

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XIV

Capítulo 11

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: PREVENÇÃO E INTERVENÇÃO PARA A PELE SAUDÁVEL

LORRANY CAROLINE SILVA DAYRELL¹
MARIA EDUARDA GEO LEITE SOARES VIANNA¹
MARIA CLARA GOMIDES NUNES¹

¹Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Palavras-chave: Envelhecimento Cutâneo; Glicação; Fatores Exógenos

DOI

10.59290/978-65-6029-220-8.11

 EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele é um processo multifatorial, refletindo os efeitos da soma de fatores genéticos, endógenos e ambientais. As fontes exógenas incluem exposição à luz ultravioleta (UV) e toxinas ambientais, por exemplo, enquanto as endógenas, derivadas do metabolismo celular também podem contribuir para o envelhecimento cutâneo. Isso inclui processos como a glicação, atuação pela qual a glicose e outros açúcares redutores reagem com proteínas para formar uma série de estruturas biomoleculares heterogêneas conhecidas como produtos finais de glicação avançada (AGEs) ao longo do tempo, que provoca significativamente mudanças indesejadas no maior órgão do corpo humano. Os AGEs são tóxicos para as células humanas e estão implicados na aceleração de processos inflamatórios e oxidativos, com seu acúmulo na pele sendo associado ao aumento do embotamento e amarelamento da pele, linhas finas, rugas e flacidez da pele. Além disso, dentre outros fatores que corroboram para o envelhecimento cutâneo, tem-se o estresse oxidativo que ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do organismo de neutralizá-los com antioxidantes. Esses radicais são moléculas instáveis e altamente reativas, resultando em danos oxidativos a estruturas celulares, como lipídios, proteínas e DNA e sua produção excessiva têm impactos significativos na saúde celular, incluindo na pele. Nesse sentido, pode-se levar à perda de firmeza e elasticidade, formando rugas, flacidez e uma textura irregular e também promove inflamação crônica, acelerando a degradação celular e reduzindo a regeneração da pele. Portanto, danifica a barreira cutânea protetora, resultando em uma pele mais seca e propensa a irritações. Já a radiação ultravioleta (UV) é um dos principais fatores extrínsecos,

conhecido como fotoenvelhecimento. Dividida em raios UVA e UVB, a radiação UV promove danos cumulativos às células, proteínas estruturais e à matriz extracelular da pele. Os raios UVA penetram nas camadas mais profundas, como a derme, estimulando a produção de espécies reativas de oxigênio, degradação de colágeno e elastina, resultando em flacidez e formação de rugas. Os raios UVB, predominantemente absorvidos na epiderme, causam lesões diretas ao DNA celular, desencadeando mutações, hiperpigmentações e aumentando o risco de neoplasias cutâneas. Adicionalmente, a exposição crônica à radiação UV ativa processos inflamatórios subclínicos, conhecidos como *inflammaging*, que comprometem a renovação celular e intensificam a disfunção da barreira cutânea. Sendo assim, no capítulo abordaremos mais detalhadamente o papel dos fatores ambientais, estresse oxidativo, inflamação crônica e a glicação com as suas consequências biológicas e estratégias disponíveis para mitigar sua formação.

METODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de um mês por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed. Foram utilizados os descritores: *Skin Aging and glication* no ano de 2024. Desta busca foram encontrados 23 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclu-

são. Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Além disso, revisão narrativa realizada no período de 1º de novembro de 2024 a 15 de dezembro de 2024, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e SCIELO. Foram utilizados os descritores: “estresse oxidativo”, “radicais livres” e “envelhecimento cutâneo”. Desta busca foram encontrados 85 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2010 a 2024; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão e meta-análise; e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; disponibilizados apenas na forma de resumo; que não abordavam diretamente a proposta estudada; e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 25 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: produção de radicais livres no metabolismo celular, outras fontes de espécies reativas de oxigênio, insuficiência do sistema antioxidante, o ciclo do estresse oxidativo, e o papel dos radicais livres no envelhecimento cutâneo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

