

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: TEORIA DOS RADICAIS LIVRES E TRATAMENTOS VISANDO A PREVENÇÃO E O REJUVENESCIMENTO**CUTANEOUS AGING: THEORY OF FREE RADICALS AND TREATMENTS AIMED AT PREVENTION AND REJUVENATION**

ANA PAULA TESTON. Aluna do curso de graduação em Farmácia da UNINGÁ.
DEISE NARDINO. Aluna do curso de graduação em Farmácia da UNINGÁ.
LEANDRO PIVATO. Professor Mestre do Curso de Biologia da UNINGÁ.

Endereço para correspondência: Deise Nardino. Av. Mário Clapier Urbinatti, Bairro Jardim Universitário, CEP 8702-260, Maringá-PR, Brasil. deise.nardino@hotmail.com

RESUMO

Algo inevitável é o envelhecimento, definido como um processo lento, progressivo e contínuo resultante de alterações bioquímicas, morfológicas e fisiológicas que acomete a estética da pele, dividido em envelhecimento intrínseco ou cronológico e extrínseco. O envelhecimento intrínseco está relacionado à idade e a genética do indivíduo, já esperado e inevitável, com mudanças na aparência e função normais da pele, devidas à passagem do tempo. O envelhecimento extrínseco, também chamado de fotoenvelhecimento é decorrente de fatores ambientais principalmente a radiação solar, sendo, portanto mais danoso e agressivo à superfície da pele, degenerando as fibras elásticas e colágenas, alterando a pigmentação e causando rugas mais profundas. A radiação solar produz radicais livres altamente lesivos à pele e que com o passar do tempo, debilita esta de uma forma agressiva. Há diversas alternativas de prevenção e/ou rejuvenescimento para controle deste declínio cutâneo. Dentre elas, destacam-se métodos como uma dieta rica em vitaminas sequestradoras de radicais livres, o uso de formas farmacêuticas tópicas como filtros solares e antioxidantes como vitaminas A, C e E, além do uso de ativos rejuvenescedores facial como o Argireline e o DMAE.

PALAVRAS- CHAVE: Pele, envelhecimento, radicais livres, antioxidantes.

ABSTRACT

Inevitable aging is defined as a slow, gradual and continuous result of biochemical, morphological and physiological changes that affects the aesthetics of the skin, divided into chronological or intrinsic aging and extrinsic. The intrinsic aging is related to age and genetics of the individual, an expected and inevitable, with changes in appearance and normal function of the skin, due to the passage of time. Extrinsic aging, also called photoaging is due to environmental factors especially solar radiation, thus being more aggressive and harmful to the skin surface, degenerating elastic fibers and collagen, altering pigmentation and causing deeper wrinkles. Solar radiation produces free radicals highly damaging to the skin and that over time, weakens it aggressively. There are several alternatives for prevention and / or rejuvenation of this decline to control skin. Among them, there are methods such as a diet rich

in vitamins radical scavenging, the use of topical dosage forms such as sunscreen and antioxidants like vitamins A, C and E, and the use of active facial rejuvenation as Argireline and DMAE.

KEYWORDS: Skin, aging, free radicals, antioxidants.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento pode ser definido como sendo “um conjunto de alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas inevitáveis que ocorrem progressivamente no organismo ao longo de nossas vidas” (RIBEIRO, 2006). Devido a este fato, além de se ter cuidados com o corpo, saúde e bem estar, algo que vem preocupando muito a população é o cuidado com a pele, principalmente para mantê-la jovem por muito mais tempo, retardando, ao máximo, as marcas do envelhecimento (DECCACHE, 2006).

À medida que os indivíduos envelhecem, a pele perde uma de suas grandes propriedades: a elasticidade. Associado a isto, também ocorre perda de colágeno e reduz sua hidratação, tornando-se seca por menor capacidade funcional das glândulas sudoríparas e sebáceas (STRUTZEL et al., 2007).

O envelhecimento começa a se manifestar a partir dos 30 anos de idade, podendo ser classificado de duas formas básicas, dependendo de como ocorre: o envelhecimento intrínseco, ou cronológico, e o extrínseco, ou fotoenvelhecimento. Fatores como radiação ultravioleta, radicais livres, temperatura, tabaco e poluição, genética e cor da pele contribuem para este processo (RIBEIRO, 2006).

Para se ter uma pele saudável, deve-se ter uma alimentação correta e balanceada, o que traz benefícios corpo como um todo. Além do equilíbrio da alimentação, o uso de produtos que ajudam no combate e prevenção do envelhecimento da pele são também eficazes. Ressalta-se a importância destes produtos, para que a pele, pela exposição aos raios solares ou a outros tipos de luzes artificiais, não sofra com tais agentes externos (VIEIRA; ARAÚJO; NAKAMURA, *online*, 2009).

O presente estudo tem por objetivos evidenciar os danos provocados à pele por fatores genéticos (intrínsecos) e fatores ambientais (extrínsecos); esclarecer o que ocorre no envelhecimento cutâneo, enfatizando a Teoria dos Radicais Livres como a grande precursora para que se tenha um envelhecimento precoce; além de métodos preventivos e rejuvenescedores utilizados no controle do envelhecimento tecidual, tais como a alimentação no combate aos radicais livres, cosméticos antioxidantes tópicos, filtro solar usado como fotoprotetor, e ativos com ação para o relaxamento da musculatura superficial da pele visando retardar ao máximo as marcas do envelhecimento cutâneo.

FUNÇÕES GERAIS E ESTRUTURA DA PELE

A pele é reconhecida como um órgão de múltiplas funções, sendo o primeiro contato com o ambiente externo ao nascimento por revestir todo o corpo, formando a primeira linha de defesa contra microrganismos (órgão imunológico), refletindo a informação da capacidade reativa e da exposição previa a múltiplos agentes infecciosos. É uma barreira que nos protege contra as agressões químicas, biológicas, mecânicas, fatores externos como poluições diversas, aos raios solares, combatendo contra as ações deletérias que estes agentes podem causar a ela (ADDOR, 2007; DECCACHE, 2006).

Além disso, é o maior órgão de nosso corpo e apresenta também a função de conter as outras partes do organismo. Age como órgão sensorial, regula a temperatura corpórea, regula da produção de vitamina D₃, excreção de eletrólitos e outras substâncias, além de impedir a perda de água e de proteínas para o meio externo. Entretanto não se comporta como uma barreira totalmente impermeável, pois há um gradiente de penetração

dependente da concentração e natureza da substância penetrante. Também possui a capacidade de renovar sua camada superior continuamente, descamando-se e misturando-se com a secreção das glândulas sudoríparas e sebáceas, evitando que a pele tenha um aspecto escamoso ou áspero (ROTTA, 2008; VIEIRA; ARAÚJO; NAKAMURA, *online*, 2009).

