



Morfofisiologia da pele e o processo de envelhecimento cutâneo

Skin morphophysiology and the skin aging process

Morfofisiología de la piel y proceso de envejecimiento de la piel

Natan Cordeiro da Silva¹, Bruno José da Silva Bezerra¹, Estefani Pontes Simão², Fernanda das Chagas Angelo Mendes Tenório¹, Adelmo Cavalcanti Aragão Neto³, Noemia Pereira da Silva Santos¹, Maria Tereza dos Santos Correia², Fernanda Miguel de Andrade¹.

RESUMO

Objetivo: Este trabalho objetivou descrever a morfofisiologia da pele e o processo do envelhecimento cutâneo. **Revisão bibliográfica:** A pele é o maior órgão do corpo humano e além de proteção, desempenha diversas funções fisiológicas. Com o passar dos anos, tende a entrar no processo de envelhecimento natural, porém, alguns agentes externos ao corpo podem acelerar esse envelhecimento e provocar um aparecimento antecipado das rugas e flacidez, característicos do envelhecimento. Os sinais e características do envelhecimento da pele se dão principalmente pela degradação das fibras de colágeno, onde sua ausência provoca uma perda de preenchimento da matriz extracelular e a perda das fibras elásticas, fazendo com que o tecido perda elasticidade. **Considerações finais:** Entre os fatores indutores extrínsecos ao corpo, estão a exposição aos raios solares, tabaco, poluição e má alimentação, esses fatores, levam a formação de espécies reativas de oxigênio e essas espécies ativam cascatas de reações que degradam fibras de colágeno e fibras elásticas induzindo assim o envelhecimento precoce da pele.

Palavras-chave: Pele, Envelhecimento, Matriz extracelular, Colágeno, Elastina.

ABSTRACT

Objective: This work aimed to describe the morphophysiology of the skin and the process of skin aging. **Literature review:** The skin is the largest organ in the human body and, in addition to protection, it performs several physiological functions. Over the years, it tends to enter the natural aging process, however, some agents external to the body can accelerate this aging and cause an early appearance of wrinkles and sagging, characteristic of aging. The signs and characteristics of skin aging are mainly due to the degradation of collagen fibers, where their absence causes a loss of filling in the extracellular matrix and the loss of elastic fibers, causing the tissue to lose elasticity. **Final considerations:** Among the inducing factors extrinsic to the body are exposure to sunlight, tobacco, pollution and poor diet, these factors lead to the formation of reactive oxygen species and these species activate cascades of reactions that degrade collagen fibers and elastic bands, thus inducing premature aging of the skin.

Keywords: Skin, Aging, Extracellular matrix, Collagen, Elastin.

¹Universidade Federal de Pernambuco – PE.

²Centro Universitário Unifavip, Wyden. Caruaru – PE.

³Faculdade Cespu Europa. Jaboatão dos Guararapes – PE.

RESUMEN

Objetivo: Este trabajo tuvo como objetivo describir la morfofisiología de la piel y el proceso de envejecimiento cutáneo. **Revisión de la literatura:** La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y, además de proteger, cumple varias funciones fisiológicas. Con el paso de los años tiende a entrar en el proceso natural de envejecimiento, sin embargo, algunos agentes externos al organismo pueden acelerar este envejecimiento y provocar la aparición temprana de arrugas y flacidez, características del envejecimiento. Los signos y características del envejecimiento de la piel se deben principalmente a la degradación de las fibras de colágeno, donde su ausencia provoca una pérdida de relleno en la matriz extracelular y la pérdida de fibras elásticas, provocando que el tejido pierda elasticidad. **Consideraciones finales:** Entre los factores inductores extrínsecos al organismo se encuentran la exposición a la luz solar, el tabaco, la contaminación y la mala alimentación, estos factores conducen a la formación de especies reactivas de oxígeno y estas especies activan cascadas de reacciones que degradan las fibras de colágeno y bandas elásticas, induciendo así envejecimiento prematuro de la piel.

Palabras clave: Piel, Envejecimiento, La matriz extracelular, Colágeno, Elastina.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha diversas funções como controle de homeostase e proteção. É responsável ainda pela regulação da temperatura corporal, além de diversas outras funções (LORZ LR, et al., 2019). É constituída por duas camadas, a epiderme e a derme. Os principais tipos de células presentes na epiderme são os queratinócitos e os melanócitos, já na derme são os fibroblastos (ARAVIISKAIA E, et al., 2019). Os fibroblastos produzem e mantêm a matriz extracelular (MEC). A MEC é responsável pelo preenchimento, elasticidade e sustentação da pele. Entre os constituintes da MEC, estão as fibras de colágeno, que fornecem sustentação ao tecido, as fibras elásticas responsáveis por conferir elasticidade, e o ácido hialurônico (AH) que contribui com a hidratação da pele. Os fibroblastos produzem ainda enzimas que degradam esses componentes quando estão danificados ou velhos, realizando o controle homeostático (ARAVIISKAIA E, et al., 2019).

