

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Érika Santos Freire

**MICROAGULHAMENTO E REPOSIÇÃO ORAL DE COLÁGENO COMO
ESTRATÉGIAS DE REJUVENESCIMENTO CUTÂNEO**

Juiz de Fora

2019

Érika Santos Freire

**MICROAGULHAMENTO E REPOSIÇÃO ORAL DE COLÁGENO COMO
ESTRATÉGIAS DE REJUVENESCIMENTO CUTÂNEO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Nádia Rezende Barbosa Raposo

Co-orientador: Prof Dr Hudson Caetano Polonini

Juiz de Fora

2019

Érika Santos Freire

**MICROAGULHAMENTO E REPOSIÇÃO ORAL DE COLÁGENO COMO
ESTRATÉGIAS DE REJUVENESCIMENTO CUTÂNEO**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde da
Universidade Federal de Juiz de Fora,
como requisito para obtenção do título
de Mestre em Saúde.

Aprovada em: ___/___/___:

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádia Rezende Barbosa Raposo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Hudson Caetano Polonini
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (SUPREMA)

Prof^a. Dr^a Maria Christina Marques Nogueira Castañon
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Geraldo Magela Magalhães
Universidade Federal de Minas Gerais

*Ao meus pais, Célia e Fernando, por terem me
ensinado que o estudo é sempre o melhor
caminho .*

AGRADECIMENTOS

Mais uma etapa concluída com muita satisfação e alegria, mas não cheguei aqui sozinha. Foram muitos os envolvidos nesta caminhada os quais quero agradecer.

Em primeiro lugar agradeço à minha família pela compreensão nos momentos de ausência e pelo apoio incondicional, vocês são a base de tudo. Agradeço ao amigo e colega de profissão Leandro Jerez Chaves, por me abrir a primeira porta em direção à pós-graduação, sem ele nada disso teria ocorrido. Às preceptoras do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora por cada ajuda dispensada para que este experimento ocorresse. A meu co-orientador Hudson Polonini por confiar em minhas ideias e estar disponível para cada dúvida que surgia. Aos professores Maria Christina Marques Nogueira Castañon e Geraldo Magela Magalhães por aceitarem fazer parte da banca examinadora, assim como os professores Maria Teresa Feital de Carvalho e Rafael Cypriano por estarem disponíveis como suplentes. Ao professor Márcio Roberto Silva, pela coragem de mergulhar em um universo diferente do seu e promover tamanha ajuda.

Aos amigos do Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) por toda ajuda durante todo este período, vocês foram fundamentais.

Ao laboratório Biolab Farmacêutica pela doação do colágeno Fascia[®], Aché Laboratórios Farmacêuticos pela doação do anestésico Dermomax[®] e Nutrel[®] gel de limpeza, e à distribuidora MTO Importadora e Distribuidora pela doação dos *rollers*, DrRoller[®].

Em especial, agradeço as companheiras de luta Maria Cristina Vieira de Andrade e Mônica de Albuquerque Costa que compartilharam todas as dificuldades e alegrias até chegarmos aqui, nós conseguimos. À orientadora Nádia Raposo por ser inspiração, motivação e mentora em todos os momentos, que não mediu esforços para nos acompanhar todo este período e por acreditar em cada ideia, sendo o norte da nossa bússola.

Por fim, agradeço a Deus pela oportunidade de conhecer pessoas tão incríveis, por me permitir tamanho amadurecimento pessoal e profissional que esta experiência me proporcionou.

RESUMO

Introdução: O envelhecimento cutâneo é causado por uma combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos. As principais manifestações clínicas características do fotoenvelhecimento são: a presença de rugas, os poros dilatados, a xerose, a aspereza, as alterações na pigmentação e a flacidez. As opções terapêuticas existentes para tratamento do fotoenvelhecimento variam de agentes tópicos, *peelings* químicos, laser, dermoabrasões e microagulhamento. O microagulhamento consiste no estímulo físico realizado através de micropuncturas na pele, capaz de induzir resposta inflamatória, resultando na produção de um novo colágeno, estruturado de maneira organizada, melhorando o aspecto da pele. A suplementação oral de colágeno hidrolisado com objetivo de melhorar as condições diversas da pele vem sendo pesquisada. **Objetivo:** Avaliar a técnica de microagulhamento associado à suplementação oral de colágeno hidrolisado como estratégias de rejuvenescimento cutâneo. **Métodos:** Trinta voluntários foram divididos em 2 grupos: um (recebeu duas sessões de microagulhamento associado a reposição oral de colágeno por 6 meses) e grupo 2 (recebeu duas sessões de microagulhamento). Foram utilizados como método de avaliação: aplicação de questionário de autopercepção no tempos 30 e 180 dias e análise multiespectral de pele nos tempos 0, 30, 60 e 180 dias. **Resultados:** A autopercepção referida como melhora significativa foi atribuída pela maioria dos participantes, em maior número no grupo 1. O grupo 1 apresentou melhora superior de rugas em relação ao grupo 2 ($p=0,032$) e também da textura ($p= 0,446$). Não houve melhora estatisticamente significativa dos demais parâmetros avaliados (manchas, poros, porfirinas e áreas vermelhas). **Conclusão:** O microagulhamento associado a reposição oral de colágeno pode ser considerada estratégia eficaz no tratamento do envelhecimento cutâneo.

Palavras-chave: Colágeno, Envelhecimento da pele, Microagulhamento, Rejuvenescimento.

ABSTRACT

Background: Skin aging is caused by a combination of intrinsic and extrinsic factors. The main clinical manifestations of photoaging are: the presence of wrinkles, dilated pores, the xerosis, the roughness, the changes in pigmentation and sagging. The existing therapeutic options for photoaging treatment vary from topical agents, chemical peels, laser, dermabrasion and microneedling. Microneedling consists of a physical stimulation performed through micropunctures in the skin, capable of inducing inflammatory response, and that results in the production of new collagen, organized in a structured way, improving the appearance of the skin. Oral supplementation of hydrolyzed collagen to improve skin conditions has been studied. **Aims:** To evaluate the microneedling technique associated with the oral supplementation of hydrolyzed collagen as skin rejuvenation strategies. **Methods:** Thirty volunteers were divided into 2 groups: one (received two microneedling sessions associated with oral replacement of collagen for 6 months) and group 2 (received two microneedling sessions). Were used as evaluation methods: application of a self-perception questionnaire at 30 and 180 days and multispectral analysis of at 0, 30, 60 and 180 days. **Results:** Self-perception referred to as "significant improvement" was attributed by the majority of the participants, in greater number in group 1. Group 1 showed superior improvement of wrinkles compared to group 2 ($p = 0.032$) and also of texture ($p = 0.446$). There was no improvement of the other parameters (spots, pores, porphyrins and red areas).. **Conclusion:** The microneedling associated with oral collagen replacement can be considered an effective strategy in the treatment of cutaneous aging.