Por vestir externamente o corpo humano, o tegumento sempre teve importância impar na comunidade entre o indivíduo e a sociedade. Coloração, brilho, rigidez da pele foram sempre almejados. Há milhares de anos já se utilizavam pós e tinturas de cores variáveis como ornamentos em pele e mucosas, com a intenção de melhorar a comunicação visual e sexual com os demais indivíduos, do mesmo modo que atualmente diversos cosméticos são produzidos com a mesma finalidade. Hoje há absoluta clareza na saúde das manipulações comerciais desprovidas de rigor científico que proliferam no mercado (ROTTA, 2008).

O tegumento é constituído por tecidos de origem ectodérmica e mesodérmica que se arranjam em três camadas distintas: a epiderme, a derme e a tela subcutânea, sendo que esta última, embora apresente a mesma estrutura e morfologia da derme não faz parte da pele, apenas serve como suporte e união da derme aos órgãos subjacentes, além de permitir a pele uma considerável amplitude de movimento. Permeando estas estruturas, encontram-se os vasos sanguíneos, nervos e terminações nervosas, além dos anexos cutâneos (KEDE; SABATOVICH, 2004; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Dependendo da espessura da epiderme, há aumento da espessura da pele em determinadas regiões distinguindo-se em pele fina ou delgada e pele grossa ou espessa, a qual é caracterizada pela presença das cinco camadas que cobrem a planta dos pés e a palma das mãos, não possuindo anexos cutâneos como folículo piloso, músculos eretores dos pêlos, nem glândulas sebáceas, mas possuindo glândulas sudoríparas (pele glabra). O resto do corpo é protegido por pele fina ou delgada, contendo folículos pilosos, músculos eretores do pêlo, glândulas sebáceas e sudoríparas (pele hirsuta) (DECCACHE, 2006; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; VIEIRA; ARAÚJO; NAKAMURA, *online*, 2009).

COLÁGENO

O colágeno é a proteína mais abundante do organismo, com mais de vinte isoformas, sendo o tipo I predominante. É formado principalmente pelos aminoácidos glicina, prolina, alanina e hidroxiprolina que constituem cadeias polipeptídicas formando o tropocolágeno, sendo que vários destes unem-se formando o colágeno e dispõe-se em forma de fibrilas que se entrelaçam formando ligações covalentes cruzadas, constituindo assim a fibra colágena (ALVES et al., 2005; LEHNINGER, 2002; NETTO, 2005).

As principais células da derme, denominadas fibroblastos, sintetizam o colágeno e a elastina e é a degradação destes dois produtos dos fibroblastos, por meio da exposição excessiva ao sol e fatores extrínsecos, que acaba provocando rugas e perda de elasticidade da pele. O colágeno é mais abundante durante a infância, tendo sua produção diminuída na puberdade, estabilizando-se por volta dos 20-30 anos, e interrompida na velhice (ALVES et al., 2005; BRANDT; REYNOSO, 2003).

Segundo Brandt e Reynoso (2003), “os cremes afirmam proteger, reparar e regenerar o colágeno, mas são poucos os indícios que isso realmente aconteça. A única exceção é a tretinoína, derivada da vitamina A, que segundo estudos tem um efeito positivo sobre o colágeno”.

RUGAS

As rugas são linhas demarcadas na pele decorrente do processo de envelhecimento cutâneo que se dá de forma gradual e varia entre indivíduos (OLIVEIRA, 2008).

Basicamente o mecanismo de formação das rugas baseia-se em perda da sua elasticidade natural devido à diminuição das fibras elásticas, rigidez do colágeno, declínio das funções do tecido conjuntivo, diminuição da oxigenação tecidual provocando a desidratação excessiva da pele resultando em rugas. Podem ser classificadas segundo avaliação clínica em: rugas dinâmicas, decorrentes de movimentos repetitivos dos chamados músculos da expressão facial; rugas estáticas, que aparecem mesmo na ausência de movimento, e podem ser entendidas como a fadiga das estruturas que constituem a pele; rugas profundas, geralmente decorrentes da ação solar, apresentadas na maioria dos casos, na pele exposta, sendo suas alterações restritas e quase que exclusivamente à área das rugas, não sofrendo modificações quando a pele é esticada; e rugas superficiais, nas quais há diminuição ou perda das fibras elásticas na derme papilar, sendo as fibras finas e enroladas, não havendo diferença na região ao redor da ruga, decorrentes do envelhecimento cronológico, sofrendo modificações quando a pele é esticada (GUIRRO; GUIRRO, 2004).

As rugas são observadas em toda a superfície cutânea sendo mais pronunciadas nas áreas desnudas, como ao redor dos olhos, fronte, nariz, ao redor do lábio e pequenas rugas peribucais, o que mostra a importância da irradiação solar, do vento e do frio no agravamento da atrofia fisiológica. O tipo genético da pele, fatores hormonais, nutricionais, vasculares, climáticos, intoxicações e tratamentos eventuais poderão influenciar no aspecto saudável ou no seu envelhecimento precoce (GUIRRO; GUIRRO, 2004; KEDE; SABATOVICH, 2004).

Várias são as alterações estruturais da pele no envelhecimento além das rugas, como manchas senis, lesões actínicas, alterações na textura e elasticidade, entre outras. Os três principais componentes da derme, a substância fundamental, amorfa, as fibras elásticas e as colágenas, demonstra deterioração com a idade. A redução progressiva das fibras elásticas resulta numa pele que, quando esticada, não retorna a sua forma natural resultando em diminuição da força estrutural (OLIVEIRA, 2008).

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A pele é o órgão que mais demonstra o envelhecimento, portanto, o mais acessível ao estudo deste processo, o que se torna importante para as funções vitais e para o psicológico do indivíduo, pelo fato de o jovem e o belo serem cultuados como ideal e a aparência preocupar o homem, levando-o a práticas cosméticas que exploram a vaidade, ligado ao fato de que com passar dos anos, os aspectos estéticos desfavoráveis acentuam-se. Embora o envelhecimento seja muito estudado, várias teorias tentam explicá-lo, logo não se sabe qual a exata natureza das alterações anatômicas, histológicas e funcionais que ocorrem, assim como não se conhece exatamente o mecanismo biológico que determina tais alterações (GONÇALVES, 1991; GUIRRO; GUIRRO, 2004; DECCACHE, 2006).

Mudanças nas características da pele humana durante o envelhecimento são freqüentemente determinadas por forças ambientais ou extrínsecas, assim como por fatores intrínsecos, alguns deles relacionados à alterações no tecido conjuntivo da derme. Os sinais mais aparentes das alterações de uma pele senil são a atrofia, enrugamento, ptose e lassidão. Alterações no tecido conjuntivo, o qual atua como alicerce estrutural para a epiderme, delineiam essas mudanças na aparência externa, que são refletidas no estrato córneo. As modificações do aparelho colágeno-elástico 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 viscoelásticas não dependem apenas da quantidade de material presente na derme, mas também de sua organização estrutural (ORÍÁ et al., 2003).

