pele e mucosas, vitamina E, como um potente agente de manutenção do tecido epitelial e antioxidante e vitamina K. Essas duas últimas são obtidas sem necessidade de suplementação pela nutrição, o que já não acontece com a vitamina A. Mas deve-se ter critério na dosagem do suplemento, pois níveis baixos de vitamina A são associados a presença de acne; enquanto que níveis elevados podem levar a ressecamento da pele, com aparecimento de fissuras (FERRAZ, 2004).

5.1 Nutrição Estética

A maioria da população esquece da importância que uma alimentação balanceada tem em todo e qualquer tratamento, seja ele estético ou não. Nenhuma dieta isolada é responsável por construir e manter a qualidade da pele. Dietas da moda, passageiras, que priorizam determinados alimentos em detrimento de outros, podem acabar privando o organismo de um nutriente essencial e causar danos até irreversíveis para o seu corpo e sua pele, se utilizados por um longo período.

Na alimentação, o equilíbrio nutricional, também é importante porque após doenças graves, estresse intenso, cirurgias e também depois de dietas

muito restritivas, é comum verificarmos envelhecimento rápido e acentuado da pele. Nas deficiências nutricionais intensas, a pele se torna escura e seca; os lábios ficam feridos, doloridos e inflamados; os cabelos caem; as unhas ficam fracas e quebradiças; e os pés incham. A maioria das dietas e os planos alimentares ignoram um aspecto fundamental na prevenção de doenças e na manutenção da saúde: o **processo inflamatório**.

O processo inflamatório é modulado por hábitos alimentares inadequados e serve de base para o aparecimento de várias doenças relacionadas à vida moderna, inclusive deformações estéticas como as rugas e o fibroedema gelóide (FEG ou celulite). Ao modularmos o processo inflamatório, diminuindo-o por meio de uma dieta rica em "alimentos anti-inflamatórios", podemos não só prevenir e combater doenças pré-existentes, como melhorar todos os aspectos estéticos do indivíduo.

A inflamação, até então, era vista apenas como meio de defesa do organismo. Hoje sabe-se que o processo inflamatório descontrolado e contínuo está relacionado com o desenvolvimento de doenças como a obesidade, o diabetes melito, doenças cardiovasculares, entre outras. Um dos fatores responsáveis por essa inflamação é a alimentação ocidental. Hoje consome-se de 20 até 50 vezes mais alimentos com alto poder pró-inflamatório, do que anti-inflamatórios. Este hábito provoca um desequilíbrio entre as substâncias que controlam a inflamação, levando a uma maior produção de substâncias que estimulem a inflamação. Dentre os alimentos com alto poder pró-inflamatório, temos os ácidos graxos ômega-6, presentes na maioria dos óleos vegetais, gorduras saturadas em excesso, gorduras trans, e alimentos com alto índice glicêmico (IG). Já os alimentos com poder anti-inflamatório: ácidos graxos ômega-3, fibras, vitaminas, minerais, fitoquímicos e alimentos com baixo índice glicêmico.

Além da questão dietética, outros fatores estão relacionados com o processo inflamatório, como a presença de substâncias tóxicas (metais pesados e outras toxinas encontradas nos próprios alimentos, na água, no tabaco e no ar poluído), fatores predisponentes genéticos, como a hiper-

homocisteinemia (deficiência genética na cistationina-β-sintetase, uma proteína que atua junto à homoscisteína), fatores de saúde, como hipertensão arterial, gordura visceral e fatores sócio-comportamentais, como estresse, depressão e ansiedade.

Mas a inflamação é tão ruim assim? Na verdade, o tratado de fisiologia médica de Guyton (HALL, 2011), a descreve como uma defesa do sistema imunológico contra agressores, pois é nada mais do que um sinal de alerta de que algo incomum acontece no organismo, e que esse problema deve ser resolvido. Em sua fase aguda, do processo inflamatório gera, por quimiotaxia, um aumento substâncias químicas e células de defesa e até a área afetada. Todo esse processo comprova o trabalho do sistema de reparo do nosso organismo, mas é uma resposta tão poderosa e destrutiva que deve permanecer em nível local. Isso faz com que a taxia continue e agora células de reparação sejam encaminhadas para o local para que haja a restruturação dos tecidos e seja retomada a homeostasia. A inflamação se caracteriza pela presença de quatro sinais cardinais: **rubor ou eritema** (causado pela dilatação arteriolar e capilar promovida por prostaglandinas PGE2 e PGI2), **calor** (principalmente pela liberação de PGE2), **dor** (pela quebra do ácido araquidônico pela ciclo e lipo-oxigenase), **edema** (pela dilatação vascular, extravasamento do plasma, e migração de leucócitos para o espaço intersticial).