Keywords: Collagen, Rejuvenation, Skin aging, Microneedling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura da pele.	19
Figura 2: Estrutura da fibra colágena.	20
Figura 3: Espectro eletromagnético da luz solar.	29
Figura 4: Propriedades físicas da luz intensa pulsada e laser.	38
Figura 5: Curva de absorção dos principais cromóforos da pele.	38
Figura 6: Profundidade da pele atingida por cada comprimento de onda.	39
Figura 7: Mecanismo de ação dos lasers.	41
Figura 8: Camadas da pele atingidas com diferentes ponteiros do ultrassom microfocado.	43
Figura 9: Equipamentos disponíveis comercialmente contendo tecnologia embarcada que auxilia na promoção do rejuvenescimento cutâneo.	44
Figura 10: Dispositivo (<i>Derma Roller</i>) empregado para a realização do microagulhamento.	45
Figura 11: Profundidade da pele atingida por cada comprimento (mm) de agulha.	48
Figura 12: Registro fotográfico realizado pelo Visia [®] .	51
Figura 13: Embalagem comercial do suplemento utilizado no estudo.	52
Figura 14: Estratégias de intervenção e métodos de avaliação nos dois grupos durante todo ensaio.	54
Figura 15: Direções empregadas durante microagulhamento	56
Figura 16: Imagens representativas do registro fotográfico (frontal) e análise multiespectral a partir das máscaras geradas para cada variável.	63
Gráfico 1: Pontuação para rugas obtida por análise multiespectral ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos.	65
Gráfico 2: Pontuação para textura obtida por análise multiespectral ao longo do tempo para os participantes submetidos às aos tratamentos propostos.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tons de pele segundo a classificação dos fototipos de Fitzpatrick.	21
Tabela 2: Escala de envelhecimento de Glogau.	27
Tabela 3: Dados demográficos da população do estudo.	59
Tabela 4: Avaliação dos parâmetros de autopercepção em cada grupo de tratamento nos tempos inicial e final, expressos em percentual de participantes.	61
Tabela 5: Comparação entre os grupos no <i>baseline</i> para variáveis da análise multiespectral.	63
Tabela 6: Análise multiespectral da face dos voluntários submetidos às estratégias de tratamento ao longo de 180 dias.	64
Tabela 7: Comparação dos deltas entre os grupos para as variáveis da análise multiespectral.	65
Tabela 8: Comparação das variáveis (rugos e textura) antes e após as intervenções.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
=	Igual
>	Maior
Ala-Hy	Alanina-hidroxiprolina
ANOVA	Análise de Variância
AP-1	Proteína ativadora (do inglês <i>Activator Protein-1</i>)
AR	Ácido retinóico
CEP	Comite de Ética em Pesquisa Humana
CH	Colágeno hidrolisado
Cm	Centímetro
CO ₂	Dióxido de carbono
CPD	Ciclobutano pirimidina
CTGF	Fator de crescimento do tecido conectivo
Da	Dalton
DEM	Dose Eritematosa Mínima
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Administração de Alimentos e Drogas (do inglês <i>Food and Drugs Administration</i>)
FGF	Fator de crescimento de fibroblastos
FPS	Fator de proteção solar
FPUVA	Fator de proteção ultravioleta A
g	Gramas
Gly-Pro-Hyp	Glicina-Prolina-Hidroxiprolina
Gly-X-X	Glicina-Prolina-Prolina
Gly-X-Y	Glicina-Prolina-Hidroxiprolina
h	Hora
HU	Hospital Universitário
CAS	Centro de Atenção à Saúde

IC	Intervalo de Confiança
IDR	Ingesta Diária Recomendada
IFA	Insumo farmacêutico ativo
IL	Interleucina
IVA	Infravermelho-A
IVB	Infravermelho-B
IVC	Infravermelho-C
J/cm ²	Jaule por centímetro quadrado
LAF	Laser ablativo fracionado
Laser	<i>light amplification stimulated by the emission of radiation</i>
LIP	Luz intensa pulsada
LNAF	Laser não ablativo fracionado
MAP-quinase	Proteína ativada por mitógeno (do inglês <i>Mitogen activated protein</i>)
Mcg	Micrograma
Mg	Miligrama
Min	Minuto
Mm	Milímetro
MMP	Metaloproteinase
N	Newtons
ND-Yag	<i>Neodymium-doped yttrium aluminum garnet</i>
NFkb	Fator nuclear kappa b (do inglês <i>nuclear factor kappa B</i>)
NIQUA	Núcleo de Identificação e Quantificação Analítica
Nm	Nanômetro
NUPICS	Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde
°C	Graus Celsius
pH	Potencial hidrogeniônico
PPD	<i>Persistent pigment darkening</i>
Pro-Hyp	Prolina-Hidroxiprolina
Qsp	Quantidade suficiente para
RIV	Radiação Infravermelha
RIVA	Radiação infravermelha-A
RUV	Radiação ultravioleta

SMAS	Sistema Músculo Aponeurótico Superficial
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF	Fator de crescimento transformador
TIMP	Inibidor tecidual de metaloproteinase (do inglês <i>Tissue inhibitor of metalloproteinase</i>)
TNF α	Fator de necrose tumoral-alfa
TSP-1	<i>Thrombospondin-1</i>
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UFLA	Universidade Federal de Lavras
UI	Unidades Internacionais
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
vs.	<i>Versus</i>
WHO	Organização Mundial da Saúde (do inglês <i>World Health Organization</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1. GERAL	17
2.2. ESPECÍFICOS	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 A PELE	18
3.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO	21
3.3 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO	28
3.3.1 Agentes tópicos	28
3.3.2 Agentes sistêmicos	32
3.4 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO	33
3.4.1 Agentes tópicos	33
3.4.2 Agentes sistêmicos	34
3.4.3 Agentes Injetáveis	35
3.4.4 Procedimentos	36
3.5 METODOLOGIAS DE AVALIAÇÃO DA PELE	48
3.5.1 Histopatologia	48
3.5.2 Morfometria computadorizada	49
3.5.3 Microscopia confocal reflectante a laser	49
3.5.4 Análise multiespectral	50
4 MATERIAL E MÉTODOS	51
4.1 DESENHO DO ESTUDO E CASUÍSTICA	51
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO	52
4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	53
4.4 DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO	54
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	57
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	57
5.2 AVALIAÇÃO DE AUTOPERCEPÇÃO	58
5.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	61
5.4 ANÁLISE MULTIESPECTRAL	62

6 CONCLUSÃO -----	70
REFERÊNCIAS-----	71
ANEXO I – Aprovação do estudo no Comitê de Ética Pesquisa com Seres Humanos da UFJF. -----	85
APÊNDICE A– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. -----	86
APÊNDICE B – questionário de avaliação de autopercepção. -----	88
APÊNDICE C – Relatório gerado pela análise multiespectral.	

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é causado por uma combinação de fatores fisiológicos (intrínsecos) e ambientais (extrínsecos). A exposição solar excessiva e crônica à radiação ultravioleta (RUV) é um dos principais fatores responsáveis pelos danos cutâneos (ALEXIS, 2017). As principais manifestações clínicas características do fotoenvelhecimento são: alterações na textura da pele – rugas, poros dilatados, xerose cutânea, aspereza – alterações na pigmentação, flacidez e frouxidão, mílio colóide, placa comedonal actínica, púrpura solar, fragilidade cutânea, tumores de pele, entre outros (BOLOGNIA, 2018).

Histologicamente, há uma injúria às células da camada basal, com redução da multiplicação de queratinócitos, diminuição e desorganização das fibras de colágeno tipos I, III e VII (fibrilas de ancoragem), aumento da síntese de glicosaminoglicanos, elastose solar, decréscimo dos pequenos vasos sanguíneos e hiperplasia sebácea (ELDOMYATI, 2014; SAMUEL, 2005).

As opções terapêuticas existentes para tratamento do fotoenvelhecimento variam de agentes tópicos derivados do ácido retinóico e hidroxiácidos, *peelings* químicos, laser, dermoabrasões e microagulhamento (DAYAN, 2019; GOLD, 2016; KAPLAN, 2016; LEE, 2016).

A técnica de microagulhamento, também conhecida como indução percutânea de colágeno, é um recente tratamento para o combate aos sinais do envelhecimento cutâneo. A técnica foi primariamente utilizada para tratamento de cicatrizes de acne, pós-trauma ou queimadura (ELGHBLAWI, 2017). O princípio do microagulhamento consiste no estímulo físico realizado através de micropuncturas na superfície da pele, que é capaz de induzir resposta inflamatória e estimular a liberação de fatores de crescimento transformador (TGF alfa e beta), fator de crescimento do tecido conectivo, proteína de ativação do tecido conectivo e fator de crescimento de fibroblastos. Além disso, as micropuncturas são capazes de estimular a neoformação vascular na derme (SINGH, 2016). Todo o processo de sinalização celular resulta na produção de proteínas da matriz extracelular, monócitos, queratinócitos e fibroblastos. O produto final então, é a formação de um novo colágeno, estruturado de maneira organizada, resultando na melhora do aspecto da pele (ELGHBLAWI, 2017; MCCRUDDEN, 2015; LIEBL, 2012).