Convém considerar que, independente da idade do indivíduo, a espessura total da pele, espessura relativa da epiderme e derme, distribuição e fenótipo da população celular na derme, presença de anexos cutâneos e densidade da microvasculatura e de nervos variam conforme a região do corpo (ORÍÁ et al., 2003; ROTTA, 2008).

Os radicais livres também participam da gênese do processo do envelhecimento, originando reações químicas, principalmente a oxidação. Tais reações desencadeiam processos nocivos ao organismo e são influenciadas por radiações, doenças, fumo e estresse (FARINATTI, 2002; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Envelhecer é natural e deve ser um processo sem traumas e com cuidados adequados. No início do século passado, a longevidade do homem era bem menor: a média de vida era de cerca de 50 anos, hoje, um número maior de pessoas chega à terceira idade, atingindo 80 a 90 anos com certa facilidade. Ao mesmo tempo em que cresce a expectativa de vida, valoriza-se cada vez mais a juventude. De fato, o fenômeno biológico do envelhecimento representa a última das três fases do ciclo vital do organismo, sendo as duas principais a infância e a maturidade. Mas, a qualidade do envelhecimento está relacionada diretamente com a qualidade de vida da pessoa na qual, medidas profiláticas ou curativas, com a finalidade de conservar a qualidade de vida do organismo, logo ajudam a retardar a influência que é ocasionada pelos fatores intrínsecos e extrínsecos que levam ao envelhecimento (GUIRRO; GUIRRO, 2004; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

O envelhecimento intrínseco ou cronológico está relacionado à idade e a genética do indivíduo, já esperado e inevitável, que levam às mudanças na aparência e função normais da pele, devidas à passagem do tempo, do desgaste natural do organismo (células, órgãos e pele), sem a interferência de agentes externos e embora apresente certo sincronismo, não ocorre necessariamente ao mesmo tempo que o envelhecimento dos demais tecidos do organismo humano (KEDE; SABATOVICH, 2004; OLIVEIRA, 2008; RIEGER, 1996).

As alterações causadas pelo envelhecimento cronológico se expressam evidenciando uma pele mais fina, frágil, seca, com rugas finas e inelásticas. Ocorre redução dos elementos presentes na epiderme e conseqüentemente de sua espessura. De fato, clinicamente sua ação é mais suave lenta e gradual resultando na perda progressiva da elasticidade, atrofia da pele e no aumento das linhas de expressão (BAGATIN, 2008; FREITAS et al., 2006; GILCHREST, 1996; SOUZA, 2005).

O envelhecimento extrínseco está relacionado com a inevitável passagem do tempo e as condições que surgem ao longo do caminho, provocado principalmente por fatores externos que se sobrepõem ao envelhecimento intrínseco (BRANDT; REYNOSO, 2003; NAKAYAMA, *online*, 2009).

O pronunciamento do envelhecimento cutâneo acontece a partir de 30 anos, onde a maior parte dos problemas da pele acontece no colágeno e elastina, que são fibras protéicas complexas do tecido conjuntivo formadoras de parte do sistema de suporte, que se deterioram tornando a pele menos elástica, mais rígida, diminuindo assim sua espessura em até 50% a 75% aos 75 anos. Caracteriza-se também por rugas, aspereza da pele, amarelamento, atrofia, pintas pigmentadas, máculas amarronzadas e vasodilatação; inclui displasia e atipia, com redução no número de células de Langerhans (PEREIRA et al., 2004; SOUZA et al., 2008).

Dentre os principais fatores que aceleram a deterioração da pele, destacam-se a radiação ultravioleta (fotoenvelhecimento), a dieta, o estresse, o tabagismo e a poluição (STRUTZEL et al., 2007).

O fotoenvelhecimento é decorrente do efeito da radiação ultravioleta do sol (UVA, UVB e UVC) sendo, portanto o principal responsável pelo envelhecimento cutâneo, pois sua ação cumulativa provoca o envelhecimento extrínseco pronunciado alterando a sua pigmentação tornando-a irregular, provocando manchas e rugas profundas, além do ressecamento e telangiectasias (vasos capilares), pelo fato de ocasionar danos nas fibras de colágeno e elastina e estimulando a formação de radicais livres reativos que danificam a estrutura celular (BRANDT; REYNOSO, 2003; NAKAYAMA, *online*, 2009; SOUZA, 2005).

Naturalmente com o passar do tempo nós envelhecemos devido a danos e erros acumulados. Algumas teorias procuram explicações sobre como é este processo, mas cada órgão tem um determinado tempo para começar a envelhecer e no geral, as pessoas começam

os primeiros sinais a partir dos 30 aos 35 anos, quando as células aumentam a produção de toxinas e radicais livres sob ação do sol e poluição (OLIVEIRA; TEIXEIRA; CONCHALO, 2004).

Embora tanto as mudanças anatômicas quanto fisiológicas estejam sendo estudadas por muitos anos, o conhecimento permanece fragmentado e ainda não é possível explicar todas as mudanças observadas, levando em conta os mecanismos bioquímicos que as produzem (PEREIRA et al., 2004).

Em idade avançada, ocorre uma desorganização da camada basal da epiderme, a qual tende a se tornar uma pele seca, flácida e muito fina, com a perda das cristas epidérmicas e com o decréscimo do tamanho do queratinócito e uma diminuição da proliferação celular, que normalmente ocorre com muita intensidade na camada germinativa, devido ao achatamento das papilas dérmicas (junção entre derme e epiderme). Logo, compromete a transferência de nutrientes entre estas camadas, afetando a barreira mecânica e as funções imunológicas da epiderme, que também diminuem a adesão da derme com a epiderme, refletindo o aumento da susceptibilidade da pele envelhecida em ser danificada após sofrer traumas mecânicos. Conseqüentemente, são percebidas as rugas, pois a derme começa a perder fibras colágenas e elásticas, com a perda de lisina na fibra elastina que as tornará deformadas e menos flexíveis. Mais tarde, a renovação das células vai ficando cada vez mais lenta (DECCACHE, 2006; PEREIRA et al., 2004; ROTTA, 2008).