À medida que o tempo passa e nossos corpos mudam, alterações na textura e na cor da nossa pele servem como um lembrete constante do envelhecimento. O envelhecimento da pele é um processo multifatorial, refletindo os efeitos da soma de fatores genéticos, endógenos e ambientais. Fontes exógenas incluem exposição à luz ultravioleta (UV) e toxinas ambientais, como produtos de tabaco e metais pesados,

enquanto fontes endógenas derivadas do metabolismo celular normal também podem contribuir para o envelhecimento. Isso inclui processos como a glicação, que promove significativamente mudanças indesejadas na pele humana. A glicação da pele é o processo biológico pelo qual a glicose e outros açúcares redutores reagem e modificam entidades biomoleculares, como lipídios, ácidos nucleicos e proteínas, para formar muitas moléculas heterogêneas complexas potencialmente tóxicas para células e tecidos. Esses produtos de reatividade não enzimática do açúcar com outras moléculas biológicas são conhecidos coletivamente como produtos finais de glicação avançada (AGEs).

Até o momento, mais de 20 espécies de AGEs foram identificadas na pele humana e são classificadas principalmente com base nas diferenças em suas propriedades bioquímicas. O principal mecanismo pelo qual esses AGEs são criados de forma endógena é conhecido como reação de Maillard. Essa reação não enzimática foi descoberta inicialmente na década de 1900 e demonstrou dar origem a produtos de coloração amarelada a marrom que se desenvolvem após o aquecimento de uma mistura de aminoácidos com açúcares redutores. Outros mecanismos que podem formar AGEs e seus intermediários associados incluem autoxidação de açúcar, peroxidação lipídica e a via do poliol. Junto com a formação de AGEs, essas vias podem produzir compostos reativos adicionais que podem interromper a fisiologia celular normal.

Fontes exógenas ligadas à produção e acumulação de AGEs incluem comer carboidratos refinados e simples, bem como alimentos que são cozidos em altas temperaturas (por exemplo, grelhar, fritar e assar) que têm uma consistência marrom/crocante (por exemplo, biscoitos, frango), que adquire sua cor e textura características da reação de Maillard. O consumo

excessivo de álcool, fumar e viver um estilo de vida sedentário também podem contribuir para a produção de AGEs. Outros fatores externos que podem aumentar o conteúdo de AGEs na pele incluem exposição à poluição, metabólitos na fumaça do tabaco e luz UV. Os indivíduos também devem estar cientes de que os produtos autobronzeadores contêm Devido à sua capacidade de alterar negativamente a biologia da pele, o acúmulo de AGEs está ligado a vários efeitos adversos nos compartimentos extracelular e intracelular. Um efeito particularmente problemático dos AGEs é sua capacidade de diminuir a função da proteína alterando sua estrutura por meio de mecanismos de reticulação. Isso afeta vários fatores proteicos que compõem a estrutura arquitetônica da matriz extracelular (ECM). Por exemplo, proteínas da ECM, como colágeno e elastina, podem ser capturadas e reticuladas por vários AGEs, resultando na perda de sua conformação nativa (ou seja, estrutura normal). Isso compromete a integridade e as propriedades biomecânicas da pele, causando, em última análise, redução da elasticidade da pele e aumento da rigidez. Esses processos são ainda mais exacerbados pelo fato de que, à medida que os humanos envelhecem, os fibroblastos da pele apresentam uma capacidade reduzida de secretar fibras de elastina e colágeno, diminuindo ainda mais a qualidade da ECM na derme. Além do aprofundamento e alongamento das rugas da pele, esses eventos moleculares contribuem para diversas manifestações do envelhecimento da pele, como amarelecimento, alterações de pigmentação (escurecimento) e autofluorescência.

Os clínicos devem enfatizar aos seus pacientes que a estratégia mais direta para mitigar o acúmulo de AGEs é restringir a ingestão de fontes exógenas de açúcar e alimentos tratados térmicamente (por exemplo, alimentos fritos e assados). Isso está alinhado com a observação de

que pacientes com diabetes e insuficiência renal que recebem uma dieta baixa em AGEs têm níveis circulantes reduzidos de AGEs e biomarcadores inflamatórios. Portanto, é recomendado que os pacientes sejam educados sobre como modificar seu estilo de vida por meio de exercícios regulares e mudanças na dieta para consumir alimentos mais saudáveis. O consumo de frutas e vegetais pode ser benéfico, pois eles contêm antioxidantes, como fitoquímicos, ácidos fenólicos e polifenóis, que podem lidar com o estresse dos radicais livres relacionado aos AGEs.