O objetivo do microagulhamento, procedimento considerado minimamente invasivo, é produzir estímulo controlado na derme, sem que ocorra injúria à epiderme (LEE, 2014). A fase proliferativa da cicatrização começa imediatamente após a injúria induzida pelo microagulhamento e atinge seu pico com 2 meses (EL-DOMYATI, 2015); já a fase de remodelamento mantém-se por período prolongado. O colágeno novo (tipo III) é progressivamente transformado em colágeno tipo I, por um período próximo a um ano. Os aspectos clínicos melhoraram significativamente a partir do 3º mês (LEE, 2014). A melhora do aspecto da pele começa a ocorrer com 3-4 semanas, contudo, a maturação do colágeno para sua forma mais elástica, tipo I, demora mais tempo para ocorrer.

As alterações relacionadas ao procedimento são mínimas, e incluem: eritema, edema e sangramento superficial, a depender do comprimento de agulha utilizado, todos resolvidos em um período de poucas horas até no máximo 48-72 horas. Tal fato torna o microagulhamento um procedimento bem tolerado, que causa pouco afastamento das atividades laborativas, quando comparado a outros como dermoabrasão e laser fracionado de dióxido de carbono (CO₂), que apresentam maior potencial de complicações como infecções secundárias, hiper ou hipopigmentação pós-inflamatória e cicatrizes (COHEN, 2016; HARTMANN, 2015).

A suplementação oral de colágeno hidrolisado com objetivo de melhorar condições diversas da pele vem sendo estudada há algumas décadas. Recentemente, em modelos animais, observou-se que a ingestão de suplemento rico em glicina-prolina-hidroxiprolina resulta em níveis estáveis dos mesmos no sangue periférico e, também, na pele, sugerindo que são capazes de atingir o tecido cutâneo. Em humanos também atinge altos níveis plasmáticos (YAZAKI, 2017). Estudo em modelo animal, sugere que a ingestão de peptídeos de colágeno hidrolisado induz o aumento da densidade de fibroblastos e, conseqüentemente, aumenta a produção de fibrilas de colágeno dérmicas (MATSUDA, 2006). Em estudo duplo-cego randomizado, comprovou-se a melhora de elasticidade de rugas, após suplementação oral de colágeno (PROKSCH, 2014). Melhora da hidratação da pele pela redução da perda transepidermica de água também já foi observada, assim como melhora no aspecto geral da pele (INOUE, 2016). Contudo, estudos clínicos ainda são escassos para demonstrar efetividade de tal suplementação, em especial quando associada ao microagulhamento.

Dessarte, propomos avaliar o resultado do microagulhamento associado à reposição oral de colágeno com a finalidade de promover o rejuvenescimento cutâneo.

2 OBJETIVOS

2.1. GERAL

Verificar a influência da suplementação oral de colágeno hidrolisado associada à técnica de microagulhamento, como estratégias de rejuvenescimento cutâneo.

2.2. ESPECÍFICOS

Avaliar a autopercepção de melhora do aspecto da pele após 2 sessões de microagulhamento, com e sem suplementação oral de colágeno;

Avaliar os aspectos: profundidade de rugas, textura da pele, dilatação de poros, manchas, presença de porfirinas cutâneas e áreas vermelhas da pele fotoenvelhecida após 2 sessões tratamento com microagulhamento e comparar o grupo que realizou apenas o microagulhamento com o grupo que realizou microagulhamento e suplementação oral de colágeno hidrolisado, por 6 meses.

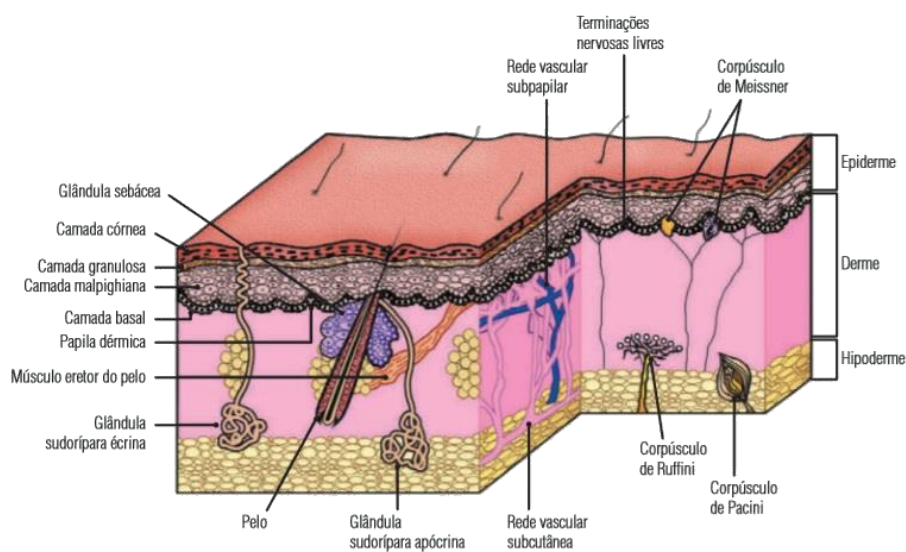
3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A PELE

A pele reveste toda a superfície corpórea, molda o corpo e contribui para caracterizar sexo e raça do indivíduo. É órgão indispensável à vida isolando os componentes orgânicos corporais do meio exterior. Possui diversas funções, dentre elas: barreira mecânica, órgão imunológico, regulação eletrolítica, termorregulação, formação de vitamina D3, percepção de sentidos e veículo de expressão psicológica das emoções (MONTAGNER, 2009).

É dividida em três compartimentos: mais superficialmente encontra-se a epiderme, como camada intermediária a derme, e mais profundamente, a hipoderme ou tecido celular subcutâneo (Figura 1). A epiderme é composta por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado, formado principalmente por queratinócitos. A derme constitui o tecido conjuntivo de apoio à epiderme e une ambas à hipoderme. É formada por duas camadas: a derme papilar – mais delgada, que se estende desde a papila dérmica até o plexo vascular superficial, contém fibrilas especiais de colágeno que contribuem para prender a derme à epiderme, e a derme reticular – constituída pela reticular superficial, que vai do plexo vascular superficial até a porção secretora das glândulas sebáceas (nela as fibras elásticas são mais finas e dispõem-se perpendicularmente à epiderme) e pela reticular profunda, que delimita-se superiormente pelas glândulas sebáceas e inferiormente pela porção secretora das glândulas écrinas. Nesta, as fibras elásticas são mãos grossas e se dispõem paralelamente à epiderme (BELDA JUNIOR, 2018).

A manutenção da arquitetura tecidual e das propriedades fisiológicas da pele são atribuídas à matriz extracelular do tecido conectivo, que compreende um grande número de componentes incluindo fibras colágenas e elásticas, macromoléculas de proteoglicanos e glicosaminoglicanos, e várias glicoproteínas não colágeno. As habilidades das células residentes, como os fibroblastos, em sintetizar e organizar a matriz extracelular são críticas para a morfogênese, angiogênese e cicatrização da pele.