Os melanócitos enzimaticamente ativos tendem a se atrofiar com a idade causando manchas na pele pela redução da produção de pigmentos em certas áreas. Diminuem de 10 a 20% a cada década de exposição ao sol. Já as células de Langerhans têm seu número reduzido em aproximadamente 40%, ocasionando uma diminuição nas reações de hipersensibilidade. A síntese de vitamina D, que é a principal função endócrina na pele, também é comprometida com a idade devido à exposição insuficiente ao sol ou por deficiência desta vitamina na dieta. Ocorre mudanças na derme, mas a mais marcante delas é a perda de aproximadamente 20% da espessura da pele, devido à redução na síntese e secreção das fibras colágenas e elásticas, causada pela diminuição da atividade metabólica dos fibroblastos. Há também diminuição das células de sustentação, mais colágeno é formado tornando as fibras mais espessas e as fibras elásticas perdem parte de sua elasticidade. É visto um decréscimo gradual da gordura depositada no tecido subcutâneo, surgem ligações cruzadas na molécula e há maior resistência à ação da collagenase. Conseqüentemente aumenta a rigidez dos tecidos e há maior dificuldade de difusão dos nutrientes dos capilares para as células e dos metabólitos das células para os capilares, o que ocasionaria deterioração progressiva da função celular. Além disso, ocorre decréscimo de aproximadamente 50% do número de mastócitos, envolvidos com a imediata reação de hipersensibilidade cutânea, diminuindo a capacidade de manifestar reações à alergênicos conhecidos e a resposta vascular da pele envelhecida à radiação ultravioleta, irritantes químicos e invasões microbianas (DECCACHE, 2006; GUIRRO; GUIRRO, 2004; OLIVEIRA, 2008; ROTTA; 2008).

Com relação aos anexos cutâneos, há menor atividade e número das glândulas sebáceas e sudoríparas, e redução na atividade dos pêlos. Na hipoderme, os adipócitos iniciam um processo de atrofia que contribui para a formação das rugas, atrofia muscular e fragilidade capilar (AUGUSTO, 2008; OLIVEIRA, 2008).

TEORIA DOS RADICAIS LIVRES OU TEORIA DO ESTRESSE OXIDATIVO

Há diversas teorias biológicas para explicar a natureza das alterações anatômicas do envelhecimento celular e podem ser classificadas em duas categorias: as de natureza genético-desenvolvimentista e as de natureza estocástica. A primeira retrata as teorias como eventos sequenciais e coordenados que constituem o desenvolvimento dos organismos envolvendo o controle genético, enquanto a última trabalha as teorias com a hipótese de que o processo dependeria, principalmente, do acúmulo de agressões extrínsecas. Dentre as teorias

da classe genética, destacam-se Teoria da Velocidade de Vida, Teoria do Envelhecimento Celular, Teoria dos Telômeros e a Teoria Imunológica. Já na categoria estocástica, destaca-se Teoria das Mutações Somáticas, Teoria do Erro-catástrofe, Teoria da Reparação do DNA, Teoria da Glicosilação e a Teoria do Estresse Oxidativo (FARINATTI, 2002; MOTTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004).

Visto a diversidade de teorias que tentam explicar os processos do envelhecimento, discutiremos neste trabalho a teoria mais estudada e mais aceita para tal temática, a Teoria dos Radicais Livres. De fato, os estudos sobre a ação dos radicais livres (RL) foram motivados e impulsionados pela descoberta da sua ação sobre o envelhecimento celular, logo é uma das teorias mais exploradas (ALVES et al., 2005).

A associação entre a presença dos radicais livres e o envelhecimento celular enquanto proposta teórica parece ter sido primeiramente avançada por Denham Harman em 1956, retratando que o fenômeno do envelhecimento é o resultado da acumulação de danos teciduais provocadas pelas reações dos Radicais Livres (espécies reativas de oxigênio - ERO) nos componentes celulares ao longo da vida, produzidas durante o metabolismo aeróbio normal e que, baixos níveis do metabolismo basal estariam associados a um aumento na expectativa de vida, ou seja, quanto maiores às taxas metabólicas ou a exposição a radiações externas, maior a formação de radicais livres, conseqüentemente maior decadência funcional que é observada no envelhecimento (FARINATTI, 2002; MOTTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004; RIBEIRO, 2006).

Os radicais livres referem-se a átomos ou moléculas altamente reativos e recebem esse nome devido ao fato de possuírem um par de elétrons independentes não pareados, que orbitam em torno do núcleo do átomo com muita energia livre. É este não-emparelhamento de elétrons da última camada eletrônica que confere alta reatividade a esses átomos ou moléculas, que para tornarem-se estáveis, precisam doar ou retirar um elétron de outra molécula ou átomo. Logo, rearranjam com moléculas adjacentes, fazendo com que tenham grande capacidade de ligação aos tecidos e agir sobre as células alterando as características moleculares de suas membranas, oxidando quimicamente ou enzimaticamente os componentes celulares, provocando alterações e disfunções que se acumulam, até o ponto em que a célula morre. Com a idade, isso tende a acontecer muito freqüentemente em um número cada vez maior de células, por efeito de acumulação que envolve também alterações e perda das funções biológicas de proteínas, como colágeno e proteoglicanas, resultando em aumento da flacidez da pele (ALVES et al., 2005; FARINATTI, 2002; HIRATA; SATO; SANTOS, 2004).

Radicais livres podem ser formados pela perda de um único elétron ou pelo ganho de um elétron de uma substância não radical. Podem também ser formados quando uma ligação covalente é quebrada e um elétron de cada um dos pares permanece em cada átomo, em processo chamado fissão homolítica. A energia necessária para dissociar a ligação covalente pode ser fornecida pelo calor, radiação eletromagnética ou outras fontes. A grande maioria dos radicais livres possui como característica uma meia-vida muito curta, indo de minutos a nanossegundos, sendo capazes de reagir rapidamente com vários compostos ou atingir alvos celulares, como as membranas (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004; VANNUCCHI et al., 1998).

Quando dois radicais livres se encontram, as duas moléculas deixam de agir como radicais livres, mas quando um radical livre reage com uma molécula normal, imediatamente desencadeia uma reação em cadeia, formando um número sem fim de radicais livres, que só termina quando a extremidade radical que contém o elétron desemparelhado formar a ligação covalente com o elétron desemparelhado de outro radical. Assim, se os radicais primários produzidos não forem desativados imediatamente por enzimas ou moléculas antioxidantes, provocam danos nas macromoléculas biológicas como: acumulação destas moléculas nas células e tecidos, resultante de um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, ou de uma diminuição da capacidade antioxidante e/ou da velocidade de remoção e reparação das

mesmas. Convém enfatizar que o plasma sanguíneo, os líquidos teciduais e as células-alvo possuem mecanismos protetores antioxidantes que destoxificam estes radicais potencialmente prejudiciais (GUIRRO; GUIRRO, 2004; MOTTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004).

Dentre as espécies reativas de oxigênio (ERO) formadas na pele, podemos destacar os radicais hidroxila (OH^\bullet), superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), os radicais hidroperoxila (HO_2^\bullet), o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), os peróxidos de hidrogênio (H_2O_2) e orgânicos (ROOH) (GUARATINI; MEDEIROS; COLEPICOLO, 2007).

De fato, a característica comum a todas estas espécies é a potencialidade para reagir com outros compostos gerando radicais livres diferentes, que pode ser mais ou menos reativa do que a espécie original (MOTTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004).