O envelhecimento da pele é um fenômeno complexo, influenciado tanto pelo processo natural do envelhecimento quanto por fatores extrínsecos, sendo a radiação ultravioleta (UV) um dos agentes mais significativos no envelhecimento cutâneo. A exposição à radiação UV, principalmente pela luz solar, está diretamente relacionada ao fotoenvelhecimento, que resulta em mudanças estruturais na pele, muitas das quais se sobrepõem ao envelhecimento cronológico, mas de forma acelerada e mais intensa. Essas alterações vão desde danos nas fibras de colágeno e elastina até modificações nas células da pele e no DNA, com consequências que afetam tanto a estética quanto a saúde da pele.

A radiação UV pode ser dividida em dois tipos principais: UVA e UVB. Ambos os tipos possuem efeitos distintos na pele, devido às suas diferentes profundidades de penetração e mecanismos de ação. A radiação UVA, de longa onda, penetra mais profundamente na pele, alcançando a derme, onde pode induzir estresse oxidativo, danificar a matriz extracelular (ECM) e alterar a função dos fibroblastos. A radiação UVB, por sua vez, penetra principalmente na epiderme, onde é responsável por induzir danos diretos ao DNA, além de causar morte celular nos queratinócitos e estimular a produção de dímeros de pirimidina

no DNA. Esses danos ao DNA, tanto induzidos pela UVA quanto pela UVB, são um dos principais responsáveis pelo envelhecimento prematuro da pele e pelo aumento do risco de desenvolvimento de câncer cutâneo.

O fotoenvelhecimento é um dos principais resultados da exposição prolongada e repetida à radiação UV. Entre as alterações estruturais mais evidentes estão a degradação do colágeno e da elastina, que são essenciais para a manutenção da firmeza e elasticidade da pele. As metaloproteinases de matriz (MMPs), como MMP-1, MMP-3 e MMP-9, são ativadas pela radiação UV e desempenham um papel crucial na degradação das proteínas da ECM, como o colágeno, elastina e proteoglicanos. A radiação UV acelera a ação dessas enzimas, resultando em uma degradação mais rápida das fibras de colágeno e elastina, o que contribui para a formação de rugas, flacidez e perda de elasticidade da pele.

Além dos danos às proteínas estruturais da pele, a radiação UV também provoca a formação de elastina fragmentada, característica da elastose solar. Esse processo é exacerbado pela exposição contínua aos raios UV, que alteram a síntese e a qualidade da elastina, tornando a pele mais propensa ao envelhecimento precoce e à perda de sua capacidade de regeneração. A elastose solar, que se caracteriza pelo acúmulo de fibras elásticas danificadas e alteradas, é uma das manifestações clínicas mais evidentes do fotoenvelhecimento, levando à formação de rugas e ao espessamento da pele.

O dano ao DNA causado pela radiação UV é um dos aspectos mais críticos da exposição solar. A radiação UVB, especificamente, induz a formação de dímeros de ciclobutano (CPDs) no DNA, enquanto a UVA provoca o acúmulo de 8-hidroxi-2-desoxiguanina (8-OHdG), um marcador comum de danos oxidativos ao DNA.

Esses danos diretos ao material genético prejudicam a função celular e aumentam o risco de mutações, que podem levar à formação de células senescentes ou até a transformação maligna, resultando no desenvolvimento de cânceres cutâneos, como o melanoma. O acúmulo dessas mutações ao longo do tempo compromete a capacidade da pele de se reparar e se regenerar, acelerando o processo de envelhecimento.

Além do dano direto ao DNA, a exposição à radiação UV também induz estresse oxidativo, um dos principais mecanismos pelo qual a radiação UV afeta a pele. As espécies reativas de oxigênio (ROS), como o oxigênio singlete e o peróxido de hidrogênio, são geradas pela interação da radiação UV com as células da pele. Essas ROS danificam não apenas o DNA, mas também as proteínas e os lipídios das membranas celulares, resultando em alterações na função celular e na degradação de componentes essenciais da ECM. O estresse oxidativo também ativa vias de sinalização inflamatórias, como a via NF-κB, que leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a inflamação e acelerando o envelhecimento cutâneo.