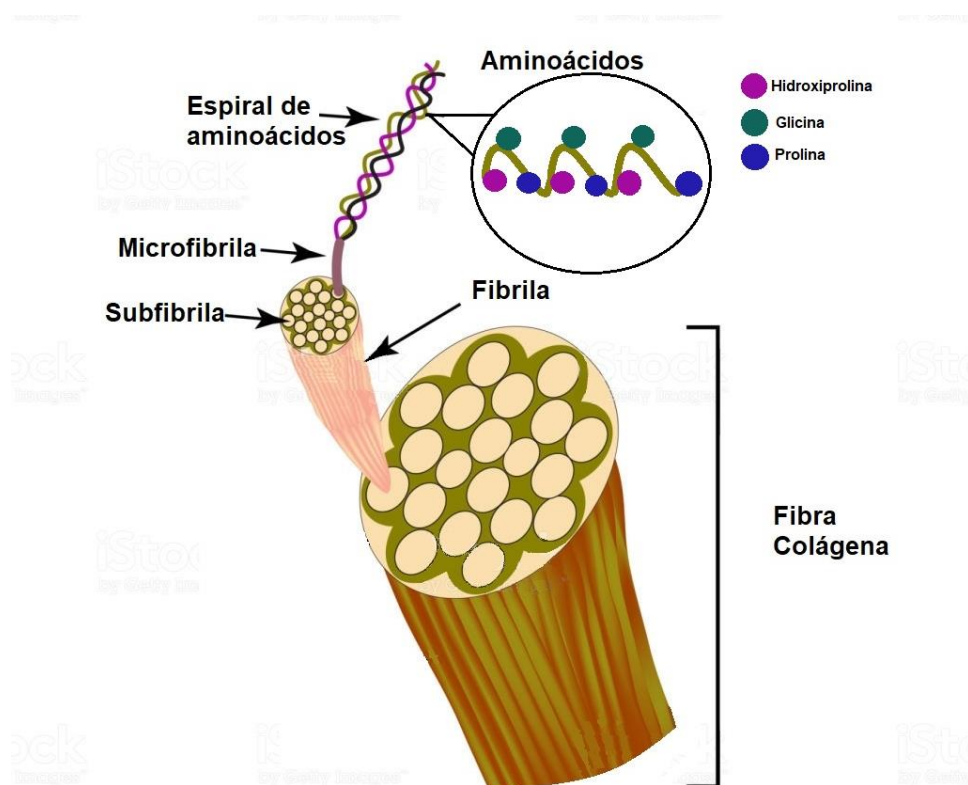
Figura 1: Estrutura da pele.

Fonte: RIVITTI, 2014.

O colágeno é o principal responsável pela resistência e elasticidade da pele além do volume dérmico, correspondendo a cerca de 80% de seu peso seco (CUNHA, 2015). O termo “colágeno” é atualmente utilizado para denominar uma família de pelo menos 27 isoformas de proteínas encontradas em tecidos conjuntivos ao longo do corpo, como nos ossos, tendões, cartilagem, veias, pele, dentes e músculos. Corresponde a 25-35% do total de proteínas em mamíferos (SIBILA, 2015). A unidade básica do colágeno é o tropocolágeno que é formado por três cadeias de polipeptídeos que se entrelaçam em formato helicoidal formando uma molécula linear com 180 nm de comprimento, 1,4 a 1,5 nm de largura e massa molar de 360 KDa (Figura 2). O colágeno tipo I (100 a 500 nm) é o mais abundante e pode ser encontrados na pele, tendões, ligamentos e ossos. Ele é constituído de três cadeias polipeptídicas (duas alfa 1 e uma alfa 2) que estão sob a forma helicoidal em sua porção central e nas extremidades permanecem globular. No colágeno tipo I, uma cadeia de polipeptídeos comum apresenta aproximadamente 1.014 resíduos de aminoácidos com uma sequência repetida ao longo da cadeia de (Gly-X-Y). Onde Gly é o aminoácido glicina, X quase sempre é prolina e o Y, hidroxiprolina ou hidroxilisina. I é prolina ou hidroxiprolina e X é outro aminoácido que pode estar presente. O colágeno tipo III (40 a 60 nm) é encontrado no tecido conjuntivo embrionário e na derme reticular ou profunda. Na biossíntese do colágeno, magnésio e zinco são necessários para translação, enquanto que para hidroxilação de prolina e lisina são necessários oxigênio, ferro e vitamina C (BRUCKNER-TUDERMAN, 2008).

A sequência de aminoácidos do colágeno mostra que a maior parte da cadeia polipeptídica está formada por 44% (Gly-X-X), 20% (Gly-X-I), 27% (Gly-I-X) e (Gly-I-I). Em geral, o colágeno contém cerca de 30% de glicina, 12% de prolina, 11% de alanina, 10% de hidroxiprolina, 1% de hidroxilisina e pequenas quantidades de aminoácidos polares e carregados (PRESTES, 2012). A diversidade da família do colágeno é determinada, principalmente, pela existência de diferente número de aminoácidos nas diversas cadeias alfa (SIBILA, 2015).

Figura 2: Estrutura da fibra colágena.



Fonte: adaptado de <https://www.shutterstock.com/>

O colágeno dérmico sintetizado por fibroblastos na pele sadia é composto por 80%-85% de colágeno tipo I e 10%-15% de colágeno tipo III (EL-DOMYNATI, 2002; SIBILA, 2015). As fibrilas de ancoragem são compostas principalmente por colágeno tipo VII e contribuem para a estabilização da junção dermoepidérmica, são capazes de mediar a adesão entre os queratinócitos basais e a derme, proporcionando resistência contra forças de cisalhamento contra a pele. O colágeno tipo IV compõe, ainda, parte da

zona de membrana basal, estrutura de transição entre epiderme e derme (BOLOGNIA, 2018).

Durante a biossíntese de colágeno, o ácido L-ascórbico (vitamina C) é co-fator para duas enzimas essenciais. A lisil e a prolil hidroxilases catalisam a hidroxilação dos resíduos prolil e lisil nos polipeptídeos colágenos, e essas modificações pós-translacionais permitem a formação e estabilização do colágeno de tripla hélice, e sua subsequente secreção no espaço extracelular como procolágeno. O procolágeno é então transformado em tropocolágeno, e finalmente fibras colágenas são formadas por um rearranjo espacial espontâneo das moléculas tropocolágenas (MANELA-AZULAY, 2003).

A pele pode variar conforme o fototipo, segundo classificação de Fitzpatrick (Tabela 1), o que tem impacto importante tanto no envelhecimento quanto na estratégia de escolha para rejuvenescimento.

Tabela 1: Tons de pele segundo a classificação dos fototipos de Fitzpatrick.

Fototipos	Cor da pele	Características	Sensibilidade ao sol
I	Branca	Queima com facilidade, nunca bronzeia	Muito sensível
II	Branca	Queima com facilidade, bronzeia muito pouco	Sensível
III	Morena clara	Queima moderadamente, bronzeia moderadamente	Moderadamente sensível
IV	Morena	Queima pouco, bronzeia moderadamente	Minimamente sensível
V	Morena escura	Queima raramente, bronzeia bastante	Pouco sensível
VI	Negra	Nunca queima, totalmente pigmentada	Insensível

Fonte: adaptado de SCHMIDT, 2011.

3.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento cutâneo constitui mecanismo complexo, de interesse coletivo devido ao aumento da expectativa de vida mundial e preocupação com a aparência. Algumas culturas associam o envelhecimento à sabedoria, enquanto outras o estigmatizam. Assim, a busca pela manutenção da juventude e o rejuvenescimento é relatada há anos por muitos povos (KLIGMAN, 1989).

O envelhecimento cutâneo faz parte do processo de envelhecimento do organismo humano que resulta na perda funcional tecidual e deve-se à associação de múltiplos fatores etiopatogênicos com achados clínicos distintos. O envelhecimento precoce da pele é também observado em doenças hereditárias associadas a defeitos nos genes que codificam proteínas e enzimas envolvidas na reparação do DNA, como na Síndrome de Werner e cútis laxa (MILEWICZ, 2000; GUINOT, 2002).

Teoria do envelhecimento

Existem diversas teorias sobre o envelhecimento celular. A senescência celular é caracterizada pela interrupção da proliferação das células, resistência a apoptose e secreção de fatores que promovem inflamação de dano tecidual. Na década de 70 observou-se que as múltiplas divisões celulares que ocorrem fisiologicamente no organismo humano, resultam em um encurtamento progressivo da porção final do DNA, denominada telômero. O encurtamento crítico dos telômeros desencadeia a ativação de um fenótipo secretor chamado resposta de dano ao DNA (RDD), resultando na senescência celular. Entretanto, atualmente, sabe-se que diversos outros estressores, podem desencadear a senescência celular, incluindo a disfunção e encurtamento dos telômeros, inadvertida ativação de oncogenes, senescência induzida por oncogenes, mudanças estruturais da cromatina, estresse epigenético, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e a persistente ativação de pontos de verificação de danos no DNA. (WANG, 2018).