As fontes dos radicais livres podem ser endógenas, associadas a reações metabólicas de oxidação na mitocôndria, fagocitose durante o processo de inflamação, ativação do metabolismo do ácido araquidônico além das enzimas que podem indiretamente produzir espécies reativas de oxigênio, como por exemplo, a enzima xantina oxidase que converte xantina a ácido úrico provenientes da ingestão de purinas e também converte oxigênio a radicais superóxido durante esse processo. Há também os fatores exógenos que podem produzir radicais livres como a radiação ultravioleta (em especial o UVA que agride com mais intensidade a pele por fotossensibilização), pesticidas, poluição, tabaco, dieta, estresse, medicamentos antitumorais e estilo de vida não saudável (HIRATA; SATO; SANTOS, 2004; SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

De fato, a principal fonte de radical livre endógena é a partir do metabolismo oxidativo normal durante o transporte de elétrons na mitocôndria (reação de redução completa do O_2), onde a molécula de oxigênio é reduzida pelo citocromo C oxidase à duas moléculas de água e o NADH é oxidado a NAD^+ , para que haja a produção de ATP, sendo que para a completa redução da molécula de oxigênio em duas moléculas de água, quatro elétrons são transportados dentro da membrana mitocondrial interna. No entanto, de 1 a 2% dos elétrons escapam da mitocôndria e reagem com O_2 não reduzido, formando como resultado da sucessiva transferência de elétrons isolados, espécies reativas de oxigênio (ERO) como superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila (OH^\bullet) que são potencialmente tóxicos. Sendo que dentre as várias fontes exógenas de radicais livres, o fotoenvelhecimento é a mais importante causa do envelhecimento, especialmente pela luz ultravioleta, que produz radicais livres como o oxigênio singlete, através da interação com cromóforos intracelulares e fotossensibilizadores, que excitados reagem com o oxigênio, formando então $^1\text{O}_2$, afetam especialmente o DNA causando danos genéticos transitórios e permanentes, além da ativação de atalhos de sinais citoplasmáticos de transdução relacionados ao crescimento, diferenciação, senescência replicativa e degradação do tecido conjuntivo. Estes podem também ser produzidos por neutrófilos que estão em número aumentado na pele fotodanificada contribuindo para o estado pró-oxidante geral, sendo a parte mais lesada as membranas celulares que perdem irreversivelmente a fluidez e elasticidade da membrana, podendo levar à ruptura da célula através da peroxidação lipídica. O aumento das taxas de peroxidação lipídica designada pelos radicais livres, danifica enzimas mitocondriais, além da membrana plasmática, aumentam igualmente, a predisposição para a produção de substâncias como os malonaldeídos, que participam diretamente do processo de ligações cruzadas em moléculas como o colágeno, a elastina e o DNA (FARINATTI, 2002; HIRATA; SATO; SANTOS, 2004; SOUZA et al., 2008).

Os danos induzidos pelos radicais livres podem afetar muitas moléculas biológicas, incluindo dentre as organelas e componentes celulares. Destacam-se proteínas, ácidos nucleicos, moléculas componentes do citosol e os lipídios da membrana celular, carboidratos e as vitaminas presentes nos alimentos. Dentre os componentes do meio extracelular tecidual, que são facilmente vítimas dos radicais livres, destacam-se principalmente o colágeno e o ácido hialurônico. Evidências têm sido acumuladas indicando

que uma dieta rica em antioxidantes reduz os riscos das principais doenças humanas (BIANCHI; ANTUNES, 1999; GUIRRO; GUIRRO, 2004).

Por outro lado, os radicais livres quando em produção equilibrada, são importantes para a defesa do organismo contra agentes estranhos, auxiliando a atividade dos neutrófilos e macrófagos, já que apresentam uma atividade bactericida pela degradação oxidativa dos lipídeos, proteínas e DNA microbianos. Em contrapartida, as espécies reativas de oxigênio também podem ser prejudiciais ao metabolismo orgânico, quando ocorre um aumento excessivo na sua produção ou diminuição de agentes anti-oxidantes. Em qualquer uma dessas situações começa a predominar um excesso de radicais livres no organismo, o que é denominado então o estresse oxidativo (ALVES et al., 2005).

O envelhecimento cutâneo é regulado pela carga genética do indivíduo e fatores ambientais, principalmente a exposição à luz solar, e deficiência nutricionais, atuando de forma positiva na aceleração do processo biológico do envelhecimento. Para manter uma pele bonita e mais jovem por mais tempo, é primordial que se atue sobre os fatores extrínsecos, evitando o máximo possível à exposição à luz solar já em idade precoce. Este excesso de radicais livres no organismo é combatido por antioxidantes produzidos pelo corpo ou absorvidos da dieta, sendo que a nutrição tem impacto importantíssimo sobre o retardo de envelhecimento cutâneo e entre os nutrientes antioxidantes importantes que apresentam a capacidade de impedir este fenômeno natural destacam-se as vitaminas lipossolúveis como tocoferol (vitamina E), caroteno (pró-vitamina-A), além das hidrossolúveis, como ácido ascórbico (vitamina C) e compostos fenólicos, principalmente os flavonóides e poliflavonóides (ALVES et al., 2005; BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006; STRUTZEL et al., 2007).

TRATAMENTOS VISANDO A PREVENÇÃO E REJUVENESCIMENTO

Os antioxidantes possuem funções muito benéficas ao organismo para proteção contra os radicais livres, sendo sua função primária o fornecimento de elétrons no intuito de reduzir a velocidade de iniciação e/ou propagação dos processos oxidativos, minimizando este dano às moléculas e estruturas celulares. Impedem a formação destes agentes nocivos, principalmente pela inibição das reações em cadeia com ferro, cobre e zinco. Também, interceptam os radicais livres gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre os lipídeos, os aminoácidos das proteínas, a dupla ligação dos ácidos graxos poliinsaturados e as bases do DNA, reparando as lesões e evitando a formação de mais lesões e perda da integridade celular. Os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na intercepção dos radicais livres (BIANCHI; ANTUNES, 1999).

A vitamina A é considerada a vitamina da pele por participar do processo de restauração e regeneração celular, necessária para o crescimento, diferenciação e queratinização, mantendo a integridade das células epiteliais. Nos cosméticos e em produtos antienvhecimento, a vitamina A é usada com este intuito, estimulando a proliferação celular, tendo a capacidade de ativar a mitose e o metabolismo epidérmico na pele envelhecida, tornando a epiderme mais espessa, bem como estimular a produção de matriz extracelular pelos fibroblastos na derme, sendo, portanto, um ativo de grande auxílio na melhora da pele envelhecida, melhorando sua aspereza e rugas finas. A forma ácida da vitamina A é o ácido retinóico ou tretinoína com ação anti-ruga, utilizadas também para o tratamento antienvhecimento, sendo restrita sua ação na cosmética médica. A vitamina A também é encontrada principalmente em alimentos de origem vegetal como a cenoura, abóbora, laranja e manga, além de verduras de folhas verde-escuras onde se encontram os carotenos, que são pró-vitamina A. A dose recomendada para manutenção diária dos níveis de saturação da vitamina A no organismo é de cerca 1g em adultos (BATISTUZZO; ITAYA, ETO, 2006; OLIVEIRA, 2008; RIBEIRO, 2006; STRUTZEL et al., 2007).