A inflamação pode ocorrer ainda internamente sem ser percebida, de maneira crônica, abaixo do limiar de dor e percepção do indivíduo, chamada assintomática. A inflamação contínua (de baixa intensidade) pode causar alterações nas células, contribuindo para sua destruição prematura e para o surgimento de enfermidades. Por muitos anos, só houve relação desse tipo de inflamação descontrolada com doenças autoimunes, como artrite e doenças reumáticas. Estudos recentes demonstraram o papel importante nas doenças cardiovasculares, no câncer, no diabetes, na asma e até na doença de Alzheimer, entre tantas outras. É por esse motivo pelo qual chamam a inflamação crônica subclínica de a doença do século.

Do ponto de vista nutricional, a inflamação crônica subclínica pode ser diminuída ou evitada. Certos elementos da dieta, como ácidos graxos trans e alimentos com carga glicêmica (CG) elevada, têm alto poder pró-inflamatório. Além disso, proteínas (carnes de frango, boi, porco, peru, cordeiro, leite e derivados integrais), óleos vegetais (milho, girassol, algodão e soja), carboidratos (pão francês, farinha de trigo refinada, bolos, doces, chocolate, batata inglesa, banana), bebidas (álcool em excesso), embutidos e enlatados (salsicha, salame, milho, ervilha, entre outros), também são exemplos de alimentos com alto poder pró-inflamatório.

Entretanto, outros, como os ácidos graxos ômega-3, têm baixo poder pró-inflamatório. A ingestão de alimentos em excesso e dietas de alta CG geram estresse oxidativo, o qual estimula mediadores de inflamação.

Para aquele indivíduo que tem uma dieta de baixo poder pró-inflamatório, recomenda-se priorizar a ingestão de alimentos ricos em ácidos graxos ômega-3, consumir peixes de águas frias e profundas três a quatro vezes por semana (salmão fresco, truta, atum, cavala, arenque, bacalhau e sardinha), incluir linhaça na dieta (uma ou duas colheres de sopa da farinha ESTABILIZADA ou uma colher de chá do óleo, mesclando com frutas, iogurtes, sucos, geleias, etc.), adicionar ou aumentar o consumo diário de vegetais de folhas verdes e algas marinhas na dieta, tomar suplementos contendo ômega-3 (muito importante para quem tem algum processo inflamatório, tabagismo ou não tem um consumo adequado de alimentos ricos em ômega-3), evitar as gorduras saturadas e hidrogenadas (gorduras trans): gordura animal (boi e porco), óleo de dendê, pele de peru e de galinha e embutidos, evitar alimentos ricos em aminoácidos (carnes vermelha e de porco, gema de ovo, leite integral e seus derivados, como nata, manteiga, queijos gordurosos, queijos cremosos, iogurte de leite integral, creme de leite), consumir mais frutas e vegetais (como abacaxi, amora, morango, maçã, pera, tomate, espinafre, repolho, alface, pimentão e rúcula), dar preferência para carboidratos integrais e evitar carboidratos refinados e com alto IG ou CG (melancia, tâmara, abacaxi, arroz branco, pão branco, batata, bebidas energéticas, waffles, biscoitos, bolos,

guloseimas, beterrabas, etc), evitar ingestão de bebidas alcoólicas (principalmente fermentados), e consumir com moderação bebidas com baixo poder pró-inflamatório (uma taça de vinho tinto por dia ou três a quatro xícaras de chá verde ao dia).

6. BIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

As teorias biológicas explicam algumas características do envelhecimento, mas os múltiplos mecanismos envolvidos no processo ainda não são completamente conhecidos. A dimensão reducionista das técnicas experimentais indica a seleção de mecanismos específicos para os estudos. O desenvolvimento de muitas “teorias” parece advir da tendência competitiva dos pesquisadores em relação às diferentes hipóteses. Os avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes ao envelhecimento já possibilitam a identificação de interações entre os processos; porém, os estudos científicos sobre o tema permitem a constatação de que a complexidade etiológica do fenômeno representa um desafio.