Classicamente, existem dois tipos de envelhecimento cutâneo: intrínseco (visível sobretudo em áreas fotoprotegidas) e extrínseco (principalmente devido à exposição à RUV) (TOUTFAIRE, 2017). Além disso, outros fatores ambientais também influenciam o envelhecimento, como tabagismo, poluição do ar, consumo de etanol e desnutrição (HELFRICH, 2007; KOHL, 2011). A RUV aumenta a expressão de espécies reativas de oxigênio (EROs) que ativam as vias MAP-quinase, NFkb e AP-1. Ambas AP-1 e NF-kb são importantes para o balanço entre proliferação e apoptose celular, os quais estão fortemente relacionados à carcinogênese e ao envelhecimento cutâneo (PARRADO, 2016). Aproximadamente 50% do dano causado pela radiação UV são devidos à geração das EROs e o restante deve-se ao dano celular direto e outros mecanismos (BERNSTEIN, 2004). Os efeitos biológicos da radiação UV baseiam-se na absorção da luz pelos cromóforos presentes na pele e subsequente conversão da energia em reações químicas, transferindo-a para outras moléculas ou liberando luz ou calor

(PINNELL, 2003). Para uma reação fotoquímica ocorrer na pele a luz UV deve ser absorvida por um cromóforo, iniciando uma série de reações que resultam nas alterações características do fotoenvelhecimento, lesões pré-neoplásicas e cânceres de pele (TRAUTINGER, 2001). Considera-se que todo o espectro eletromagnético da luz solar, incluindo radiação infravermelha (RIV) e luz visível, constitui importante acelerador e agravante do envelhecimento por causar mutações no DNA, geração das EROs, melanogênese, liberação de citocinas próinflamatórias, angiogênese, imunossupressão, degradação da matriz extracelular e redução da síntese de colágeno dérmico (GUINOT, 2002; ALEXIADES ARMENAKAS, 2006).

A RUVB age preferencialmente na epiderme, atingindo o DNA de queratinócitos e melanócitos, produzindo fatores solúveis, como enzimas proteolíticas, que atingem a derme. A RUVA e a RIV atingem a epiderme e a derme. O desenvolvimento das rugas se deve à injúria causada pela penetração dérmica da luz UVA que aumenta o RNAm para metaloproteinase (MMPs) nos queratinócitos e fibroblastos, acarretando alterações na matriz extracelular de colágeno e fibronectina, além de atingir lípidos e proteínas. A radiação UVB induz os fibroblastos a aumentarem a produção de elastase que contribuiu para a elastose solar (PINNELL, 2003). A radiação UVA embora maior responsável pelo dano ao tecido conjuntivo dérmico, potencializa os efeitos da UVB na epiderme (YOUNG, 2017). A radiação UVB é também iniciadora de tumor, enquanto a UVA é promotora de tumor, gera mais estresse oxidativo, é mais citotóxica e 10 vezes mais eficiente que a radiação UVB em causar lipoperoxidação (DE GRUJI, 2000). A RUVA mais que a RUVB, pode causar danos indiretos ao DNA pela geração de EROs como peróxidos, ânion superóxido e oxigênio *singlet*. A RUVA danifica o DNA, inibe sua reparação, induz a síntese de MMPs e pode aumentar a agressividade biológica do câncer de pele (FISHER, 2001). O aumento da ação das MMPs pode ocorrer com a mínima exposição à radiação UV, menor que o necessário para a produção de eritema, estimulando a degradação do colágeno dérmico (FISHER, 1996). Quando ocorre a queimadura solar, o primeiro passo da inflamação é a ativação do fator nuclear NF-kb pela radiação UV que induz a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, fator de crescimento endotelial vascular e TNF-alfa que atraem neutrófilos aumentando o dano oxidativo pela produção de EROs (ABEYAMA, 2000). Os neutrófilos produzem a colagenase neutrofílica (MMP-8) e a elastase neutrofílica agravando ainda mais a degradação da matriz extracelular (KANG, 2001; KOHL, 2011). A via NF-kB também aumenta a expressão de MMP-9 (KANG, 2001).

O acúmulo de fragmentos de fibras de colágeno reduz a neocolagênese e também aumenta a degradação da matriz dérmica por regulação do tipo *feedback* positivo (KOHL, 2011). É necessário a presença de ferro para a ativação da MMP-1 (POLTE, 2004) e do fator NF-kB (REELFS, 2004). A imunossupressão causada pela radiação UV deve-se ao dano ao DNA e alteração da expressão de citocinas, como aumento dos níveis de IL-10, a qual possui atividade imunossupressora, além da redução das células de Langerhans epidérmicas (WEISS, 2004).

A RIV consiste na maior fração de energia solar (54%) a atingir a pele e é dividida em infravermelho-A (IVA) (760 a 1440 nm), infravermelho-B (IVB) (1440 a 3000 nm), infravermelho-C (IVC) (3000 nm a 1mm), penetrando menos à medida que aumenta o comprimento de onda. Apenas o IVA, 30% da RIV, penetra na pele e atinge a derme (SCHROEDER, 2010; HOLZE, 2010). Induz a degradação da matriz extracelular pela formação de EROs nas mitocôndrias e o aumento da expressão de MMPs 1 e 9 (SCHROEDER, 2008b; KOHL, 2011). Foi proposto que o citocromo C poderia ser um cromóforo para a RIVA já que a expressão de MMP-1 é em parte devida à sinalização mitocondrial retrógrada, que resulta na produção de espécies reativas (KARU, 2008). A maioria dos genes envolvidos na resposta à RIVA (ERK 1/2, p38, JNK, PI3K/AKT, STAT3 e IL-6) é ativada pelas EROs por via mitocondrial e está relacionada à matriz extracelular, homeostase do cálcio, sinalização de estresse e apoptose (CALLES, 2010). Diferentemente do modo como a RUV lesa a mitocôndria, por exposições repetitivas, a RIVA provoca deleção no DNAm por exposição isolada e também causa a sinalização retrógrada na célula (KRUTMANN, 2009). Buechner e colaboradores (2008) demonstraram que a exposição isolada à RIVA, RUVA e RUVB causou um desbalanço entre a MMP-1 e TIMP-1, em culturas de fibroblastos *in vivo* (SCHROEDER, 2008a) e diminuiu a expressão dos genes envolvidos na síntese do colágeno de novo, como COL1A1.

Um dos mais importantes moduladores da expressão gênica do tecido conjuntivo é o fator transformador de crescimento do tipo β (TGF- β), um membro da família dos fatores de crescimento liberado por macrófagos, que estimula a expressão de vários genes da matriz extracelular, incluindo os que codificam os colágenos I, III, IV e V, aparentemente por meio da transformação do TGF- β em fator de crescimento do tecido conectivo (CTGF) no fibroblasto. Esses fatores têm seus níveis reduzidos no processo de envelhecimento (CUNHA, 2015).

Histologia

A principal alteração histológica do envelhecimento intrínseco inclui a retificação da junção dermo-epidérmica. (FERNANDES, 2008; EL-DOMYATI, 2014). Além disso, ocorrem espessamento da epiderme, desorganização e atipia citológica de queratinócitos, distribuição desigual de melanócitos da camada basal, significante redução de células de Langerhans e depósito de massas amorfas de material elástico na derme papilar. Este último é considerado o principal elemento na diferenciação do envelhecimento intrínseco do extrínseco (LANDAU, 2007). No fotoenvelhecimento, a grande marca histopatológica é a elastose, que consiste em um material elástico amorfo, espesso, emaranhado e granular depositado na derme, produzido por fibroblastos. O acúmulo desse material é acompanhado pela degeneração da malha de colágeno adjacente, decorrente da ação de enzimas proteolíticas (EL-DOMINATY, 2002; EL-DOMYATI, 2014).

A quantidade de elastina diminui com a idade, mas aumenta nas áreas fotoexpostas, proporcionalmente ao acúmulo de exposição solar (RABE, 2006). Há diminuição do número, tamanho (FITZPATRICK, 1996) e densidade dos capilares na derme papilar (YANO, 2005; CHUNG, 2007). Os vasos se tornam dilatados e tortuosos (PINNELL, 2003), com aumento da espessura da parede (KLIGMAN, 1989; LAVKER, 1988). O aumento da angiogênese também se deve a ação da radiação UVB nos queratinócitos, contribuindo para o aparecimento das telangiectasias (RABE, 2006). Ocorre um desbalanço entre o fator inibidor da angiogênese, *thrombospondin-1* (TSP-1) que é reduzido e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) que é aumentado.