As formulações cosméticas com vitamina A, são mais elaboradas utilizando-a na forma esterificada (palmitato de retinol), o que lhe confere maior estabilidade, porém com uma menor absorção. Na pele, o éster de vitamina A é convertido em retinol, que sofre oxidação e converte-se em ácido retinóico estimulando assim a renovação celular, aumento da elasticidade cutânea pela produção de colágeno, suaviza as rugas e linhas de expressão, hidrata e aumenta a concentração de glicosaminoglicanas. As formulações usuais são em creme, gel ou emulsão contendo 2 a 10% de ultratransferas ou lipossomas de retinol creme, gel ou emulsão contendo 0,5 a 4% de palmitato de retinol ou creme, gel ou loção contendo 5.000 a 1000.000 UI% (unidade internacional) de vitamina A oleosa. Já a tretinoína ou vitamina A ácida ou ácido retinóico, age da mesma forma que as outras formulações da vitamina A, mas é utilizada apenas sob orientação cosmética médica, sendo usado como um potente *peeling* superficial atingindo apenas a camada epidérmica. Dentre as formulações mais usadas com este ativo se destaca o uso de cremes em concentrações que variam de 0,025 à 0,4% e em géis apresnetam 0,025% (KEDE; SABATOVICH, 2004; SOUZA, 2005; VELASCO et al., 2004).

A vitamina E ou sua forma de maior potência, alfa-tocoferol, é um potente antioxidante natural, sendo usada largamente pelas indústrias cosméticas nos produtos antienvelhecimento e anti-radicais livres. É basicamente um antioxidante de lipídeos insaturados doando elétrons diretamente para os radicais livres, estabilizando as membranas biológicas, retardando tanto a formação dos radicais livres como a oxidação de lipídeos, protegendo as lipoproteínas da parede celular, reduzindo em peles envelhecidas as rugas. Suas principais fontes são os óleos de origem vegetal como óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de girassol, óleo de linhaça, azeite de oliva, além de salmão, gema de ovo, frutas, legumes e verduras. A dose recomendada para manutenção de níveis de saturação da vitamina E no organismo é de cerca de 5,0 mg por dia em adultos. Em cosméticos usa-se normalmente, os ésteres de alfa-tocoferol (acetato, succinato ou linoleato de alfa-tocoferol. As concentrações usuais variam de 0,1 a 2% (OLIVEIRA, 2008; RIBEIRO, 2006).

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel que os seres humanos não são incapazes de sintetizar, devido à deficiência genética da gulonolactona oxidase que impede a síntese de ácido L-ascórbico a partir da glicose. A dose recomendada para manutenção de níveis de saturação da vitamina C no organismo é de cerca de 100 mg por dia. Nas substâncias naturais é encontrada principalmente na forma reduzida, mas nada impede ser encontrada na forma oxidada, sendo, porém menos freqüente. O ácido ascórbico, dentre suas várias funções, aumenta a firmeza e elasticidade através formação das fibras colágenas existentes em praticamente todos os tecidos do corpo humano, principalmente na derme. Tem efeito clareador e regenera a vitamina E, protege a pele da ação dos raios ultravioleta neutralizando os radicais livres, preservando a estrutura dos fibroblastos e atuando intensamente no tratamento de inflamações, pois impede a produção do ácido araquidônico que é uma substância pró-inflamatória causadora das rugas, além de reduzir a síntese de melanina através da inibição da tirosinase (AZULAY et al., 2003; OLIVEIRA, 2008; RIBEIRO, 2006).

Na síntese de colágeno atua como co-fator essencial na hidroxilação de duas enzimas, a lisil e a prolil hidroxilases, formadoras das fibras colágenas. A vitamina C também regula a síntese de colágeno tipo I e III, pelos fibroblastos dérmicos humanos. Um trabalho recente demonstrou que, embora a capacidade proliferativa e a síntese de colágeno sejam idade-dependentes, o ácido ascórbico é capaz de estimular a proliferação celular, bem como a síntese de colágeno pelos fibroblastos dérmicos, independente da idade do paciente, superando a proliferação diminuída dos fibroblastos dérmicos na pele envelhecida e, ao mesmo tempo, induzindo a síntese de colágeno tipos I e III. De fato, o ácido ascórbico atua na síntese de colágeno é complexo e ainda não totalmente esclarecido. Mas, recentemente ficou demonstrado que a vitamina C tópica aumenta a transcrição de mRNA dos colágenos I e III, suas enzimas de conversão e o inibidor tissular das metaloproteinases matriciais do tipo 1, na derme humana. As proteínas da matriz do tecido conjuntivo são degradadas por várias

proteases, principalmente as metaloproteinases, dentre as quais se destacam as colagenases intersticiais, que medeiam o passo inicial da degradação do colágeno. Por sua ação na biossíntese de colágeno e por seu efeito redutor de radicais livres, a possibilidade de liberar doses farmacológicas de ácido L-ascórbico via percutânea apresenta-se como uma interessante e importante terapêutica. Também é co-fator, prevenindo a oxidação do ferro e, portanto, protege as enzimas contra a auto-inativação. É importante ressaltar que a simples reposição dessas substâncias não terá o efeito desejado se não forem associadas às orientações sobre uma alimentação balanceada, horas adequadas de sono, exercícios físicos moderados em um cenário o menos agressivo possível. Pelo contrário, alguns antioxidantes em excesso podem inclusive produzir mais radicais livres (AZULAY et al., 2003; STRUTZEL et al., 2007).

A vitamina C tópica, apesar de muito utilizada, é extremamente instável, principalmente quando veiculada a cremes e loções, oxidando-se rapidamente e perdendo seu efeito cosmético. O contato com a luz, o ar e alterações da temperatura acelera sua degradação. Apresenta-se somente estável em formulação aquosa em pH ácido, não permitindo associação com outros ativos, sendo restrita sua ação na cosmética médica por ser pura. Sua formulação usual é de 10%. Os derivados da vitamina C como Ascorbil Fosfato de Magnésio (VC-PMG), Ascorbosilane C, Talasferas de Vitamina C, Glicosferas de vitamina C e Éster de Vitamina C são bem estáveis, portanto podem ser utilizadas em formulações cosmeceúticas para tratamento antienvhecimento. De fato, a vitamina C é largamente utilizada na indústria cosmética, em formulações anti-idade e anti-radicais livres e em produtos hidratantes, nutritivos e regeneradores para a pele, atuando no combate às rugas e linhas de expressão e nos tratamentos clareadores (FARRIS, 2005; OLIVEIRA, 2008; RIBEIRO, 2006).