A inflamação induzida pela radiação UV desempenha um papel central no fotoenvelhecimento, uma vez que acelera o processo de degeneração da pele. A exposição à UV ativa o inflamasoma NLRP3 nos queratinócitos, o que intensifica a resposta inflamatória local e contribui para a liberação de mediadores inflamatórios, como as quimiocinas CCL3 e CXCL1. Além disso, a radiação UV ativa as células T reguladoras (Tregs), as células dendríticas reguladoras (DCregs) e as células mieloides supressoras (MDSCs), que promovem a imunossupressão local e sistêmica. Esse ambiente imunossupressor enfraquece a vigilância imunológica da pele e favorece o desenvolvimento de neoplasias cutâneas.

Outro fator importante no fotoenvelhecimento é a diminuição da capacidade de reparo do DNA nas células expostas à radiação UV. Com o tempo, a capacidade das células de reparar os danos ao DNA, diminui, resultando no acúmulo de mutações genéticas e na formação de células senescentes. Essas células senescentes, que estão no processo de degeneração celular, liberam substâncias inflamatórias, como citocinas e metaloproteinases, que perpetuam o processo de inflamação crônica e aceleram o envelhecimento da pele.

Em resposta ao estresse causado pela radiação UV, as células da pele ativam mecanismos de defesa, como a autofagia. Este processo de “limpeza” celular visa remover proteínas e organelas danificadas. No entanto, a autofagia induzida pela radiação UV não é completamente eficaz na reparação dos danos causados, e os processos de degradação celular podem ser superados, resultando em apoptose e senescência celular. A falha na manutenção da homeostase celular contribui para a degeneração dos tecidos cutâneos e a progressão do fotoenvelhecimento.

Além de suas implicações no envelhecimento da pele, a radiação UV tem efeitos mais amplos no sistema imunológico. A exposição repetida e prolongada à radiação UV compromete a imunidade cutânea e pode levar a uma supressão imunológica sistêmica. As células *Treg*, que são ativadas pela radiação UV, desempenham um papel importante nesse processo, contribuindo para o desenvolvimento de um ambiente imunossupressor que facilita a evasão do sistema imune por células tumorais e aumenta o risco de câncer de pele.

O impacto acumulativo da radiação UV na pele é evidente na formação de rugas, manchas solares, flacidez e outros sinais de envelhecimento precoce. Além disso, os danos às estruturas da ECM e ao DNA aumentam a vulnera-

bilidade da pele a infecções e a doenças cutâneas, como o câncer de pele. Embora o fotoenvelhecimento seja um processo inevitável, existem estratégias preventivas que podem minimizar os danos causados pela radiação UV. O uso de protetores solares, roupas adequadas, filtros UV e a redução da exposição solar direta são medidas eficazes para proteger a pele contra os efeitos adversos da radiação UV e preservar a saúde cutânea a longo prazo.

A compreensão dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos no fotoenvelhecimento é fundamental para o desenvolvimento de terapias que possam retardar ou reverter as alterações causadas pela radiação UV. Pesquisas focadas em antioxidantes, inibidores de MMPs e terapias de reparo do DNA estão sendo exploradas como estratégias para mitigar os efeitos do fotoenvelhecimento e promover a regeneração da pele danificada. No entanto, a prevenção continua sendo a abordagem mais eficaz para combater os danos causados pela radiação UV e proteger a pele contra o envelhecimento precoce e o risco. O estresse oxidativo é um fenômeno central em inúmeros processos biológicos e patológicos, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade do organismo de neutralizá-las por meio de antioxidantes. As reações que levam a esse desequilíbrio envolvem principalmente processos químicos de oxidação e redução no metabolismo celular.

Produção de Radicais Livres no Metabolismo Celular

Os radicais livres, como o superóxido ($O_2\cdot^-$) e o radical hidroxila ($OH\cdot$), são moléculas altamente reativas devido à presença de elétrons desemparelhados. Esses compostos são inevitáveis subprodutos do metabolismo celular, particularmente no contexto da respiração mitocondrial.