O envelhecimento da pele está diretamente ligado a diminuição da produção dos componentes da MEC ou a degradação acelerada deles. Estima-se que aproximadamente aos 25 anos o indivíduo inicie um declínio gradativo dos constituintes da MEC de forma fisiológica. Porém, diversos agentes externos como os raios solares e a poluição, tendem a acelerar esse processo e provocar o aparecimento de rugas e flacidez de forma precoce (LUBOV JE, et al., 2021). A indução do envelhecimento da pele de forma extrínseca acontece por vezes devido a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Essas substâncias provocam um desequilíbrio na homeostase do tecido, desencadeando diversas reações simultaneamente e degradando ou danificando diversos compostos (HO CY e DREESEN O, 2021). Com isso, este trabalho teve como objetivo descrever a morfofisiologia da pele e o processo do envelhecimento cutâneo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

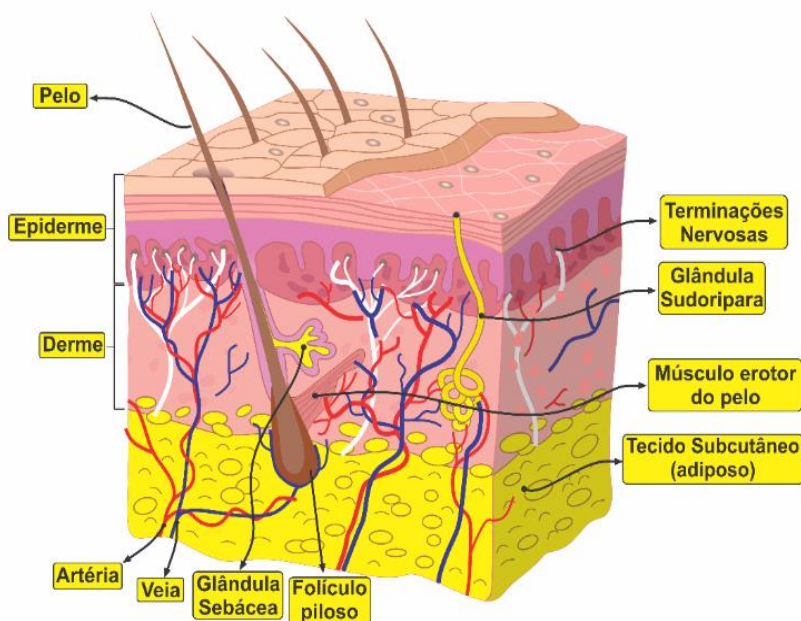
Morfofisiologia da Pele

Juntamente com seus apêndices e várias outras estruturas, a pele atua como uma barreira, responsável por proteger o organismo de fatores externos, sejam eles químicos, físicos ou biológicos. Esse grande escudo de proteção constitui cerca de 12% a 15% do peso corporal de um indivíduo (LORZ LR, et al., 2019).

Além de possuir a função de defesa, a pele também desempenha um papel importante como regulador fisiológico. Contribui com a homeostase por ser termorreguladora, pois controla a temperatura corporal através da produção de suor pelas glândulas sudoríparas e dilatação dos capilares próximos a superfície da pele quando a temperatura está alta. Para elevar a temperatura, inibe a liberação de suor, provoca vasoconstrição dos capilares para manter a temperatura sanguínea e elevação dos pelos (arrepio) para manter a camada de ar quente próxima ao corpo (WOHLRAB J, et al., 2016).

O equilíbrio hídrico do corpo também é uma função exercida pela pele, através deste a barreira hidro lipídica impede a perda de água do corpo por evaporação. Esse órgão também é responsável pela síntese de vitamina D, proteção contra os raios UV, atividades sensoriais dentre outras inúmeras funções (NGUYEN AV e SOULIKA AM, 2019). Histologicamente a pele é dividida em duas camadas distintas, a epiderme, camada mais superficial e a derme, a camada mais interna que é altamente vascularizada e responsável por nutrir a epiderme. Embaixo delas está o tecido subcutâneo, a hipoderme, que não é considerada parte da pele (**Figura 1**) (ARAVIISKAIA E, et al., 2019).

Figura 1 – Principais estruturas da pele.



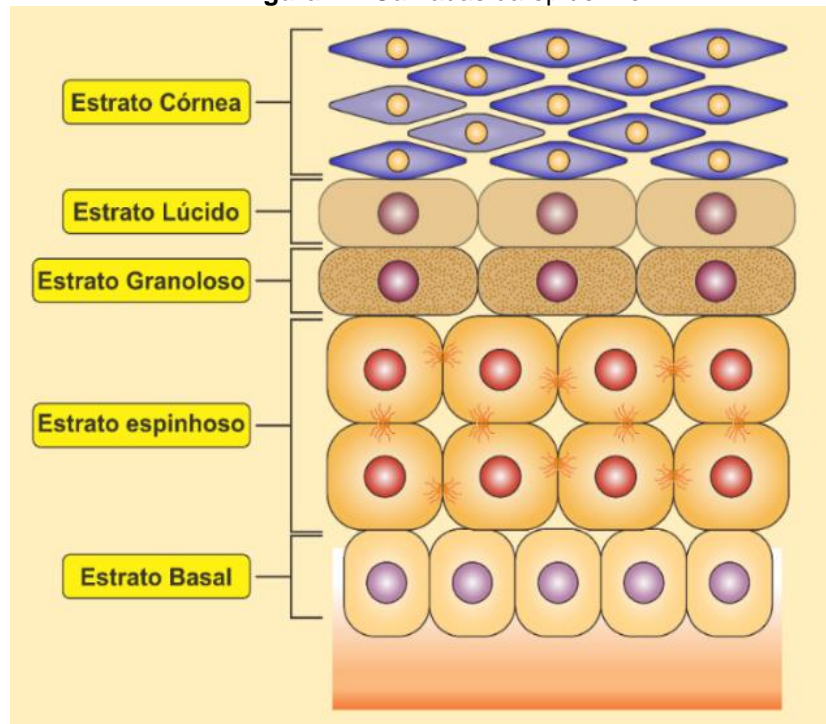
Fonte: Silva NC, et al., 2024. **Nota:** Imagem elaborada por meio do software gratuito inkscape-1.3.2_2023-11-25_091e20e-x64 (1).