Pelo fato da radiação conseguir penetrar na pele e provocar alterações às fibras de elastina e colágeno, bem como à atividade metabólica dos fibroblastos permitindo que a derme seja bastante afetada, além de influenciar na pigmentação da pele, levando a síntese tardia de melanina em grande aumento, o filtro solar é um produto química muito utilizado com propriedades de absorver, refletir e dispersar esta radiação que incide sobre a pele, prevenindo o envelhecimento precoce. Pode ser dividido em filtros orgânicos (químicos) e inorgânicos (físicos). Os inorgânicos são inertes e opacos, insolúveis em água e materiais graxos. Possuem baixo potencial alergênico, utilizados muito em formulações de produtos infantis e para indivíduos com pele sensível, sendo os mais utilizados o dióxido de titânio e óxido de zinco. Estes filtros agem formando uma barreira sobre a pele, refletindo, dispersando e adsorvendo a luz ultravioleta (UV), sendo que esta absorção pelo filtro inorgânico é convertida em outra forma de energia, como por exemplo, em calor. Porém, quando comparado à ação destes dois filtros solares, o dióxido de titânio leva vantagem por ter as partículas com maior índice de refração, numa mesma concentração que o óxido de zinco, logo, quanto maior o índice de refração de uma partícula, maior sua capacidade de refletir a luz, mas possui como desvantagem, deixar a pele mais opaca e esbranquiçada (KEDE; SABATOVICH, 2004).

Já os filtros orgânicos atuam por absorção da radiação ultravioleta. No entanto, há substâncias quem possuem propriedades de absorver, dispersar e refletir ao mesmo tempo a UV. Estes produtos levam vantagem quando comparados aos filtros inorgânicos, pelo fato de formarem um filme totalmente transparente após a aplicação. O filtro solar orgânico mais utilizado nas formulações hoje em dia é um derivado de cinamato, o parametoxinamato de octila ou octilmetoxinamato. Depois destes filtros, os mais utilizados são as benzofenonas ou oxibenzona. No entanto, tanto o parametoxinamato quanto as benzofenonas são produtos que apresentam absorção sistêmica, mas parecem não haver nenhuma influência nos níveis hormonais reprodutores endógenos em homens jovens e mulheres na menopausa (RIBEIRO, 2006).

Um bom filtro solar deve apresentar como propriedades resistência à água e a transpiração, ter boa penetração e fixação na epiderme, deve ter estabilidade à luz, ao ar, à umidade e ao calor, apresentar boa tolerância pela pele, não originar fotossensibilização e ter boa absorção ou reflexão de radiações nocivas. Todavia, o tempo que o filtro pode absorver as radiações UV será maior quanto maior for o Fator de Proteção Solar (FPS), diminuindo a frequência das reaplicações (CRIM, 2003).

A associação de filtros solares é uma ótima alternativa para quem quer um alto FPS com amplo espectro de proteção, estabilidade, custo compatível e baixo potencial irritante e/ou alérgico. A combinação de filtros orgânicos e inorgânicos, aumentam o espectro de proteção, permitindo maiores FPS. Evitar a exposição ao sol por volta do período do meio-dia também é uma forma de diminuir os efeitos da radiação UV na pele, diminuindo assim a influência nociva da radiação solar sobre a pele deixando-a jovem por mais tempo. (PEREIRA et al., 2004; RIBEIRO, 2006).

Como a atuação da cosmetologia está se aprimorando cada vez mais com o objetivo de atenuar e retardar o envelhecimento cutâneo, cientistas trabalham exaustivamente descobrindo e aperfeiçoando substâncias de origem natural, sintética ou biotecnológica que combatem o envelhecimento de maneira segura e eficaz ao consumidor (NAKAYAMA, *online*, 2008).

Fisiologicamente um dos fatores para a formação das rugas, parece à excessiva estimulação das fibras musculares na face que puxam a pele para dentro, induzindo a formação de ondulações. A diminuição direta da ação do músculo sobre a pele ou atenuação da atividade dos neurônios que inervam o local, são formas de reduzir estas rugas. O ativo acetil hexapeptídeo-3, conhecido como Argireline®, é utilizado muito nos produtos cosméticos, possuindo a capacidade de atravessar a camada córnea da pele, atenuando a profundidade e aspereza das rugas pelo relaxamento da musculatura, provendo também a síntese de colágeno e elastina, melhorando a aparência da pele. O mecanismo de ação consiste na inibição da liberação de catecolaminas por desestabilização com complexo SNARE (soluble N-ethylmaemide-sensitive factor attachment protein receptor), que regula a captura e fusão de vesículas contendo acetilcolina com a membrana dos receptores nas sinapses. Este complexo é formado pelas proteínas sinaptobrevina (VAMP), syntaxina (STXN) e SNAP-25, que liberam neurotransmissores essenciais responsáveis pela contração muscular. Na formação do complexo, o acetil hexapeptídeo-3 compete com o peptídeo SNAP-25, desestabilizando a formação do complexo SNARE e inibição da liberação de neurotransmissores. As concentrações usuais são de 5 a 10% (NAKAYAMA, *online*, 2008; RIBEIRO, 2006).

O DMAE de uso tópico é um ativo muito utilizado para atenuar a profundidade das rugas, pelo fato de promover efeito tensor antienvelhecimento melhorando a aparência da pele envelhecida e diminuindo as rugas e sinais do envelhecimento, além de aumentar a firmeza na área dos olhos, lábios e bochechas e linhas frontais horizontais de expressão. Como o tônus e a contração do músculo são causados pela liberação dos neurotransmissores, especificamente acetilcolina, na junção neuromuscular, uma vez que o envelhecimento começa, a quantidade de acetilcolina produzida e seu efeito no músculo estão diminuídos, logo, a única maneira de obter uma pele mais firme e músculos mais fortes é aumentando os níveis do acetilcolina ativa no corpo, mecanismo pelo qual é exercido pelo DMAE, onde ele aumento da produção e liberação de acetilcolina aumentando o tônus muscular atenuando as rugas profundas. Há no mercado brasileiro, diversos derivados do DMAE disponíveis comercialmente para o uso tópico. A maioria deles é composta por ésteres e sais e encontram-se na forma líquida como glicólico, tartárico, benzóico, láctico, entre outros. As concentrações usuais variam de 3% a 10%, para uso 1-2 vezes/dia, podendo ser associado com outros ativos (DECCACHE, 2006; SOUZA, 2005).

REFLEXÕES

Através deste trabalho, pode-se concluir que o processo do envelhecimento é algo natural e inevitável que acomete a todos os indivíduos. Contudo, este processo pode ser atenuado pelos meios estéticos com o uso de ativos tópicos no combate e rejuvenescimento facial, além de estar diretamente relacionado com o estilo de vida principalmente a uma alimentação saudável e rica em vitaminas antioxidantes. De fato, não se pode deixar de envelhecer, muito menos interromper este processo, mas se estudando a fisiologia da pele, entendendo o processo do envelhecimento e os principais fatores que o desencadeia, pode-se retardar ou minimizar esses sinais.

