

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XIV

Capítulo 30

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO TEORIAS E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

ELISA DE ALMEIDA¹
LUCAS PEREIRA BRAGA¹
ISABELLA ANDRADE SANTANA²

¹Discente – Medicina Centro Universitário Unifebe Brusque

²Discente – Faculdade de Medicina - Inapós

Palavras-chave: Envelhecimento Cutâneo; Radicais Livres; Inflamação

DOI

10.59290/978-65-6029-220-8.30

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Envelhecimento Cutâneo: Teorias e Evidências Científicas

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico multifatorial caracterizado por mudanças estruturais e funcionais na pele ao longo do tempo. Esse fenômeno é influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, que afetam a integridade da matriz extracelular, a renovação celular e a resposta imunológica da pele. O envelhecimento intrínseco, também conhecido como envelhecimento cronológico, é determinado geneticamente e ocorre de maneira natural e progressiva. Ele está associado à redução da atividade dos fibroblastos, menor produção de colágeno e elastina, além de um declínio na taxa de renovação celular. Como consequência, a pele se torna mais fina, seca e com menor capacidade de regeneração (FARAGE *et al.*, 2008).

Por outro lado, o envelhecimento extrínseco, ou fotoenvelhecimento, resulta da exposição a fatores ambientais, como radiação ultravioleta (UV), poluição, hábitos alimentares inadequados, tabagismo e estresse oxidativo. A radiação UV, em particular, induz a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), desencadeando processos inflamatórios e degradação do colágeno por meio da ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs), o que contribui para a formação de rugas profundas, manchas pigmentares e perda da elasticidade da pele (KRUTMANN *et al.*, 2017).

Além disso, o microbioma cutâneo e o estado hormonal também desempenham um papel fundamental no envelhecimento da pele. A redução dos níveis hormonais, como estrogênio e testosterona, pode impactar a hidratação, a espessura da epiderme e a produção de sebo, tornando a pele mais suscetível ao ressecamento e à sensibilidade.

Compreender os mecanismos biológicos e ambientais que influenciam o envelhecimento cutâneo é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento. Assim, esta revisão tem como objetivo explorar as principais teorias do envelhecimento cutâneo, com base em evidências científicas, destacando os fatores que contribuem para essas alterações e possíveis abordagens para minimizar seus efeitos.

Teorias do Envelhecimento Cutâneo

Teoria dos Radicais Livres

A teoria dos radicais livres, revisada e ampliada por Halliwell e Gutteridge em 1999, sugere que o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) resulta em danos progressivos às estruturas celulares, contribuindo para o envelhecimento da pele. Esse processo ocorre devido à produção excessiva de radicais livres e à capacidade reduzida do sistema antioxidante de neutralizá-los, levando ao estresse oxidativo. A radiação UV, por exemplo, aumenta significativamente a produção de EROs, desencadeando a peroxidação lipídica, a degradação das fibras de colágeno e elastina e a ativação de metaloproteinases da matriz (MMPs), que contribuem para a formação de rugas e a perda de firmeza da pele (SHANBHAG *et al.*, 2019). Além disso, os EROs induzem a ativação de fatores pró-inflamatórios, como o NF- κ B, que aumentam a expressão de citocinas inflamatórias e aceleram o processo de senescência celular. Estudos demonstram que a pele envelhecida apresenta menor capacidade antioxidante devido à redução da atividade de enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), o que agrava o estresse oxidativo e favorece o desenvolvimento de doenças cutâneas, como hiperpigmentação, dermatites e câncer de pele (PANDEL *et al.*, 2013).

Além da radiação UV, outros fatores externos, como poluição ambiental e tabagismo, também intensificam a formação de radicais livres e aceleram o envelhecimento cutâneo, reforçando a importância do uso de antioxidantes tópicos e sistêmicos na prevenção do dano oxidativo à pele (CHEN *et al.*, 2022; JOMOVA *et al.*, 2023).

Teoria da Glicação

A teoria da glicação postula que os produtos finais da glicação avançada (AGEs, do inglês *Advanced Glycation End Products*) desempenham um papel essencial no envelhecimento cutâneo. Esses compostos são acumulados principalmente em fibras de colágeno e elastina da derme, proporcionando ligações cruzadas que resultam em perda de elasticidade, rigidez e aprofundamento das rugas. Além disso, os AGEs podem se ligar aos receptores RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End Products*), desencadeando estresse oxidativo e processos imunológicos que aceleram a manipulação da matriz extracelular. A formação dos AGEs pode ocorrer de forma endógena, pelo metabolismo celular normal, ou exógeno, por meio da ingestão de alimentos submetidos a altas temperaturas, como frituras e grelhados, além da exposição ao tabagismo, poluição e radiação ultravioleta. Suas consequências incluem sofrimento da pele, perda de hidratação devido à alteração da matriz extracelular, pigmentação irregular e manipulação do colágeno, comprometendo a integridade cutânea. Para minimizar esses efeitos, diversas estratégias foram investigadas, incluindo o controle dietético, o uso de antioxidantes, a prevenção da interação AGE-RAGE e a estimulação da renovação celular por meio de técnicas como peelings químicos e outros tratamentos dermatológicos (IWAMURA *et al.* & SERBAN *et al.*, 2016; FRANCESCHI *et al.*, 2018; PERRONE *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2022).