Mecanismos moleculares e celulares

A noção de que a etiologia do envelhecimento pode ser única, talvez um gene ou o declínio de um sistema fisiológico, foi substituída pelo princípio de que o processo é multifatorial e envolve uma interação de mecanismos moleculares, celulares e sistêmicos (WEINERT, 2003). Algumas das hipóteses já apresentadas pela comunidade científica ao longo dos anos são descritas aqui para exemplificar alguns desses mecanismos:

- **Erro-catastrófico**

Os erros que ocorrem na síntese de proteínas são reparados por

turnover, e as moléculas consideradas com defeito são substituídas para manter o equilíbrio entre a síntese e a degradação proteica. A teoria do erro-catastrófico, desenvolvida por Orgel em 1963, propõe que pode ocorrer o acúmulo de erros aleatórios nas proteínas que sintetizam o DNA ou outras moléculas *template* (molde), comprometendo a maquinaria de síntese proteica (AUSTAD, 2001). Haveria, então, um subsequente acúmulo de proteínas contendo erros que resultaria em um “erro- catastrófico”, ou seja, um desfecho incompatível com a vida (RYAZANOV, 2002; RATTAN. 1996).

- **Mutações somáticas e reparos no DNA**

A hipótese da relação entre as mutações somáticas e o envelhecimento originou-se da observação de que os danos, induzidos por radiação em cobaias, assemelham-se a algumas características da senescência (VIJG, 2000). O envelhecimento seria causado pelo acúmulo de mutações, após longa exposição aos níveis de radiação natural e de outros agentes ambientais.

Troen, em 2003, explica que a teoria das mutações somáticas estabelece que doses subletais de radiação induzem mutações que levam, em última instância, à morte.

Associadas, as mutações decorrentes de fato- res ambientais e da ineficiência do sistema de reparo da duplicação do DNA poderiam levar às “anormalidades” cromossômicas no tecido velho.

- **Senescência celular/encurtamento dos telômeros**

Há dois tipos de senescência celular: (1) a senescência induzida por estresse (*stress-induced senescence* – SIS), que ocorre em resposta aos eventos moleculares; (2) a senescência replicativa, que resulta da perda de telômeros (estruturas constituídas de uma sequência repetida de DNA, localizadas nas extremidades dos cromossomos, com a função de preservar a integridade dos genomas e evitar a fusão com outros cromossomos).

A telomerase é uma enzima constituída de uma sequência curta de RNA que serve de molde para a síntese do telômero. Durante a divisão celular ocorre perda de pequena quantidade de DNA em cada extremidade do cromossomo, resultando em encurtamento dos telômeros. Assim, o encurtamento do telômero seria o “relógio molecular” que sinalizaria a eventual senescência replicativa, observada em células humanas em cultura (SIDIROPOULOS, 2005).

A expressão da telomerase ocorre nas células de linhagem germinativa, nas células-tronco e nas células neoplásicas, havendo nessas células uma regeneração dos telômeros e prevenção da senescência replicativa (BODNAR, 1998). No entanto, a maioria das células humanas somáticas normais apresenta pouca ou nenhuma atividade de telomerase. A telomerase estende a vida replicativa de fibroblastos humanos em cultura. Experimentos iniciais com células em cultura mostraram que há uma correlação entre o potencial replicativo e a idade do doador, sugerindo que há maior limitação para divisões posteriores nas células de indivíduos mais velhos (WEINERT, 2003). Quando os telômeros chegam a um comprimento mínimo, específico para cada célula, ocorre a sinalização que determina a senescência celular, submetendo-a ao limite de Hayflick (SIDIROPOULOS, 2005).

- **Radicais livres/DNA mitocondrial**

A ação das espécies reativas de oxigênio pode ter efeitos cumulativos, causando alterações no número, na morfologia e na atividade enzimática das mitocôndrias. Em situações extremas, esses processos resultariam na perda de eficiência funcional dessas organelas e na morte celular (BALABAN, 2005). Há sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos que buscam preservar a integridade celular e neutralizar esses efeitos danosos. É provável, no entanto, que os erros na síntese de enzimas contribuam para aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, levando a célula ao desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, o que é chamado de estresse oxidativo (BECKMAN, 1998).

A teoria dos radicais livres com base no DNA mitocondrial (mtDNA), denominada teoria mitocondrial do envelhecimento, postula que os mecanismos regulatórios da produção de radicais livres vão se tornando ineficientes com o envelhecimento (JOHNSON, 1999).