REFERÊNCIAS

1. ADDOR, F. **Dossiê científico: bases dermatológicas para linha arazyme**. out. 2007. Disponível em: <http://www.revolucaoabeleza.com.br/texto_tecnico.pdf>. Acesso em 25 de setembro de 2008.
2. ALVES, J.A.N.R. et al. **Envelhecimento normal**. Florianópolis, 2005. 51f. Monografia (Graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina.
3. AUGUSTO, A.B. **Curso didático de estética**. v. 1. São Paulo: Yendis, 2008.
4. AZULAY, M.M. et al. **Vitamina C**. In: Congresso Brasileiro de Dermatologia. Rio de Janeiro: UFRJ, 2003, p. 265-274.
5. BAGATIN, E. **Envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos**. Bol Derm, v. 5, n. 17, p. 1-4, 2008.
6. BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. **Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo**. Rev Quím Nova, v.29, n.1, p.113-123, 2006.
7. BATISTUZZO, J.A.O.; ITAYA, M; ETO, Y. **Formulário Médico Farmacêutico**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.
8. BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. **Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta**. Rev Nutr, v. 12, n.2, p. 123-130, 1999.
9. BRANDT, F; REYNOSO, P. **Eternamente jovem: como cuidar da sua pele**. (Trad. Ana Beatriz Rodrigues). Rio de Janeiro: Campus, 2003.
10. CRIM – Centro Regional de Informações de Medicamentos. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, n. 1, p. 1-5, 2003.
11. DECCACHE, D.S. **Formulação dermocosmética contendo DMAE glicolato e filtros solares: desenvolvimento de metodologia analítica, estudo de estabilidade e ensaio de biometria cutânea**. Rio de Janeiro, 2006. 152f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro
12. FARRIS, P. K. **Topical vitamin C: useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions**. Dermatol Surg, v.34, n.7, p. 7- 814, 2005.
13. FARINATTI, P.T.V. **Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico**. Rev Bras Méd Esporte, v.8, n.4, p.129-138, 2002.
14. FREITAS, E.V. et al. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
15. GILCHREST, B.A. **A review of skin ageing and its medical therapy**. British Journal of Dermatology, v.135, n.6, p.867-875, 1996.
16. GONÇALVES, A.P. **Envelhecimento cutâneo cronológico**. In: Congresso Brasileiro de Dermatologia. Rio de Janeiro: UFRJ, 1991, p. 4-6.
17. GUARATINI, T.; MEDEIROS, M.H.G.; COLEPICOLO, P. **Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia**. Rev Quím Nova, v.30, n.1, p.206-213, 2007.
18. GUIRRO, E.; GUIRRO, R. **Fisioterapia dermato-funcional**. 3. ed. São Paulo: Manole, 2004.
19. HIRATA, L. L.; SATO, M. E. O.; SANTOS, C. A. M. **Radicais livres e o envelhecimento cutâneo**. Acta Farmaceutica Bonaerense, v.23, n.3, p. 418-424, 2004.
20. LEHNINGER, A.L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica**. (Trad. Arnaldo Antônio Simões e Wilson Roberto Londi). 3. ed. São Pulo: Sarvier, 2002.
21. JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11. ed. v. 5. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
22. KEDE, M.P.V.; SABATOVICH, O. **Dermatologia estética**. São Paulo: Atheneu, 2004.
23. MOTTA, M.P.; FIGUEIREDO, P.A.; DUARTE, J.A. **Teorias biológicas do envelhecimento**. Rev Port Ciênc Desp, v.4, n.1, p.81-110, 2004.
24. NAKAYAMA, S.K.O **Envelhecimento Cutâneo: A importância da cosmetologia para retardar o avanço da idade**. Rev Up. Disponível em: <<http://www.revistaupatoddate.com.br/pdfs/EnvelhecimentoCutaneo.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2008.
25. NETTO, M.P. **Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada**. São Paulo: Atheneu, 2005.

26. OLIVEIRA, A.L. **Curso de estética**. v. 2. São Paulo: Yendis, 2008.
27. OLIVEIRA, C.; TEIXEIRA, R. A. P.; CONCHALO, W. L. **Corpo humano: Uma abordagem contextualizada da anatomia humana e comparada**. São Paulo, 2004. 310f. Projeto (Graduação) - Instituto de Biociência, Letras e Ciências Exatas.
28. ORIÁ, R. B. et al. **Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência**. In: Congresso Brasileiros de Dermatologia. Fortaleza: UFC, 2003, p. 459-463.
29. PEREIRA, D. A. et al. **Envelhecimento normal**. Seminários de integração sobre os aspectos morfofuncionais, de clínica médica e de saúde pública. Florianópolis: UFSC, 2004, p. 14-76.
30. RIEGER, M. **Envelhecimento Intrínseco**. *Cosmetics & Toiletries (ed. português)*, v. 8, n. 4, 1996.
31. RIBEIRO, C.J. **Cosmetologia aplicada a Dermoestética**. 1. ed. São Paulo: Pharmabook, 2006.
32. ROTTA, O. **Guia de dermatologia: clínica, cirúrgica e cosmética**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2008.
33. SOUZA, A. C. et al. **Massagem ayurvédica na revitalização cutânea facial com princípios de origem vegetal**. São Paulo, 2008. 95f. Monografia (Graduação) - Universidade Anhembi Morumbi.
34. SOUZA, V. M. **Ativos dermatológicos: guia de ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação para médicos e farmacêuticos**. v. 5. São Paulo: Pharmabook, 2005.
35. SCHNEIDER, C.D.; OLIVEIRA, A.R. **Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico**. *Rev Bras Med Esporte*, v.10, n.4, p.308-313, 2004.
36. STRUTZEL, E. et al. **Análise dos fatores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais**. *Rev Bras Nutr Clin*, v.22, n.2, p. 139-45, 2007.
37. VANNUCCHI, H. et al. **Papel dos nutrientes da ação lipídica e no sistema de defesa antioxidante**. *Rev Nutr Quím*, v.31, n.1, 1998.
38. VELASCO, M.V.R. et al. **Rejuvenescimento da pele por peeling químico: enfoque no peeling de fenol**. In: Congresso Brasileiro de Dermatologia. Rio de Janeiro: USP, 2004, p. 91-99.
39. VIEIRA, M. A. S. P.; ARAÚJO, V. S.; NAKAMURA, E. **Envelhecimento e fotoenvelhecimento**. Disponível em:
<http://www.uniandrade.edu.br/links/menu3/publicações/revista_enfermagem/artigo046.pdf>. Acesso em 13 de novembro de 2008.