Teoria da Inflamação

Pesquisas recentes demonstram que o envelhecimento cutâneo também está relacionado a processos inflamatórios de baixa intensidade e longa duração, conhecidos como *inflammaging* (FRANCESCHI *et al.*, 2018). Esse fenômeno é impulsionado pela ativação persistente do sistema imunológico, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , que promovem estresse oxidativo e danos estruturais à pele. A inflamação crônica contribui para a degradação do colágeno e o aumento da produção de metaloproteínases da matriz (MMPs), que degradam componentes essenciais da matriz extracelular, como colágeno tipo I e elastina, levando à perda de firmeza e elasticidade cutânea (SERBAN *et al.*, 2016; FRANCESCHI *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2022). Além disso, o *inflammaging* está associado ao acúmulo de células senescentes, que secretam fatores inflamatórios em um ciclo autoperpetuante conhecido como *senescence-associated secretory phenotype* (SASP), exacerbando ainda mais os sinais do envelhecimento cutâneo (OHTANI, 2022). Fatores externos, como radiação ultravioleta, poluição e tabagismo, também desempenham um papel crucial nesse processo, acelerando a inflamação e a degradação tecidual. Estratégias antioxidantes e anti-inflamatórias, incluindo o uso de polifenóis, flavonoides e ácidos graxos essenciais, têm sido investigadas como potenciais intervenções para modular a inflamação e retardar os efeitos do *inflammaging* na pele (FRANCESCHI *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2023).

Teoria Hormonal

A teoria hormonal do envelhecimento cutâneo destaca o papel essencial dos hormônios sexuais, como estrogênio e testosterona, na manutenção da integridade estrutural e funcional da

pele. A redução dos níveis hormonais, especialmente em mulheres no período pós-menopausa, tem sido associada à perda de colágeno, diminuição da espessura dérmica, ressecamento cutâneo e aumento da flacidez, acelerando o envelhecimento da pele (LEE *et al.*, 2021).

O estrogênio é um dos principais reguladores da homeostase cutânea, atuando sobre fibroblastos, queratinócitos e melanócitos. Sua queda significativa, como ocorre na menopausa, impacta diretamente na estrutura da pele. Estudos indicam que a deficiência estrogênica está relacionada a uma redução progressiva do colágeno dérmico, que pode chegar a até 30% nos primeiros cinco anos após a menopausa (OHTANI, 2022). Além disso, a diminuição dos níveis hormonais reduz a produção de ácido hialurônico e glicosaminoglicanos, moléculas responsáveis pela retenção hídrica na pele, levando ao ressecamento e perda de elasticidade (LI *et al.*, 2023).

Outro efeito significativo da diminuição hormonal é a redistribuição da gordura subcutânea, que contribui para a perda de volume facial e o aprofundamento dos sulcos cutâneos, agravando os sinais de envelhecimento (SERBAN *et al.*, 2016). Além disso, a queratinização torna-se menos eficiente, resultando em uma barreira epidérmica mais frágil, tornando a pele mais suscetível a lesões e infecções (IWA-MURA *et al.*, 2016).

Diante dessas alterações, a terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido considerada uma estratégia para minimizar os efeitos do envelhecimento cutâneo em mulheres na pós-menopausa. Evidências científicas indicam que a TRH pode aumentar a espessura da derme, estimular a síntese de colágeno e melhorar a hidratação cutânea (KRUTMANN *et al.*, 2017). Estudos demonstram que mulheres que fazem uso da terapia hormonal apresentam menor profundidade de rugas e maior firmeza da pele em

comparação às que não utilizam a terapia (ZHU *et al.*, 2011). Além disso, o estrogênio tem um efeito angiogênico, estimulando a vascularização da pele e melhorando sua oxigenação (SHANBHAG *et al.*, 2019).

Entretanto, o uso da TRH deve ser avaliado com cautela, considerando os riscos associados, como aumento da predisposição ao câncer de mama e eventos tromboembólicos (JOMOVA *et al.*, 2023). Assim, a busca por novas alternativas terapêuticas que mimetizem os efeitos hormonais sem os riscos da reposição tradicional é um campo promissor na dermatologia. Estudos recentes exploram o uso de fitoestrógenos e terapias tópicas com ação estrogênica seletiva como potenciais estratégias para retardar os efeitos do envelhecimento cutâneo sem os efeitos adversos da TRH sistêmica (OHTANI, 2022).