A epiderme é composta por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, não possui vascularização e é constantemente renovada, onde as células mais superficiais (células mortas) são descamadas. Seu principal tipo celular são os queratinócitos, porém, também são encontradas as células de Langerhans que fazem parte do sistema imune e realizam fagocitose nesse tecido, os melanócitos, responsáveis pela produção de melanina, pigmento da pele que age como protetor natural contra os efeitos nocivos de raios UV. As células de Merkel também são encontradas na epiderme, se localizam na base da camada e em contato com fibras nervosas, são mecanorreceptoras (ROGER M, et al., 2019).

De acordo com as características morfológicas e citoplasmáticas apresentadas pelos queratinócitos, a epiderme é dividida em cinco subcamadas ou estratos, e pode-se dizer que está mais bem relacionado ao tempo de vida celular, onde quanto mais superficial for a camada, mais velhas são as células (JUNQUEIRA LCU e CARNEIRO J, 2017; RITTIÉ L e FISHER GJ, 2015). Essas subcamadas, dá mais externa para a mais interna, são (**Figura 2**).

Estrato córneo: constituído por células mortas, sem núcleo, citoplasma cheio de queratina, que são descartadas pela descamação da pele. Estrato Lúcido: constituído por queratinócitos com os núcleos citoqueratinizados, suas organelas estão sendo destruídas por enzimas e é a subcamada mais delgada da epiderme. Estrato granuloso: composto por células achatadas e com grânulos, elas secretam substâncias no meio intercelular, como lipídeos que são responsáveis pela formação da barreira impermeável de compostos e água. Estrato espinhoso: composto por células ligeiramente achatadas com núcleo central, ligam-se entre si através de desmossomos. Estrato Basal: constituído por células em formato semelhante a cubos, e existe grande atividade mitótica, responsáveis pela renovação celular (RITTIÉ L e FISHER GJ, 2015).

Figura 2 – Camadas da epiderme.



Fonte: Silva NC, et al., 2024. **Nota:** Imagem elaborada por meio do software gratuito inkscape-1.3.2_2023-11-25_091e20e-x64 (1).

A diferenciação da epiderme consiste na migração dos queratinócitos da camada basal para a camada córnea. Esse processo é conhecido como diferenciação terminal, onde essas células perdem atividade mitótica, sofrem modificações morfológicas e bioquímicas, e transformam-se em estruturas multilamelares de queratinócitos envolvidos por MEC lipídica (JUNQUEIRA LCU e CARNEIRO J, 2017). Todo esse processo permite que a camada córnea forneça um obstáculo mecânico contra patógenos invasores e seus produtos tóxicos, e contra desidratação, enquanto as camadas mais profundas da epiderme são observadas de perto pelo sistema imunológico (ARIOTTI S e VELDHOEN M, 2019).

A Derme é constituída por tecido conjuntivo é responsável por apoiar e nutrir a epiderme. É caracterizada por dar sustentação e elasticidade à pele devido a presença de fibras colágenas e elásticas na MEC, também contribui com o combate a invasão de patógenos por possuir células de defesa do sistema imune na sua composição (ROGER M, et al., 2019). A derme se divide em camada papilar e reticular. A camada papilar é a mais externa, constituída de tecido conjuntivo frouxo, é mais delgada, altamente vascularizada e possui as papilas dérmicas. Já a derme reticular é a maior parte da derme e fica abaixo das papilas dérmicas, é formada principalmente das fibras conjuntivas não remodeladas, e ambas são ricas em fibras elásticas e colágenas (RITTIÉ L e FISHER GJ, 2015).