- **Glicosilação (AGEs)/ligações cruzadas**

Durante o envelhecimento, ocorrem alterações na qualidade das proteínas, que são causadas por vários fatores, incluindo a oxidação lipídica e a glicosilação. Entretanto, em proteínas de meia-vida longa, esses produtos entram em reação, formando os *Advanced Glycosylation End-products* (AGEs) (produtos finais de glicosilação avançada) (WAUTIER, 2001).

Os AGEs fazem ligações moleculares irreversíveis e alteram as propriedades bioquímicas dessas moléculas, formando ligações cruzadas. As ligações cruzadas inibem a atividade das proteases, que são as enzimas responsáveis pela degradação das proteínas alteradas. Dessa forma, os AGEs acumulam-se nas proteínas da matriz extracelular durante o envelhecimento (WAUTIER, 2001).

Bjorksten (1974) e Kohn (1978), citados por Troen (TROEN, 2003), levantaram a hipótese de que o acúmulo de proteínas pós-translacionais alteradas poderia prejudicar a fisiologia celular e orgânica. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que os AGEs induzem a ligações cruzadas irreversíveis nas proteínas es- truturais de longa vida da matriz, tais como o colágeno IV, a laminina e a fibronectina. Ligações cruzadas entre proteínas de colágeno contribuem para a perda de elasticidade dos tecidos.

Morte celular

Necrose e apoptose são os dois tipos de morte celular. Apoptose refere-se à morte celular programada, parte de um processo fisiológico no qual

a célula recebe sinais para autodestruição. Necrose é uma morte celular patológica que ocorre por danos decorrentes de substâncias tóxicas, da falta de oxigênio e de ataques por microrganismos patógenos. As expressões morte celular fisiológica, programada ou regulada são sinônimas e enfatizam tanto a característica fisiológica como a multiplicidade de sinais e de mecanismos envolvidos no processo (LOCKSHIN, 2001).

A mitocôndria pode ser mediadora dos mecanismos que conduzem tanto à necrose como à apoptose. Diferente da necrose, a apoptose é regulada geneticamente e pode ser iniciada por estímulos, tais como os hormônios esteroides e os danos no DNA (JOHNSON, 1999). Perante evidências de que há modificações na função mitocondrial durante o envelhecimento, os pesquisadores estudam a possível relação entre essas modificações e o processo de morte celular (GREEN, 1998).

Teorias sistêmicas

Os sistemas fisiológicos são indispensáveis para a vida do ser humano. Três sistemas (nervoso, endócrino e imune) desempenham funções-chave na coordenação intersistêmica e no controle de respostas interativas/defensivas do organismo aos estímulos internos e externos. As teorias neuroendócrina e neuroendócrina-imunológica, descritas a seguir, consideram que a desregulação de funções exercidas por esses sistemas está relacionada ao envelhecimento.

A teoria neuroendócrina tem como postulado que o envelhecimento resulta de modificações que ocorrem em funções neurais e endócrinas. Um princípio dessa teoria é de que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal funciona como um sistema regulador. Observando as contínuas mudanças ambientais, esse sistema reúne os ajustes para a homeostase e sinaliza o início e o término de cada estágio da vida (TROEN, 2003). A integração das respostas aos estímulos ambientais é feita pelo hipotálamo, a partir de informações

provenientes de outras estruturas do SNC, principalmente córtex cerebral, sistema límbico e formação reticular.

O hipotálamo regula várias funções, destacando-se três: (1) as funções viscerais da divisão simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo (SNA); (2) os comportamentos de medo, fome e atividade sexual; (3) as funções endócrinas como a síntese e a secreção de hormônios tróficos, os quais estimulam ou inibem a liberação dos hormônios hipofisários (TROEN, 2003).

A regulação da hipófise ocorre por meio da liberação hormonal como o hormônio do crescimento (GH), a ocitocina e a vasopressina ou, ainda, por estímulo de glândulas endócrinas como a tireoide, as suprarrenais (adrenalina e noradrenalina), e as gônadas.

Udelsman *et al.* (1993), explicam que o envelhecimento resulta da redução da competência adaptativa ao estresse, pois ocorreria uma diminuição da resposta simpática causada por três modificações: (1) diminuição do número de receptores de catecolaminas nos tecidos-alvo periféricos; (2) declínio nas *heat shock proteins* (proteínas de choque térmico), que aumentam a resistência ao estresse em várias espécies, inclusive a humana; (3) diminuição da competência das catecolaminas para induzir a produção dessas proteínas.

Já a teoria neuroendócrina-imunológica baseia- se em duas premissas referentes ao envelhecimento: (1) há declínio da capacidade funcional do sistema imune (diminuição da produção das células T e, por conseguinte, diminuição da resistência às infecções); (2) ocorre aumento da propriedade autoimune (elevação de anticorpos séricos) (TROEN, 2003).