Portanto, a teoria hormonal do envelhecimento cutâneo é amplamente respaldada por evidências científicas que demonstram o impacto da redução dos hormônios sexuais na degradação da pele. O avanço na pesquisa dermatológica pode proporcionar novas abordagens terapêuticas, garantindo uma melhor qualidade de vida para indivíduos que buscam minimizar os efeitos do envelhecimento.

METODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o envelhecimento cutâneo, realizada no período de janeiro de 2025 a março de 2025. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Medline, Scielo e *ScienceDirect*, utilizando os descritores: "envelhecimento cutâneo", "radicais livres", "glicação", "inflamação crônica", "hormônios e pele", conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Apenas artigos publicados em inglês e português foram considerados, sem restrição temporal.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises, disponibilizados na íntegra, que tratassem dos mecanismos biológicos do envelhecimento cutâneo e suas principais abordagens terapêuticas. Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso, artigos sem acesso ao texto completo e aqueles que não abordavam diretamente a temática proposta.

A extração dos dados focou nas principais teorias do envelhecimento cutâneo, organizadas em quatro categorias: (i) Teoria dos Radicais Livres, (ii) Teoria da Glicação, (iii) Teoria da Inflamação e (iv) Teoria Hormonal. Cada categoria foi discutida à luz da literatura científica disponível, destacando achados relevantes e implicações clínicas para a dermatologia e a cosmetologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo dinâmico influenciado por mecanismos celulares e moleculares complexos. Com base nas referências analisadas, destacam-se três principais processos envolvidos: o estresse oxidativo, a glicação avançada e a inflamação crônica associada ao envelhecimento (*inflammaging*).

Estresse Oxidativo e Radicais Livres

O estresse oxidativo é um dos principais fatores no envelhecimento cutâneo. Ele ocorre devido ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), que danificam lipídios, proteínas e DNA celular, levando à disfunção celular e degradação da matriz extracelular (JOMOVA *et al.*, 2023; HALLIWELL E GUTTERIDGE, 1999). A exposição à radiação ultravioleta (UV) aumenta significativamente a produção de EROs, ativando metaloproteínas da matriz (MMPs), que degradam colágeno e elastina, promovendo rugas e flacidez cutânea

(KRUTMANN *et al.*, 2017; PANDEL *et al.*, 2013).

Antioxidantes endógenos, como superóxido dismutase (SOD) e catalase, desempenham um papel crucial na neutralização desses radicais livres. No entanto, com o envelhecimento, a capacidade antioxidante da pele diminui, tornando-a mais vulnerável ao dano oxidativo (FARAGE *et al.*, 2008). Estudos indicam que a suplementação com antioxidantes, como vitaminas C e E, polifenóis e flavonoides, pode reduzir os danos causados pelo estresse oxidativo e melhorar a aparência da pele (SHANBHAG *et al.*, 2019).

Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs)

A glicação é outro processo significativo no envelhecimento cutâneo, envolvendo a reação não enzimática de açúcares redutores com proteínas estruturais da pele, formando os produtos finais de glicação avançada (AGEs) (CHEN *et al.*, 2022). Esses compostos alteram a função do colágeno, tornando-o mais rígido e resistente à renovação, resultando em perda de elasticidade e aumento da fragilidade cutânea (PERRONE *et al.*, 2020).

Além disso, os AGEs interagem com o receptor RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End Products*), ativando vias pró-inflamatórias, como MAPK e NF- κ B, que contribuem para a inflamação crônica e degradação da matriz extracelular (SERBAN *et al.*, 2016; ZHU *et al.*, 2012). Estratégias para reduzir a glicação incluem dietas com menor índice glicêmico, uso de inibidores de AGEs, como aminoguanidina, e aplicação tópica de antioxidantes (IWAMURA *et al.*, 2016).

Inflammaging e Senescência Celular

A inflamação crônica de baixo grau, conhecida como *inflammaging*, é uma característica central do envelhecimento cutâneo.

Esse processo está relacionado à ativação persistente do sistema imune inato e ao acúmulo de células senescentes, que secretam mediadores inflamatórios e degradam a matriz extracelular (FRANCESCHI *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2021).

A senescência celular leva à liberação do fenótipo secretor associado a senescência (SASP), composto por citocinas inflamatórias, proteases e fatores de crescimento que exacerbam a degradação do colágeno e promovem a atrofia dérmica (OHTANI, 2022; LI *et al.*, 2023). Intervenções como senolíticos (compostos que eliminam células senescentes) e moduladores da resposta inflamatória estão sendo estudadas como potenciais terapias para retardar os efeitos do *inflammaging* na pele.