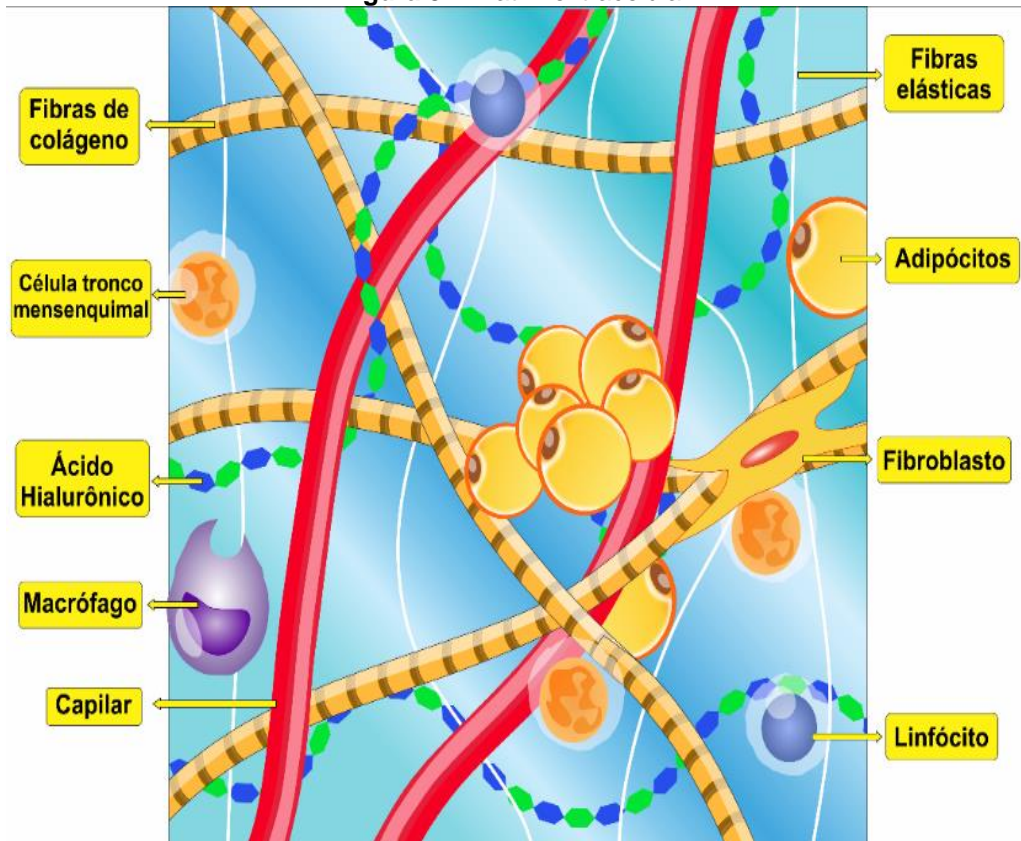
O principal tipo celular e o mais abundante existente na derme é o fibroblasto. Ele é responsável pela produção das fibras colágenas e elásticas da MEC. São eles que fazem toda a manutenção da MEC e controlam o volume de fibras mantendo a integridade do tecido. Possuem prolongamentos citoplasmáticos que permitem comunicações intercelulares e quando existem ferimentos na pele, eles conseguem migrar para o tecido lesionado para auxiliar na cicatrização (LAING S, et al., 2020). Os fibroblastos são essenciais para o funcionamento normal da pele, participando de diversos processos metabólicos. Produzindo enzimas como as metaloproteinases (MMPs) e assim degradando fibras de colágenos produzidas pelo próprio, mantendo uma homeostase no ambiente. Produzem também AH, contribuindo para a hidratação da pele (SHIN JW, et al., 2019).

Além dos fibroblastos, outras células se encontram presentes na derme, como os macrófagos, mastócitos e células dendríticas. Os macrófagos são as células fagocitárias do sistema imune. Os mastócitos são os

responsáveis por ativação de ações inflamatórias, ativação das células do sistema imune e regulação do fluxo sanguíneo capilar, através da liberação de diversas substâncias como citocinas, histamina, prostaglandinas entre outras. Além das citadas, estão presentes as células dendríticas dérmicas responsáveis pela apresentação dos antígenos desempenhando importante papel de defesa (LAING S, et al., 2020).

A MEC compreende grande parte desse tecido e desempenha várias funções importantes que caracterizam a derme. Essa matriz forma uma malha de conectividade entre as células, composta principalmente por fibras de colágeno e fibras elásticas (**Figura 3**) (COLE MA, et al., 2018).

Figura 3 – Matriz extracelular.



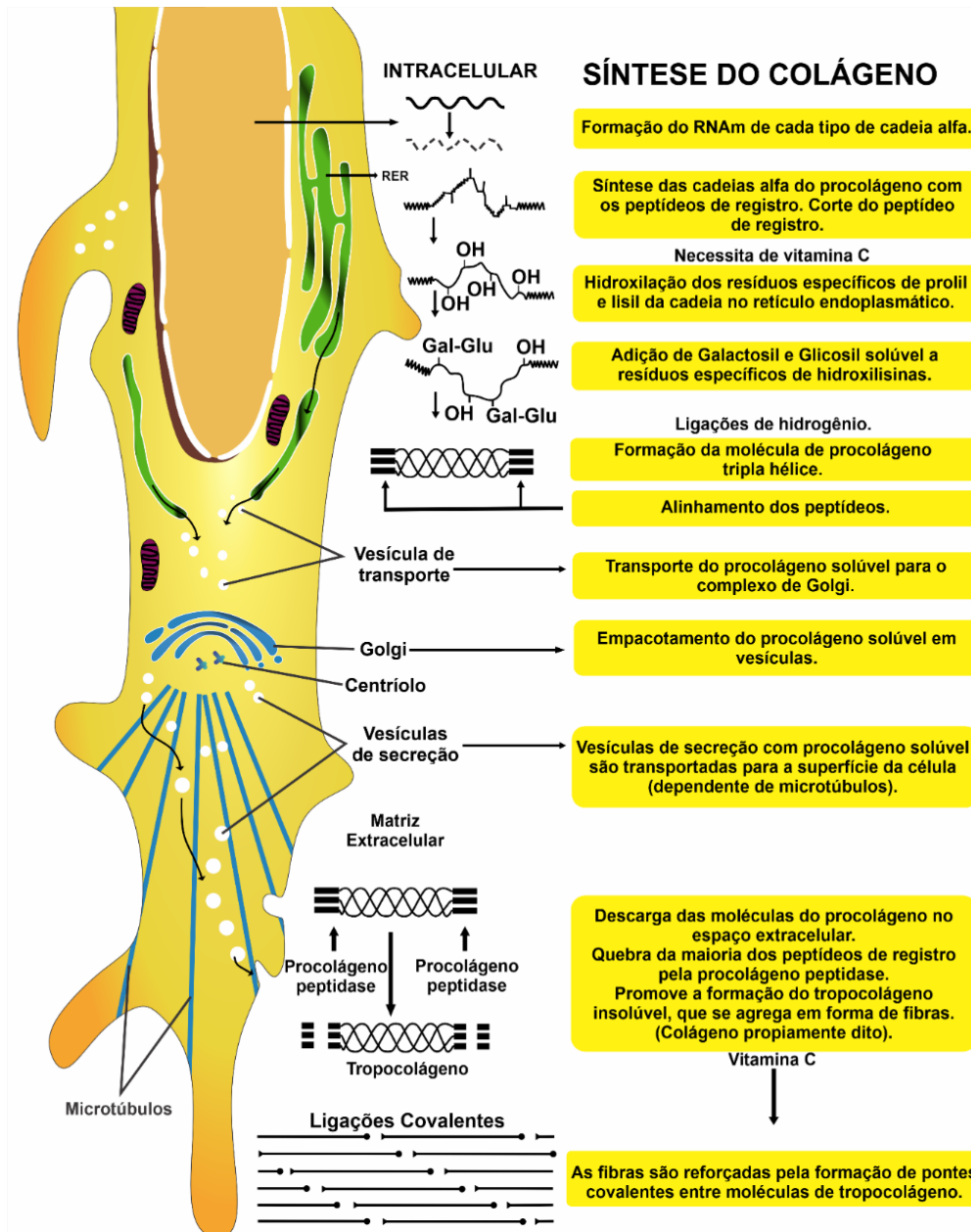
Fonte: Silva NC, et al., 2024. **Nota:** Imagem elaborada por meio do software gratuito inkscape-1.3.2_2023-11-25_091e20e-x64 (1).