7. CONCLUSÃO

Com base no exposto neste trabalho, é válido afirmar que, antes de indicar um procedimento estético, onde atuaremos eminentemente em derme,

seja ele físico ou químico, mais superficial ou mais invasivo, tópico ou injetável, de ação lenta ou rápida, devemos conhecer bem a fundo a biologia da pele do paciente, seu estado atual, bem como o estado de saúde geral e nutricional. Isso fará toda a diferença no resultado final do tratamento proposto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

TAKAYA, J et al. Intracelular magnesium and insulin resistance. Magnesium Res: 17(2): 128-136, 2004

ABIGAIL, E et al. Magnesium and metabolic disorders. Nutr Health: 129-138, 2013

NANRI, A et al. Magnesium and diabetes prevention. Nutr Health: 139-148, 2013

FERREIRA, R et al. Antioxidantes e sua importância na alimentação. Rev Verde Agroeco Des Sust 5(5): 26-30; 2010

JANSEN, J et al. Zinc and diabetes: clinical links and molecular mechanisms. J Nutr Biochem. ;20(6):399-41; 2009

VANCAMPEN DR, MITCHELL EA. Absorption of Cu-64, Zn-65, Mo-99, and Fe-59 from ligated segments of the rat gastrointestinal tract. J Nutr 86: 120-4; 1965

ZENG, H; COMBS, GF JR. Selenium as an anticâncer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. J Nutr Biochem: 19(1):1-7; 2008

[NO AUTORS] Formation of Connective Tissue Proteins. Nutrition Reviews*: 3*1(1): 28–29; 1973

McLAREN, DS. Manifestações clínicas de distúrbios humanos de minerais e vitaminas: um resumo. In: SHILS, ME et.al. Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 9ed. São Paulo, 2003

FERRAZ, IS et al. Detection of vitamin A deficiency in Brazilian preschool children using the serum 30-day dose-response test. Eur J Clin Nutr: 58(10):1372-7; 2004

ORIÁ RB, FERREIRA FVA, SANTANA ÉN, FERNANDES MR, BRITO GAC. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando

métodos de histomorfometria e autofluorescência. An Bras Dermatol. 2003;75(4):425-34.

WYNGAARDEN JB, SMITH JR LH, BENNETT JC. Tratado de medicina interna. 19ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993.

KHAVKIN J, ELLIS DAF. Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. Facial Plast Surg Clin North Am: 19: 229-34; 2011

JENKINS G. Molecular mechanisms of skin ageing. Mech Ageing Dev. 2002;123:801-10.

CALOY L, BÓS ÂJG. Necessidades da atuação da fisioterapia der- mato-funcional em uma Instituição de Longa Permanência de Idosos. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2011.

SILVA VRLE, KANEKO TM. Desenvolvimento de formulações cosméticas hidratantes e avaliação da eficácia por métodos biofísicos. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo; 2009.

GIST S, TIO-MATOS I, SHARON F, CAMERON S, BEEBE M. Wound care in the geriatric client. Clin Interv Aging. 2009;4:268-87.

SMELTZER SC, BARE BG. BRUNNER Suddarth tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

GUYTON AC. Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.

DINATO SLME, OLIVA RD, DINATO MME, MACEDO-SOARES A, BER-NARDO WM. Prevalência de dermatose em idosos residentes em instituição de longa permanência. Rev Assoc Med Bras. 2008; 54(6)543-7.

BRAZ JRC. Fisiologia da termorregulação normal. Rev Neuroc. 2005;13(3):(supl – versão eletrônica).

BLATTEIS CM. Age-dependent changes in temperature regulation – a mini

review. Gerontology. 2012;58:289-95.

MOTTA JOC, CAMPBELL GAM, CALDAS G, GUIMARÃES RM. A pele do idoso: a propósito de 150 observações. An Bras Dermatol. 1995.

PHILLIPS TJ, DEMIRCAY Z, SAHU M. Hormonal effects on skin aging. Clin Geriatr Med. 2001;17(3):661-72.

SANTOS I, MELLO RJV, SANTOS IB, SANTOS RA. Estudo quantitativo das células de Langerhans em carcinomas basocelulares com maior e menor potencial de agressividade local. An Bras Derma- tol. 2010;85(2):165-71.