Durante a infância, as fibras colágenas e elásticas aumentam progressivamente, atingem um *plateau* nos adultos jovens e a partir de então, começam a declinar com a idade. Quando o balanço entre a síntese proteica e sua destruição torna-se negativo, devido ao aumento dos níveis de colagenase e metaloproteinases, o processo de envelhecimento cutâneo começa a aparecer (FERNANDES, 2008). A proporção relativa das fibras colágenas, muda com a idade. Em jovens, o colágeno cutâneo é composto por 80% de fibras do tipo I e 15% do tipo III. Com o envelhecimento, a capacidade de repor colágeno naturalmente, reduz aproximadamente 1,5% ao ano e as fibras de colágeno remanescentes aparecem desorganizadas, mais compactas e granuladas (SIBILIA, 2015). A redução de colágeno não fibrilar (tipo I e III) é uma característica da pele cronologicamente envelhecida e é agravada pelo fotoenvelhecimento. No envelhecimento cronológico, o afinamento da espessura dérmica ocorre por mudanças

bioquímicas e estruturais das fibras colágenas, elásticas e da substância fundamental (a quantidade de mucopolissacárides da substância fundamental está diminuída, especialmente a do ácido hialurônico) (EL-DOMYNATI, 2002; VARANI, 2006). Essas mudanças influenciam negativamente o turgor da pele e também impactam sobre a deposição, orientação e tamanho das fibras de colágeno (VARANI, 2006).

No envelhecimento cutâneo, o acúmulo de fibras elásticas desorganizadas, com perda das fibras colágenas, e a proporção do colágeno tipo I com a de tipo III se encontra reduzida. Varani e colaboradores (2001) sugeriram que a redução do colágeno na pele fotoenvelhecida é ocasionada tanto por aumento da degradação de colágeno pela ação das metaloproteinases (principalmente a colagenase) quanto por diminuição da produção de colágeno pelos fibroblastos. Essa interrupção na síntese de colágeno novo é ocasionada pela interação com a matriz extracelular alterada, que exerce um mecanismo inibitório sobre o fibroblasto. Quando isolado, o fibroblasto recupera sua capacidade de crescer e de produzir colágeno (VARANI, 2001; PARRADO, 2016). El-Domyati e colaboradores (2014) compararam as rugas estáticas da fronte com a pele adjacente e observaram que as mesmas exibem diminuição significativa do colágeno tipo VII, de elastina e tropoelastina. Os níveis de colágeno tipo I e tipo III foram iguais aos da pele fotoenvelhecida adjacente.

Em adultos, a única situação em que há um aumento fisiológico significativo na produção de fibras colágenas e elásticas é cicatrização de feridas (FERNANDES, 2008). Os processos de regeneração e cicatrização ocorrem de maneiras diferentes. Enquanto o processo de regeneração culmina com a produção de colágeno tipo I, mais forte e resistente, o processo de cicatrização resulta num processo inflamatório fibroso com predomínio de colágeno tipo III. Uma reparação com cicatriz se caracteriza histologicamente por organização dérmica anormal composta por pequenas bandas paralelas de colágeno tipo III e fibronectina. Uma resposta regenerativa sem cicatriz apresenta características iguais às da pele sadia (CUNHA, 2015).

Clínica

São características clínicas da pele com envelhecimento cronológico: xerose, frouxidão, atrofia, rugas finas, pigmentação irregular, telangiectasias e uma variedade de neoplasias benignas (LANDAU, 2007). Nos idosos a pele se torna fina, atrófica, frágil, translúcida, flácida, com rugas finas e tendência a formar equimoses, púrpuras e hematomas. A cicatrização se torna lenta devido à diminuição do número e capacidade

de síntese dos fibroblastos (BURROWS, LOVELL, 2010) e à diminuição do *turnover* da epiderme em pelo menos 50% a partir da oitava década da vida (KOHL, 2011). De acordo com a classificação de Fitzpatrick (1988), os fototipos I e II, ou seja, indivíduos claros, apresentam pele atrófica, com despigmentação focal, efélides e cicatrizes, além de risco aumentado de câncer de pele. Os fototipos III e IV, ou seja, indivíduos de pele mais escura, mostram hiperpigmentação difusa irreversível, aparência coriácea, rugas profundas e lentigos (KOHL, 2011). Em contraste, o envelhecimento extrínseco a pele parece mais espessa ("aspecto de couro") com rugas profundas e lentigos solares (TOUTFAIRE, 2017). O fotoenvelhecimento engloba além das alterações clínicas, as histológicas, imunológicas, celulares e moleculares que refletem a idade cronológica somada aos danos da exposição crônica descontrolada a fatores ambientais, principalmente à RUV, dependentes do estilo de vida (GUINOT, 2002; BATTISTUTA, 2006). Glogau em 1995 propôs uma classificação do envelhecimento cutâneo baseado nas características clínicas da pele, conforme Tabela 2.

Tabela 2: Escala de envelhecimento de Glogau.

Tipo I Fotoenvelhecimento Leve	Tipo II Fotoenvelhecimento moderado	Tipo III Fotoenvelhecimento avançado	Tipo IV Fotoenvelhecimento grave
Alterações mínimas da pigmentação	Primeiros lentigos solares	Discromia e telangiectasias evidentes	Cor amarelada (amarelo-acinzentada)
Nenhuma ceratose	Ceratoses raras, principalmente palpáveis	Ceratoses visíveis	Ceratoses e neoplasias malignas da pele
Nenhuma ruga, ou rugas mínima	Rugas apenas com a expressão facial	Rugas em repouso	Rugas generalizadas, pouca pele normal
Idade do paciente: segunda década de vida	Idade do paciente: terceira ou quarta décadas de vida	Idade do paciente: quinta década de vida	Idade do paciente: sexta ou sétima décadas de vida
Pouca ou nenhuma maquiagem	Geralmente aplica uma base	Sempre usa base abundante	Não pode usar maquiagem – “endurece e racha”

Fonte: GLOGAU, 1995.

3.3 ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

Considerando a relação custo/benefício a melhor abordagem terapêutica em relação à proteção solar é evitar a exposição, particularmente durante o pico de intensidade da radiação UVB, ou seja, das 10:00 às 16:00 horas, usar roupas adequadas, chapéu, óculos escuros e protetores solares de amplo espectro continuamente (RABE, 2006). Programas educacionais sobre fotoproteção com escolares levam à melhoria dos conhecimentos e das práticas de fotoexposição. Importante destacar a educação em fotoproteção, uma vez que a infância é considerada período crítico para fotoproteção, pois aproximadamente 80% da exposição solar ocorre durante essa fase da vida. Além disso, a exposição solar precoce apresenta maior influência no desenvolvimento de neoplasias cutâneas do que a exposição tardia e a fotoproteção desde os primeiros anos de vida reduz o risco de melanoma (BONFÁ, 2014).

O tratamento do envelhecimento cutâneo é útil na prevenção do desencadeamento e progressão dos sinais clínicos e histológicos, além dos benefícios estéticos. A combinação de tratamentos demonstra eficácia clínica superior principalmente para pigmentação, telangiectasias e textura da pele. Os tratamentos combinados além de serem complementares, agem sinergicamente para amenizar o envelhecimento cutâneo (TIERNEY, 2010).

3.3.1 Agentes tópicos

3.3.1.1 Fotoprotetores

A radiação ultravioleta que atinge a superfície da terra é subdividida em radiação UVA (320-400nm) e a UVB (280-320nm) (Figura 3). A radiação UVB tem maior incidência próximo ao meio dia, ao passo que a UVA incide de maneira contínua e homogênea ao longo do dia. Os efeitos da fotoexposição podem ser divididos em agudos – eritema, bronzeamento/queimadura solar, imunossupressão local, e crônicos – fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento (GONTIJO, 2009).

Figura 3: Espectro eletromagnético da luz solar.