As fibras de colágeno são responsáveis principalmente pela sustentação do tecido, enquanto as fibras elásticas vão garantir a elasticidade da pele. Além das fibras, ela também possui vasos sanguíneos, terminações nervosas e receptores sensoriais (COLE MA, et al., 2018).

O colágeno é a proteína presente em maior quantidade na MEC, onde está em formas de fibras na conformação de tripla-hélice de vários colágenos ligados uns aos outros. Ele é formado principalmente pelos aminoácidos glicina, prolina, hidroxiprolina, hidroxilisina. Basicamente na sua formação, acontece a liberação do RNAm para os ribossomos do retículo endoplasmático rugoso, com a tradução do gene, acontece a formação do pré-pro-colágeno (apenas a fita de aminoácidos) e depois procolágeno (fitas em tripla-hélice), essa molécula de colágeno é conhecida como colágeno solúvel devido as suas terminações.

Posteriormente é liberada no meio extracelular e uma enzima chamada procolágeno peptidase cliva as suas terminações, com isso temos a formação do tropocolágeno (colágeno propriamente dito), posteriormente, as moléculas se agregam em forma de fibrilas (**Figura 4**) (JUNQUEIRA LCU e CARNEIRO J, 2017; CSEKES E e RACKOVÁ L, 2021; CHEN Q, et al., 2022).

Figura 4 – Síntese de colágeno.



Fonte: Silva NC, et al., 2024. **Nota:** Imagem elaborada por meio do software gratuito inkscape-1.3.2_2023-11-25_091e20e-x64 (1).

Envelhecimento da Pele

O envelhecimento é um fator cronológico que acontece naturalmente. Trata-se de um processo que consiste na perda de funcionalidade das células e dos tecidos. A forma como se dá depende de muitos fatores, de certo modo a idade biológica é comum para todos, porém a forma como o corpo responde com o passar do tempo é diretamente ligada à individualidade, onde fatores genéticos e estilo de vida influenciam (SHIN JW, et al., 2019).

Se tratando de fatores genéticos, é difícil evitar as características, pois é comum que com o tempo elas se expressem. Já os fatores do dia a dia, a exposição a agentes que aceleram o envelhecimento, como luz solar, má alimentação, cigarro entre outros, podem ser evitados em boa parte das vezes e torna-se o ponto chave dessa premissa (HO CY e DREESEN O, 2021).

Outro fator marcante no processo do envelhecimento são as variações hormonais que afetam a maioria dos órgãos do corpo humano. Com a redução de hormônios importantes perde-se várias funcionalidades, como a menor produção da melatonina que causa alteração do ciclo circadiano, conseqüentemente perda de sono e alteração do estado de alerta. Logo provoca estresse oxidativo pela formação excessiva de EROs e ativação das MMPs. As MMPs em excesso levam a uma perda desordenada das fibras de colágeno (COLE MA, et al., 2018).

Os hormônios sexuais, como o estrogênio, quando em níveis baixos provocam uma redução significativa no número de vasos sanguíneos na derme, redução da produção de colágeno e aumento de sua degradação. O hormônio do crescimento, também tem influência direta no envelhecimento da pele, que quando reduzido, promove perda de massa muscular e fraqueza (LUBOV JE et al., 2021).

Entre os vilões do envelhecimento precoce da pele, destaca-se os raios solares como um dos principais agentes externos que provocam as degradações das fibras de colágeno. A luz solar traz benefícios para o organismo, como a produção de Vitamina D e prevenção de algumas doenças, porém, o seu excesso no dia a dia pode trazer prejuízos à saúde, como câncer e fotoenvelhecimento (COLE MA, et al., 2018). O fotoenvelhecimento da pele é provocado pelos raios UV, que trazem diversos problemas para esse órgão, como por exemplo, o aparecimento de manchas, rugas e flacidez. As rugas e a flacidez acontecem principalmente pela perda das fibras de colágeno e fibras elásticas na MEC, o grau de envelhecimento é medido por uma escala muito utilizada na área da harmonização facial, a classificação de GLOGLAU (ALAM M et al., 2018).