Intervenções e Estratégias Antienvelhecimento

Diante desses mecanismos, diferentes abordagens têm sido investigadas para retardar o envelhecimento cutâneo. O uso de protetores solares continua sendo a estratégia mais eficaz para prevenir o fotoenvelhecimento (SHANBHAG *et al.*, 2019). Além disso, compostos bioativos, como retinoides, peptídeos e fatores de crescimento, demonstram potencial na estimulação da renovação celular e síntese de colágeno.

A compreensão dos mecanismos do envelhecimento cutâneo permite o desenvolvimento de terapias mais eficazes, combinando estratégias antioxidantes, anti-inflamatórias e inibidoras da glicação. A adoção de hábitos saudáveis, como dieta equilibrada, proteção solar e controle do estresse oxidativo, também desem-

penha um papel essencial na preservação da saúde da pele a longo prazo.

CONCLUSÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial influenciado por mecanismos celulares e moleculares interligados. Este estudo evidenciou o papel central do estresse oxidativo, da glicação avançada e da inflamação crônica (*inflammaging*) na degradação da matriz extracelular e na perda da integridade estrutural da pele. A exposição a radicais livres e à radiação UV acelera esses danos, enquanto a glicação compromete a elasticidade e funcionalidade dérmica. Além disso, a inflamação persistente, intensificada pelo acúmulo de células senescentes, agrava a degradação tecidual e reduz a capacidade regenerativa da pele.

A adoção de estratégias preventivas e terapêuticas, como antioxidantes, fotoproteção e inibidores da glicação, mostra-se promissora para mitigar esses impactos e preservar a saúde cutânea a longo prazo. Entretanto, ainda existem lacunas na compreensão das interações entre esses fatores e suas implicações clínicas.

Estudos futuros devem explorar abordagens inovadoras, como terapias senolíticas, moduladores da resposta inflamatória e novas formulações antioxidantes, a fim de aprimorar as estratégias antienvelhecimento. A integração de tratamentos tópicos e sistêmicos pode representar um avanço na dermatologia regenerativa, proporcionando intervenções mais eficazes para manter a funcionalidade e a vitalidade da pele ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHEN, C.Y.; ZHANG, JQ. *et al.* Advanced Glycation End Products in the Skin: Molecular Mechanisms, Methods of Measurement, and Inhibitory Pathways. *Frontiers in Medicine* (Lausanne), v. 9, p. 837222, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.837222.
- FARAGE, M.A.; MILLER, KW. *et al.* Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 30, p. 87-95, 2008. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x.
- FRANCESCHI, C.; GARAGNANI, P. *et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, p. 576-590, 2018. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, JMC. *et al.* Free Radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- IWAMURA, M.; YAMAMOTO, Y. *et al.* Epidermal expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to inflammation and apoptosis in human skin. *Experimental Dermatology*, v. 25, p. 235-237, 2016. DOI: 10.1111/exd.12899.
- JOMOVA, K.; RAPTOVA, R. *et al.* Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, v. 97, p. 2499-2574, 2023. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9.
- KRUTMANN, J.; BOULOC, A.; SORE, G.; BERNARD, BA.; PASSERON, T. The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*, v. 85, p. 152-161, 2017. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015.
- LEE, YI.; CHOI, S. *et al.* Cellular Senescence and Inflammaging in the Skin Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 3849, 2021. DOI: 10.3390/ijms22083849.
- LI, X.; LI, C.; ZHANG, W. *et al.* Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, p. 239, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01502-8.
- OHTANI, N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis? *Inflammation and Regeneration*, v. 42, p. 11, 2022. DOI: 10.1186/s41232-022-00197-8.
- PANDEL, R.; POLJŠAK, B. *et al.* Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatology*, v. 2013, p. 930164, 2013. DOI: 10.1155/2013/930164.
- PERRONE, A.; GIOVINO, A. *et al.* Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2020, p. 3818196, 2020. DOI: 10.1155/2020/3818196.
- SERBAN, AI.; STANCA, L. *et al.* RAGE and TGF- β 1 Cross-Talk Regulate Extracellular Matrix Turnover and Cytokine Synthesis in AGEs Exposed Fibroblast Cells. *PLOS One*, v. 11, p. e0152376, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0152376.
- SHANBHAG, S.; NAYAK, A. *et al.* Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Advances in Pharmaceutical Bulletin*, v. 9, p. 348-359, 2019. DOI: 10.15171/apb.2019.042.
- ZHU, P.; REN, M. *et al.* Involvement of RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in AGEs-induced MMP-9 activation in HaCaT keratinocytes. *Experimental Dermatology*, v. 21, p. 123-129, 2012. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01408.x.