Formação do Superóxido

A cadeia de transporte de elétrons, localizada na membrana interna das mitocôndrias, é a principal fonte de produção de espécies reativas de oxigênio. Durante a transferência de elétrons pelos complexos da cadeia, uma pequena quantidade de oxigênio molecular (O_2) pode capturar um elétron incompleto, gerando o radical superóxido:

Conversão em Peróxido de Hidrogênio

O superóxido pode ser neutralizado pela ação da enzima superóxido dismutase (SOD), que catalisa sua conversão em peróxido de hidrogênio (H_2O_2). A reação ocorre da seguinte forma:



Formação do Radical Hidroxila: Na presença de metais de transição, como o ferro (Fe^{2+}) ou o cobre (Cu^{+}), o peróxido de hidrogênio pode ser convertido no radical hidroxila ($OH\cdot$) por meio da reação de Fenton ou da reação de Haber-Weiss. Essas reações são descritas a seguir:



OBS.: O radical hidroxila é uma das espécies reativas mais perigosas, pois sua alta reatividade permite que ele ataque imediatamente moléculas próximas, como lipídios, proteínas e DNA, causando danos irreparáveis.

Outras Fontes de Espécies Reativas de Oxigênio

Além da mitocôndria, diversas reações metabólicas e processos fisiológicos contribuem para a geração de espécies reativas de oxigênio:

Produção por NADPH Oxidase

Durante respostas imunológicas, enzimas como a NADPH oxidase (NOX) desempenham um papel importante na produção de superó-

xido. Esse mecanismo é essencial para o combate a patógenos, mas também pode contribuir para o estresse oxidativo se não for controlado



Produção de Peroxinitrito

Outro importante contribuinte é o óxido nítrico ($NO\cdot$), produzido pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). O $NO\cdot$ pode reagir com o superóxido para formar peroxinitrito ($ONOO^-$), uma espécie reativa de nitrogênio altamente prejudicial, uma vez que é instável e pode induzir danos significativos em estruturas celulares, incluindo membranas e DNA



Insuficiência do Sistema Antioxidante

O sistema antioxidant do organismo é responsável por neutralizar as EROs e impedir que elas causem danos às células. No entanto, quando há uma produção excessiva de radicais livres ou uma redução na eficácia desses mecanismos de defesa, o equilíbrio é rompido, levando ao estresse oxidativo.

Enzimas Antioxidantes

As enzimas antioxidantes desempenham um papel crucial na neutralização das EROs:

- *Superóxido dismutase (SOD)*: Converte superóxido em peróxido de hidrogênio, como descrito anteriormente.
- *Catalase*: Decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio



- *Glutationa peroxidase (GPx)*: Reduz o H_2O_2 em água, utilizando a glutationa como co-fator



Antioxidantes Não Enzimáticos

Além das enzimas, o organismo conta com moléculas antioxidantes como a vitamina C, vi-

tamina E e a glutatona. Elas agem doando elétrons para neutralizar os radicais livres, como o radical hidroxila. Quando essas defesas antioxidantes se tornam insuficientes, seja por uma redução nos níveis de nutrientes ou pela produção excessiva de EROs, ocorre o acúmulo de danos oxidativos nas células.

O Ciclo do Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é o resultado final de um ciclo bioquímico no qual a produção descontrolada de espécies reativas de oxigênio, combinada com a insuficiência do sistema antioxidante, leva ao dano molecular. Esse dano pode incluir:

- *Peroxidação lipídica*: Os radicais atacam ácidos graxos insaturados nas membranas celulares, comprometendo sua integridade.
- *Oxidação de proteínas*: Alterações em resíduos de aminoácidos podem inativar proteínas ou alterar sua estrutura.
- *Danos ao DNA*: Quebras de cadeia ou modificações nucleotídicas podem levar a mutações genéticas.

Esses processos contribuem para o envelhecimento celular e estão envolvidos no desenvolvimento de inúmeras doenças crônicas, incluindo câncer, doenças cardíacas, diabetes e neurodegeneração.

O Papel dos Radicais Livres no Envelhecimento Cutâneo

A pele, como o maior órgão do corpo humano, está constantemente exposta a fatores ambientais e metabólicos que influenciam seu processo de envelhecimento. Entre os principais responsáveis pelo envelhecimento cutâneo estão os radicais livres, moléculas altamente reativas que, em excesso, desencadeiam danos cumulativos às células da pele. Eles podem atuar na degradação da pele, acelerando o surgimento de sinais de envelhecimento, como rugas, flacidez e alterações pigmentares.