A classificação de GLOGLAU classifica o envelhecimento em 4 graus, de acordo com a idade e relaciona as alterações aparentes na pele. No grau I estão as pessoas entre 20 e 30 anos, normalmente sem rugas ou com linhas mínimas, algumas alterações pigmentares leves, mas consideradas precoce. No grau II, considerado moderado estão pessoas entre 30 e 40 anos, e há o surgimento de algumas queratoses discretas (alterações na coloração da pele), linhas de expressão paralelas ao sorriso, aparecimento de rugas principalmente ao sorrir. O grau III normalmente acontece com pessoas entre 50 e 60 anos e as rugas são visíveis mesmo com a pele relaxada, existem manchas (lentigos senis) e a presença de queratoses (vasos visíveis). Já o último, o grau IV acomete normalmente pessoas acima dos 60 anos, quando a pele já se apresenta bem enrugada, flácida devido à diminuição da derme e há aumento da espessura da camada córnea, o que leva a uma pele acinzentada. Também é comum o aparecimento de lesões que podem se tornar cancerígenas (CSEKES E e RACKOVÁ L, 2021).

Perda de colágeno

Com o passar dos anos a produção de colágeno tende a diminuir naturalmente. Como já mencionado, além da fisiologia comum do envelhecimento (redução da produção e aumento na degradação), o colágeno tende a diminuir também devido a fatores externos. Isso acontece porque esses hábitos levam à produção de radicais livres, o que provoca uma cascata de ativação de MMPs e inibição da sinalização do fator de transformação de crescimento β (TGF- β), conseqüentemente uma redução da produção de colágeno pelos fibroblastos (LUBOV JE, et al., 2021). As MMPs são uma família de enzimas que degradam a MEC. Existem diversos tipos e desempenham diversas atividades fisiológicas diferentes. As MMPs que degradam o colágeno (MMP-1, MMP-8 e MMP-13) são denominadas colagenases, elas clivam a tripla-hélice das fibras de colágeno desestruturando a MEC. Normalmente, esse processo ocorre de forma controlada, faz parte do processo fisiológico, o desequilíbrio ocorre com o passar da idade e com a exposição aos fatores determinantes (COLE MA, et al., 2018).

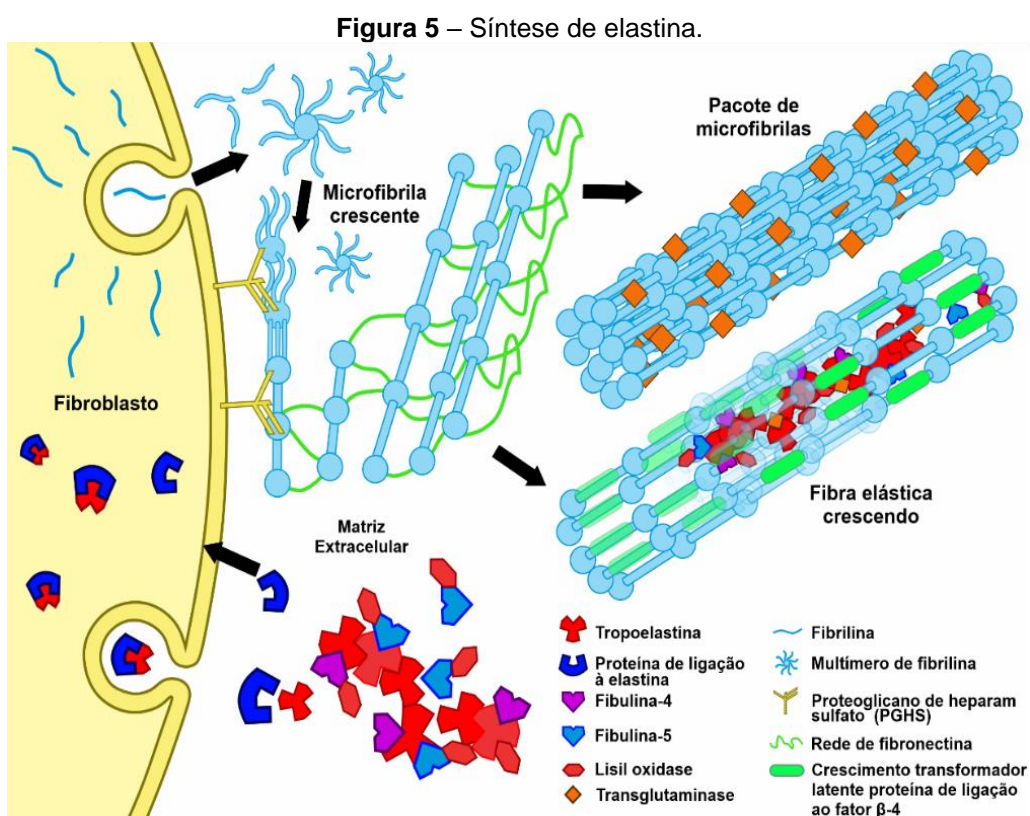
Existem vários componentes da MEC que sofrem alterações durante o processo do envelhecimento, como por exemplo, as fibras elásticas, os glicosaminoglicanos entre vários outros. Porém, o colágeno, como principal componente da MEC merece uma atenção especial, pois além de estar presente em maior quantidade, é uma proteína funcional que interage com a maioria dos outros componentes (SUZUKI S, et al., 2020). A redução dessa proteína tão importante na pele leva a uma perda perceptível da MEC. Com isso,

ocorre a redução dos espaços preenchidos e então tornam-se aparentes as rugas e a flacidez da pele. Com a exposição a fatores externos ao corpo, esse processo se acelera e a tendência é que a pele se mostre aparentemente mais velha do que já é (BOLKE L, et al., 2019).