Fonte: <https://docplayer.com.br>

Os raios UVB compreendem 5 a 10% de todo espectro UV. São responsáveis por grande parte dos efeitos biológicos cutâneos causados pela RUV, como: bronzeamento, pigmentação, produção de vitamina D3, imunossupressão e carcinogênese. É absorvido pelos cromóforos da pele (melanina, DNA, ácido urânico), atingindo somente as camadas mais superficiais da epiderme. Como consequência ocorre dano ao DNA, liberação de fatores inflamatórios que geram vasodilatação, culminando em eritema e edema (SKOTARCZAK, 2015).

A fotoproteção pode ser realizada evitando-se a exposição ao sol, através do uso de vestimentas que protegem da incidência direta da radiação e também com uso de filtro solar. Os fotoprotetores constituem o padrão ouro para proteção da pele contra a radiação solar. Entretanto, a medida do FPS referido nas embalagens é realizada *in vivo* com a quantidade de 2mg/cm² do produto. Estudos controlados verificaram que o uso rotineiro é de 0,5mg/cm² ou menos e que o uso dos fotoprotetores se correlaciona mais com o desejo de se bronzear sem queimadura do que com a prevenção do câncer de pele (THIEDEN, 2005).

Com objetivo de promover boa acurácia, os filtros solares devem conter ativos que forneçam proteção contra radiações UVA e UVB. A medida de efetividade contra UVB é dada pelo fator de proteção solar (FPS), que é calculado pela razão entre a dose eritematosa mínima (DEM) da pele protegida e a DEM da pele não protegida. A interpretação do FPS é a seguinte: um produto com FPS 4, por exemplo, permite dizer que a dose UVB requerida para causar eritema na pele fotoprottegida é 4 vezes maior quando comparada à pele não protegida (SKOTARCZAK, 2015), já fator de proteção UVA (FPUVA): valor obtido pela razão entre a dose mínima pigmentária em uma pele protegida por um protetor solar (DMPp) e a dose mínima pigmentária na mesma pele,

quando desprotegida (DMPnp) – Dose Mínima Pigmentária (DMP): dose mínima de radiação UVA requerida para produzir um escurecimento pigmentário persistente da pele com bordas claramente definidas, observado entre 2 e 4 horas após a exposição à radiação UVA (ANVISA, 2012). No Brasil, a determinação do Fator de Proteção Solar (FPS) deve ser realizada seguindo unicamente métodos *in vivo*, aplicando estritamente uma das seguintes referências ou suas atualizações: A) FDA, *Department of Health and Human Services, Sunscreen drug products for over-the-counter human use. Final Monograph: Proposed Rule, 21 CFR Part 352 et al, 1999*. B) COLIPA/JCIA/CTFA-SA. *International Sun Protection Factor (SPF) Test Method, 2006*. Já a determinação do nível da proteção UVA (FPUVA) deve ser realizada conforme uma das seguintes metodologias ou suas atualizações: A) Método *in vivo*: *European Commission – Standardization Mandate Assigned to CEN Concerning Methods for Testing Efficacy of Sunscreen Products -2006 Annex 2 - Determination of the UVA protection factor based on the principles recommended by the Japanese Cosmetic Industry Association (PPD method published 15.11.1995)*. B) COLIPA *Guideline. In Vitro Method for the Determination of the UVA Protection Factor and "Critical Wavelength" Values of Sunscreen Products, 2009* (ANVISA, 2012).

Existem duas categorias de filtros solares. Os físicos, ou inorgânicos, substâncias de origem mineral que não são capazes de penetrar na pele, mas formam uma camada na superfície cutânea absorvendo e/ou refletindo a radiação, protegem contra UVA e UVB. Seus principais representantes são o óxido de zinco, dióxido de titânio, óxido de ferro, petrolato veterinário vermelho, talco, calamina e caolim. E os químicos, ou orgânicos, moléculas de estrutura aromática que sofrem mudanças com absorção de energia da RUV. São substâncias capazes de proteger contra UVB: ácido *para*-aminobenzoico, derivados do ácido salicílico, derivados do ácido metoxicinâmico, e cânfora. Ativos contra UVA: benzofenonas (principalmente oxibenzona), avobenzona, dicânfora sulfônico, ácido sulfônico fenilbenzimidazol (SKOTARCZAK, 2015; BALOGH, 2011).

3.3.1.2 Vitamina C tópica

A vitamina C ou ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel derivada do metabolismo da glicose. O organismo humano não é capaz de sintetizá-la pela ausência da enzima gulonolactona oxidase, sendo portanto, somente adquirida através da dieta.

Todas as atividades fisiológicas e bioquímicas da vitamina C estão relacionadas à sua capacidade de doar elétrons – como um agente redutor. Desta maneira, em concentrações fisiológicas, é um poderoso antioxidante, e age removendo espécies reativas do plasma e tecidos (MONACELLI, 2017).

A vitamina C é essencial na produção de colágeno, porém é muito instável quando exposta ao ar devido à oxidação (HUMBERT, 2003). Atua como cofator para prolil e lisil hidroxilase, enzimas necessárias para estabilidade molecular e ligações cruzadas intermoleculares, respectivamente. Inibe a biossíntese de elastina reduzindo o acúmulo de elastina que ocorre na pele fotoenvelhecida, além de reduzir a pigmentação por inibição da tirosinase (MAEDA, 1996). Em modelos animais, mostra efeito protetor pela diminuição do eritema causado pela radiação UVB e das *sunburn cells* (LIN, 2003).

Raschke e colaboradores (2004) avaliaram a eficácia da vitamina C administrada por via tópica na concentração de 3% em um veículo óleo-água sobre sinais clínicos e histológicos do envelhecimento. As voluntárias (n=23) foram avaliadas após quatro semanas de uso do insumo farmacêutico ativo (IFA), através de microscopia confocal, com objetivo de analisar alterações nas papilas dérmicas, as quais tornam-se progressivamente reduzidas com o envelhecimento cutâneo. Constatou-se aumento das papilas dérmicas com significância estatística quando comparadas com a pele que recebeu creme placebo. No mesmo estudo, avaliou-se por meio de impressões faciais, a melhora da rugas periorbitais após uso do mesmo IFA por 12 semanas. O resultado foi uma melhora significativa das linhas palpebrais após o período de uso da vitamina C.

A púrpura senil, ou púrpura de Battleman, é um clássico sinal de fotoenvelhecimento e caracteriza-se por áreas de hemorragias e púrpuras, principalmente em membros superiores, evidenciando importante fragilidade cutânea. Humbert e colaboradores (2018) realizaram ensaio clínico com objetivo de avaliar a ação da vitamina C administrada por via tópica na concentração de 5% no tratamento deste sinal. Os voluntários utilizaram creme de vitamina C a 5% por 12 semanas, e verificou-se melhora de elasticidade e espessura da pele, além de melhora do aspecto clínico, todos com significância estatística.

3.3.2 Agentes sistêmicos

3.3.2.1 Antioxidantes orais

O envelhecimento celular pode ser dividido em duas categorias, baseado nos mecanismos envolvidos: encurtamento de telômero e estresse induzido, este baseado principalmente no acúmulo de estresse oxidativo gerado por EROs. As células senescentes, secretam citocinas inflamatórias e outras moléculas prejudiciais, causando dano tecidual, inclusive cutâneo. Neste contexto, agentes antioxidantes podem ter efeito benéfico. Em estudo usando modelo animal, a reposição (por via oral) de vitamina C reduziu a expressão de vias oxidantes e de rugas, atrofia cutânea e perda de elasticidade por meio do aumento de fibras colágenas e elásticas (JEONG, 2017). Associada à vitamina E, também foram evidenciados efeitos sobre fotodano agudo e crônico, também através da prevenção da formação de EROs (EBERLEIN-KÖNIG, 2005).

Os carotenoides, como *beta*-caroteno e licopeno, tem capacidade de remover os EROs gerados pela radiação UVA. Addor (2013) evidenciou que a suplementação de composto contendo vários antioxidantes (licopeno, luteína, vitamina C e E, óleo de linhaça e selênio) foi capaz de promover fotoproteção, através do aumento a DEM. Doenças como melasma, que possuem como fator agravante a exposição solar, também apresentaram benefícios quando tratados com associação de antioxidantes – licopeno, beta-caroteno e *Lactobacillus johnsonii* (WANICK, 2011). Outro estudo também corrobora os efeitos positivos dos carotenoides como adjuvantes na fotoproteção ao reduzir eritema decorrente da exposição à RUV, entretanto, destaca que estas estratégias não substituem o uso dos fotoprotetores (STAHL, 2012).