O Envelhecimento Cutâneo e os Radicais Livres

O envelhecimento cutâneo pode ser dividido em dois processos principais:

- *Envelhecimento intrínseco*: Também chamado de “envelhecimento cronológico”, é um processo natural determinado geneticamente e influenciado pela redução progressiva da regeneração celular e da função metabólica da pele.
- *Envelhecimento extrínseco*: Está relacionado a fatores externos, como exposição à radiação ultravioleta (UV), poluição, tabagismo e dieta inadequada, os quais promovem a geração de radicais livres.

Os radicais livres, também conhecidos como espécies reativas de oxigênio (EROs), desempenham um papel crucial no envelhecimento extrínseco. Essas moléculas são geradas como subprodutos naturais do metabolismo celular, mas sua produção é amplificada por fatores externos, como a radiação solar. Quando em excesso, as EROs provocam danos oxidativos às estruturas celulares da pele, comprometendo sua função e aparência.

Formação de Radicais Livres na Pele

A principal fonte de radicais livres na pele é a radiação ultravioleta (UV). Quando a luz UV penetra nas camadas da pele, ela interage com moléculas como o oxigênio (O_2), gerando espécies reativas de oxigênio, como:

- *Radical superóxido ($O_2\cdot^-$)*: Formado pela redução parcial do oxigênio molecular.
- *Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)*: Um intermediário mais estável que pode gerar o radical hidroxila.
- *Radical hidroxila ($OH\cdot$)*: Uma das espécies mais reativas e destrutivas.

Essas moléculas também podem ser geradas em processos inflamatórios, exposição à poluição e como resultado do metabolismo normal.

mal das células cutâneas. Além disso, a radiação UV pode estimular a liberação de íons metálicos (como ferro ou cobre) em células da pele, desencadeando a reação de Fenton, que amplifica a produção de radicais hidroxila altamente reativos.

Mecanismos de Ação no Envelhecimento Cutâneo

Os radicais livres provocam dano oxidativo em três componentes-chave da pele: lipídios, proteínas e DNA. Esse dano acelera os processos de envelhecimento cutâneo, levando às características visíveis como rugas, flacidez e perda de luminosidade.

- *Peroxidação Lipídica:* Os lipídios são componentes essenciais das membranas celulares e da barreira cutânea. Quando os radicais livres reagem com ácidos graxos insaturados presentes nas membranas, ocorre a peroxidação lipídica, um processo que altera a fluidez e integridade das células da pele. O resultado é:

- Dano estrutural: Redução da capacidade de retenção de água pela pele, levando à desidratação e perda de elasticidade.

- Inflamação crônica: A peroxidação lipídica gera subprodutos tóxicos que ativam respostas inflamatórias, acelerando o envelhecimento.

Oxidação de Proteínas

As proteínas estruturais da pele, como o colágeno e a elastina, são particularmente vulneráveis ao ataque dos radicais livres. Esses danos incluem:

- Fragmentação do colágeno: O colágeno oxidado perde sua organização estrutural, resultando na formação de rugas e flacidez.

- Rigidez da elastina: A oxidação da elastina reduz sua elasticidade, tornando a pele menos capaz de retornar à sua forma original após estiramento.

- Inibição de enzimas reparadoras: As enzimas que reparam o colágeno danificado também podem ser desativadas pelo estresse oxidativo, agravando o processo.

Danos ao DNA

Os radicais livres podem atingir o núcleo das células da pele, atacando o DNA e provocando mutações genéticas. Esses danos incluem:

- Alterações na replicação celular: As células danificadas perdem sua capacidade de se dividir adequadamente, reduzindo a renovação da pele.

- Mutagênese: O estresse oxidativo é um fator predisponente ao desenvolvimento de câncer de pele.

- Senescência celular: Células com DNA oxidado entram em um estado de senescência, no qual param de se dividir e começam a secretar moléculas inflamatórias que agravam o envelhecimento.

Senescência: processo natural caracterizado pela perda progressiva da capacidade funcional de células, tecidos e organismos ao longo do tempo, como parte do envelhecimento biológico. No nível celular, a senescência é definida como um estado em que as células param de se dividir de forma irreversível, mas continuam metabolicamente ativas, podendo secretar moléculas que afetam o microambiente ao seu redor.