Perda das fibras elásticas

As fibras elásticas são componentes extracelulares presentes em diversos tecidos. Possuem a função de dar elasticidade e retração aos órgãos como os pulmões, os vasos sanguíneos e a pele. São extremamente duráveis, compostas por um invólucro de microfibrilas ricas em fibrilina e um núcleo de elastina que é correspondente a aproximadamente 90% das fibras maduras (HEINZ A, 2021).

Antes da formação das fibras elásticas maduras definitivamente, existem dois processos distintos, de forma sucinta, um é a formação das microfibrilas através da multimerização das moléculas de fibrilina liberadas na MEC e formação de uma rede fibrilar com depósito de fibronectina. O outro é a liberação da tropoelastina na MEC e a sua deposição na rede fibrilar, onde são alinhadas e reticuladas formando as fibras elásticas propriamente ditas (**Figura 5**) (SCHMELZER EH e DUCA L, 2022).



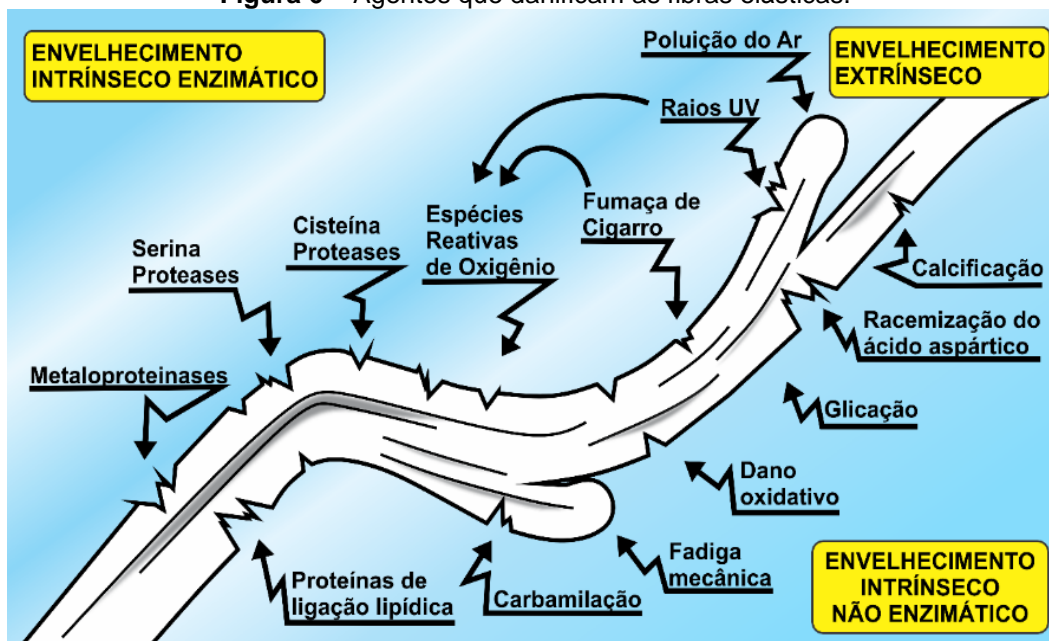
Fonte: Silva NC, et al., 2024. **Nota:** Imagem elaborada por meio do software gratuito inkscape-1.3.2_2023-11-25_091e20e-x64 (1).

Essas fibras passam por diversos estresses de agentes distintos que podem prejudicar as suas estruturas ou inativá-las, porém não são substituídas e permanecem no tecido mesmo danificadas ou inativadas devido ao seu baixo turnover. Se tratando da pele, esses danos fazem com que o tecido perda a elasticidade provocando flacidez (HEINZ A, 2021).

Existem diversos agentes que causam o envelhecimento e perda das fibras elásticas. Esses também são classificados como intrínsecos e extrínsecos, sendo os intrínsecos os fatores genéticos que aparecem com o tempo e é individual. Já os extrínsecos, são os quais o indivíduo é exposto no decorrer da vida, como a radiação UV, o tabagismo e a poluição. Esses fatores se somam e potencializam os danos a essas fibras (SCHMELZER EH e DUCA L, 2022).

Os fatores que danificam as fibras elásticas provocam diversos mecanismos distintos, como degradação enzimática, calcificação, ligação lipídica, fadiga mecânica, entre outros. Com o avançar da idade, os danos se tornam acentuados, pois são cumulativos, e além de serem muitos, não acontecem reparos nas fibras. Mesmo indivíduos com estilos de vida saudáveis não estão isentos de sofrerem os danos desses agentes (Figura 6) (CUI Y, et al., 2021).

Figura 6 – Agentes que danificam as fibras elásticas.



Fonte: Silva NC, et al., 2024. Nota: Imagem elaborada por meio do software gratuito inkscape-1.3.2_2023-11-25_091e20e-x64 (1).