SCALF LA, SHENEFELT PD. Contact dermatitis: diagnosing and trea- ting skin conditions in the elderly. Geriatrics. 2007;62(6):14-9.

LOO WJ, BURROWS NP. Management of autoimmune skin disorders in the elderly. Drugs Aging. 2004;21(12):767-77.

AZULAY RD. Dermatologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

ROBERT JL, ROBERT L. Aging of extracelular matrix. Exp Geron- tol. 1988;23:5-18.

MONTAGNER S, COSTA A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. An Bras Dermatol. 2009;84(3):263-9.

GUARATINI T, MEDEIROS MHG, COLEPICOLO P. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia. Quim Nova: 30(1): 206-213; 2007.

NAMAZI MR, FEILY A. Homocysteine may accelerate skin aging: a new chapter in the biology of skin senescence? J Am Acad Dermatol: 64(6):1175-8; 2011.

SCOTTI L, SCOTTI MT, CARDOSO C, PAULETTI P, CASTRO-GAMBOA I,

BOLZANI VDS, *et al.* Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. Rev Bras Ciênc Farm: 43(2): 153-166; 2007.

HASANI-RANJBAR S, KHOSRAVI S, NAYEBI N, LARIJANI B, ABDOLLAHI M. A Systematic review of the efficacy and safety of anti-aging herbs in animals and human. Asian J Anim Vet Adv. 2012;7(8): 621-40.

SZEIMIES RM, TOREZAN L, NIWA A, VALENTE N, UNGER P, KOHL E, *et al.* Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. Br J Dermatol: 167(1): 150-9; 2012

KIMLIN MG, GUO Y. Assessing the impacts of lifetime sun ex- posure on skin damage and skin aging using a non-invasive met- hod. Sci Total Environ: 425:35-41; 2012.

WEINERT B, TIMIRAS P. Invited review: theories of aging. J Appl Physiol: 95(4):1706-16; 2003

RYAZANOV A, NEFSKY B. Protein turnover plays a key role in aging. *Mech Ageing Dev:* 123(2-3):207-213; 2002

RATTAN S. Synthesis, modification, and turnover of proteins during aging. *Exp Gerontol*: 31(1-2):33-47; 1996

TROEN B. The biology of aging. *Mount Sinai J Med*: 70(1):3-22; 2003

VIJG J. Somatic mutations and aging: a re-evaluation. *Mutation Res*: 447(1):117-135; 2000

SIDIROPOULOS M. Molecular mechanisms of aging: telomerase and cellular aging. *Univ Toronto Med J* 2005; 83(1):17-18.

BODNAR AG, OULLETTE M, FOLKIS M, HOLT SE, CHIU C- P, MORIN GB, HARLEY CB, SHAY JW, LICHSTEINER S, WRIGHT WE. Extension of life-

span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*: 16(279):334-335; 1998

BECKMAN K, AMES B. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*: 78(2) :547-581; 1998

BALABAN R, NEMOTO S, FINKEL T. Review mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*: 120(4):483-495; 2005

JOHNSON F, SINCLAIR D, GUARENTE L. Molecular biology of aging review. *Cell*: 96(2): 291-302; 1999

WAUTIER J, GUILLAUSSEAU P. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab*: 27(5): 535-542; 2001

KOHN R. Aging of animals: possible mechanisms. In: Kohn R, editor. *Principles of mammalian aging.* Englewood Cliffs (NJ): Prentice-Hall; 1978. *Apud* Troen B. The biology of aging. *Mount Sinai J Med* 2003; 70(1):3-22.

BJORKSTEN J. Cross linkage and the aging process. In: Rothstein M, editor. *Theoretical aspects of aging.* New York: Academic Press; 1974. p. 43-60. *Apud* Troen B. The biology of aging. *Mount Sinai J Med* 2003; 70(1):3-22.

LOCKSHIN R, ZAKERI Z. Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nature Rev Mol Cell Biol*: 2(7): 545-550; 2001

GREEN D, REED J. Mitochondria and apoptosis. *Science*: 281(5381): 1309-1312; 1998

UDELSMAN R, BLAKE M, STAGG C, LI D, PUTNEY D, HOLBROOK N. Vascular heat shock protein expres- sion in response to stress: endocrine and autonomic regulation of this age-dependent response. *J Clin Inv*: 91(2) :465-473.1993

HALL, JE. Tratado de fisiologia médica, 12ªEd., Rio de Janeiro, Elsevier, 2011

TULLER, G. Tipos de pele: verdades e mitos que você precisa saber!, eBook, 2017