Fatores Agravantes e o Papel da Exposição Ambiental

Além da radiação UV, outros fatores ambientais agravam o impacto dos radicais livres na pele:

- Poluição atmosférica: Compostos como partículas finas (PM2.5) e metais pesados aumentam a geração de radicais livres na superfície da pele.

- Tabagismo: O fumo introduz diretamente radicais livres e reduz os antioxidantes naturais da pele, como a vitamina C.
- Dieta desequilibrada: A falta de antioxidantes na dieta (como vitamina E, vitamina C e selênio) reduz a capacidade da pele de neutralizar os radicais livres.

Estratégias Antioxidantes para Prevenir o Envelhecimento Cutâneo

O organismo possui sistemas antioxidantes naturais para neutralizar os radicais livres e proteger a pele do envelhecimento. Entretanto, o desequilíbrio causado por fatores externos requer reforço adicional. Algumas estratégias incluem:

Enzimas Antioxidantes

Enzimas como a superóxido dismutase (SOD), catalase e glutationa peroxidase desempenham papéis cruciais na conversão de radicais livres em moléculas menos nocivas. Por exemplo:

- A SOD converte o radical superóxido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que é posteriormente neutralizado pela catalase.

Antioxidantes Tópicos e Sistêmicos

A suplementação de antioxidantes, tanto por via tópica quanto sistêmica, ajuda a combater os radicais livres. Substâncias como:

- Vitamina C: Neutraliza espécies reativas e estimula a síntese de colágeno.
- Vitamina E: Protege os lipídios das membranas celulares contra a peroxidação.
- Polifenóis: Compostos naturais presentes em plantas que ajudam a reduzir a inflamação e o estresse oxidativo.

Proteção Solar

O uso de protetores solares é indispensável para reduzir a exposição aos raios UV, a principal fonte de radicais livres na pele. Fórmulas modernas frequentemente incluem antioxidantes para proteger a pele de forma mais abrangente.

CONCLUSÃO

O envelhecimento cutâneo causado pelo excesso de radicais livres é um processo complexo que envolve danos cumulativos a componentes essenciais da pele, como lipídios, proteínas e DNA. Apesar de ser inevitável, o impacto dos radicais livres pode ser significativamente mitigado por estratégias preventivas, incluindo o uso de antioxidantes, proteção solar e adoção de um estilo de vida saudável. Compreender esses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de intervenções eficazes e para a manutenção de uma pele jovem e saudável por mais tempo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHMIELEWSKI R, LESIAK A. Mitigating Glycation and Oxidative Stress in Aesthetic Medicine: Hyaluronic Acid and Trehalose Synergy for Anti-AGEs Action in Skin Aging Treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* v. 28; p. 2701-2712. 2024.

CERQUEIRA DANTAS, VAN. Enzimas Antioxidantes Podem Ajudar no Combate ao Envelhecimento da Pele. *Jornal da USP*, 15 ago. 2023. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/enzimas-antioxidantes-podem-ajudar-no-combate-ao-envelhecimento-da-pele/>. Acesso em: 20 dez. 2024.

COSTA, NA.; CANDEIAS, NMFG.; SANTOS, REB. Estresse Oxidativo: Conceito, Implicações e Fatores Modulatórios. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 18, n. 1, p. 97-105, jan./fev. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx>. Acesso em: 20 dez. 2024.

FISIOSALE. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. Fisiosale, 2008. Disponível em: <https://fisiosale.co-m.br/assets/2ciclos-da-pele-0309.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2024.

SALLVE. O que são Radicais Livres e Como Antioxidantes Ajudam a Combatê-los. Sallve, 2022. Disponível em: <https://www.sallve.com.br/blogs/sallve/radicais-livres-pele>. Acesso em: 20 dez. 2024.

SANTOS, MS.; LOPES, GKB.; SILVA, JP. Radicais Livres: Conceitos, Doenças Relacionadas, Sistema de Defesa e Estresse Oxidativo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 92-98, jan./fev. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/FBtqwzvhJhcCgRbYZtp4yTQ/?lang=pt>. Acesso em: 20 dez. 2024.

VICHY. O que são Radicais Livres e que Efeitos têm na pele? Vichy, 2023. Disponível em: <https://www.vichy.pt/conselhos-de-especialista/outras-preocupacoes/o-que-sao-os-radicais-livres>. Acesso em: 20 dez. 2024.