Perda do ácido hialurônico (AH)

O AH é um polímero natural pertencente à classe dos glicosaminoglicanos, tem estrutura simples formado por unidades dissacarídicas de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina ligados através de ligações glicosídicas. É um composto de caráter polar e através dessa característica desempenha sua principal função na pele, que é reter moléculas de água ao seu redor, controlando a hidratação da pele. Cada molécula tem a capacidade de conter até dez mil vezes seu peso em moléculas de água (SCARANO A, et al., 2021).

Esse polímero é sintetizado por diversas células, porém as principais são as células mesenquimais. A formação acontece na membrana plasmática pelas proteínas hialuronanas sintases (HAS-1, HAS-2 e HAS-3), que ligam o ácido D-glucurônico e o N-acetil-D-glucosamina repetidamente para a formação de uma grande molécula. Uma característica interessante é que o AH é sintetizado e excretado simultaneamente (MARINHO A, et al., 2021).

A degradação de AH também é um processo fisiológico comum que acontece para controle da homeostase do organismo. Aproximadamente aos 25 anos de idade iniciasse um processo de decaimento acelerado das concentrações de AH na MEC, através de processos endógenos comuns, mas também por fatores exógenos como os raios UV, má alimentação e poluição (SCARANO A, et al., 2020).

Existem dois mecanismos que levam a degradação do AH, um é mediado por enzimas específicas, as hialuronidases que clivam as ligações glicosídicas fragmentando as moléculas e permitindo que sejam fagocitadas. O outro é através do estresse oxidativo que leva a formação de EROs, o segundo é potencializado através dos estímulos exógenos como os raios UV. Essa degradação leva a uma perda de preenchimento na MEC, desidratação do tecido e conseqüentemente formação das rugas (MARINHO et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pele é um órgão extremamente importante para a fisiologia humana de forma geral. Por proteger o corpo de diversos agentes externos, acaba sofrendo as consequências desses agressores. Ela possui um processo de envelhecimento fisiológico que acontece no decorrer da vida do indivíduo, porém, ele é acelerado devido ao aumento de EROs. Percebe-se que apesar da existência de diversos agentes que podem induzir o envelhecimento precoce, a exposição aos raios solares mostra-se um dos principais vilões. Tendo em vista que essa exposição é quase que inevitável, assim como a exposição à poluição, é importante a busca por terapias que possam reverter ou retardar esse processo do envelhecimento precoce.

REFERÊNCIAS

1. ALAM M, et al. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*, 2018; 154(12): 1447-1452.
2. ARAVIISKAIA E, et al. The impact of airborne pollution on skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2019; 33(8): 1496-1505.
3. ARIOTTI S, VELDHOEN M. Immunology: Skin T Cells Switch Identity to Protect and Heal. *Current Biology*, 2019; 29(6): 220-223.
4. BOLKE L, et al. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients*, 2019; 11(10): 2494.
5. CHEN Q, et al. Metformin Attenuates UVA-Induced Skin Photoaging by Suppressing Mitophagy and the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(13): 6960
6. COLE MA, et al. Extracellular matrix regulation of fibroblast function: redefining our perspective on skin aging. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2018; 12(1): 35-43.
7. CSEKES E, RAČKOVÁ, L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(23): 12641.
8. CUI Y, et al. Rejuvenation of Aged Human Skin by Injection of Cross-linked Hyaluronic Acid. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2021; 147(1S-2): 43S-49S.
9. HEINZ A. Elastic fibers during aging and disease. *Ageing Research Reviews*, 2021; 66: 101255.
10. HO CY, DREESEN O. Faces of cellular senescence in skin aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2021; 198: 111525.
11. JUNQUEIRA LCU, CARNEIRO J. *Histologia básica: texto e atlas*. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017; 554.
12. LAING S, et al. Dermonutrient Containing Special Collagen Peptides Improves Skin Structure and Function: A Randomized, Placebo-Controlled, Triple-Blind Trial Using Confocal Laser Scanning Microscopy on the Cosmetic Effects and Tolerance of a Drinkable Collagen Supplement. *Journal of Medicinal Food*, 2020; 23(2): 147-152.
13. LUBOV JE, et al. The Impact of the Circadian Clock on Skin Physiology and Cancer Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(11): 6112.
14. LORZ LR, et al. Anti-Wrinkling and Anti-Melanogenic Effect of *Pradosia mutisii* Methanol Extract. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(5): 1043.
15. MARINHO A, et al. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*, 2021; 11(10): 1518.
16. NGUYEN AV, SOULIKA AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(8): 1811.
17. RITTIÉ L, FISHER GJ. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015; 5(1): a015370.
18. ROGER M, et al. Bioengineering the microanatomy of human skin. *J of Anatomy*, 2019; 234(4): 438-455.
19. SHIN JW, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(9): 2126.
20. SUZUKI S, et al. Inhibition of melanin production and promotion of collagen production by the extract of Kuji amber. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2020; 84(3): 518-525.
21. SCHMELZER EH, DUCA L. Elastic fibers: formation, function, and fate during aging and disease. *The FEBS Journal*, 2022; 289(13): 3704-3730.
22. SCARANO A, et al. The role of hyaluronic acid and amino acid against the aging of the human skin: A clinical and histological study. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2021; 20(7): 2296-2304.
23. WOHLRAB J, et al. Epidermale Alternsprozesse und Anti-Aging Strategien. *Die Derm*, 2016; 67: 107-111.