O *Polypodium leucotomos* é um potente antioxidante, derivado de uma espécie de samambaia, rico em composto fenólicos. É capaz de inibir a geração de EROs e prevenir dano ao DNA pela inibição da via AP-1 e NF-kb induzidos pela RUV, além disso, protege o sistema enzimático antioxidante endógeno. Nas células, diminui necrose a apoptose UV mediadas e inibe o remodelamento anormal da matriz extracelular (PARRADO, 2016).

Segundo revisão realizada por Sibila (2015), alterações na dieta podem alterar o funcionamento da pele assim como ocorre em situações de privações dietéticas que afetam a saúde cutânea. Os antioxidantes orais de maneira geral, têm a capacidade de neutralizar as EROs formados pela radiação UV.

3.4 ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

3.4.1 Agentes tópicos

3.4.1.1 Retinoides tópicos

Os retinoides são um grupo de substâncias derivadas da vitamina A, considerados compostos orgânicos lipossolúveis. Exercem seu efeito através da ativação nuclear de receptores específicos que regulam a transcrição gênica, culminando em ações sobre a proliferação celular, regulação de apoptose, diferenciação celular em células pré-cancerígenas e cancerígenas e inflamação. Em razão destas diversas ações, possui indicação no tratamento da acne, psoríase, ictioses, melasma, rejuvenescimento dentre outros (BECKENBACH, 2015). Tanto o envelhecimento cronológico quanto extrínseco geram aumento de MMP, o que resulta na degradação de colágeno e elastina na derme. Além disso, a RUV ativa vias inflamatórias de sinalização nuclear como MAP quinaseas, AP-1 e NFkb, gerando alterações clínicas características do envelhecimento como rugas, perda da elasticidade, alteração da textura e surgimento de manchas hiperocrômicas (PARRADO, 2016).

O uso tópico de retinoides com o objetivo de rejuvenescimento possui diversas vias de ação. O ácido retinoico é capaz de alterar a diferenciação celular epidérmica, causando hiperplasia desde a camada basal até a granulosa, aumentando a resistência da pele à RUV. Foi observado também que possui ação benéfica nas alterações discromicas, através de inibição da tirosinase, redução da transferência de melanossomos e redução de queratinocitos contendo melanina. Nas rugas, age contra a destruição de fibras colágenas e elásticas, através da inibição das MMP e do aumento dos níveis de inibidor tecidual de MMP, TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinase*). A melhora na textura é observada pela hiperplasia epidérmica e pelo aumento de mucina, o que subsequentemente aumenta a hidratação cutânea, culminando em melhor textura. Tais resultados são decorrentes da inibição das vias AP-1, NF-kb e p53. Os retinoides ainda, são capazes de aumentar o colágeno tipo VII, melhorando a conexão dermo-epidérmica e como consequência melhorando a fragilidade cutânea decorrente do envelhecimento (RIAHI, 2016).

A absorção percutânea dos retinoides é mínima, porém, por segurança seu uso está contra-indicado em gestantes, uma vez que os retinoides sistêmicos são

teratogênicos. Dentre os efeitos adversos do uso tópico podemos citar: eritema, descamação e sensação de queimação. Fotossensibilidade e queimadura à exposição solar podem ocorrer, devendo a fotoproteção ser uma medida associada (BECKENBACH, 2015).

3.4.2 Agentes sistêmicos

3.4.2.1 Colágeno hidrolisado

Trata-se de uma proteína natural derivada do colágeno nativo, encontrado na pele e ossos (particularmente de bovinos, suínos, aves e peixes) (PRESTES, 2012). O colágeno hidrolisado (CH) é uma mescla de peptídeos de colágeno com peso molecular inferior a 5 kDa. Se obtém da gelatinização e posterior hidrólise enzimática de colágeno nativo procedente de tecidos animais ricos nesta proteína. O colágeno contém 16% de aminoácidos essenciais, sendo assim, é importante ingeri-lo em sua forma assimilável através da mucosa intestinal. A partir dos 25-30 anos, as células humanas perdem gradativamente sua capacidade de produzir colágeno, de maneira que anualmente perdemos 1,5% de colágeno tissular (JUHE, 2015).

Zeijdner e colaboradores (2002) observaram que a absorção do CH é de 82% nas primeiras 6 horas após a ingestão, e aumenta para 95% após 12 horas; neste momento é quando atinge seu pico na pele (OESSER, 1999).

Estudo *in vivo* demonstra que os derivados do CH alcançam tecidos colagenosos como cartilagem, ossos, músculos e pele (OESSER, 1999). Yazaki e colaboradores (2017) realizaram estudo experimental em humano e em modelo animal, e observaram que após ingestão oral de colágeno hidrolisado rico em Gly-Pro-Hyp houve aumento de Gly-Pro-Hyp no plasma humano e animal, e na pele animal. Sugeriu-se ainda que a Pro-Hyp encontrada na pele animal pode ser derivada da Gly-Pro-Hyp do plasma. Além disso, observou-se que não só Pro-Hyp, mas também outros peptídeos derivados do colágeno foram transportados para pele após ingestão de CH, nos ratos. Ala-Hyp foram os peptídeos mais abundantes no plasma humano, e o segundo nos ratos. Surpreendente, nos animais, a incorporação de Ala-Hyp na pele, foi muito baixa, sugerindo que a pele possa ter uma especificidade de peptídeos para incorporação eficiente. Gly-Pro-Hyp foi o segundo tripeptídeo mais abundante no plasma humano.

Matsuda e colaboradores (2006) observaram, em modelos animais, que a ingestão de peptídeos de colágeno foi capaz de induzir aumento da densidade de fibroblastos na derme, assim como aumento de densidade e diâmetro de fibras colágenas.

Watanabe-kamiyama e colaboradores (2010), em estudo experimental, encontraram peptídeos de colágeno hidrolisado através de radiomarcadores na pele de animais após 14 dias de ingestão. Além disso, através de análise da pele após hidrólise, foi sugerido que o colágeno suplementado foi utilizado como substrato para produção endógena de proteínas nos camundongos.

O *Food and Drug Administration (FDA)* classificou a gelatina, de onde peptídeos de colágeno são derivados, como substâncias seguras. A *World Health Organization (WHO)* e a *European Commission for Health and Consumer Protection*, também confirmaram a segurança do colágeno hidrolisado (*apud* SIBILA 2015).

Por meio de ensaio clínico randomizado, Choi (2014) avaliou a suplementação de peptídeos de colágeno por 12 semanas, e observou melhora na hidratação cutânea bem como na elasticidade. Parte dos voluntários deste estudo, suplementaram colágeno associado a baixas doses de vitamina C e não foi observada superioridade dos efeitos nestes pacientes.

3.4.3 Agentes Injetáveis

Os procedimentos injetáveis que visam rejuvenescimento incluem: a aplicação de toxina botulínica, o preenchimento com ácido hialurônico, a bioestimulação com ácido poli-L-lático e a hidroxiapatita de cálcio. Tais técnicas não são estão no escopo da atual revisão, entretanto destacamos a necessidade de abordá-los brevemente.

A toxina botulínica tipo A vem sendo empregada desde 2002 para diminuição das rugas glabellares dinâmicas. Trata-se de exotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*, a qual inibe a transmissão neuromuscular, bloqueando as rugas dinâmicas da face. Apesar de não agir diretamente na reversão das alterações na matriz extracelular, produz uma aparência rejuvenescida pelo relaxamento da musculatura (CARRUTHERS, 2002).

O uso do ácido hialurônico na medicina, se iniciou há anos atrás com a função de reposição tecidual em procedimentos ortopédicos e oftalmológicos. Seu uso cosmético como preenchedor se iniciou em 1996 na Europa, com objetivo de

reestabelecer a perda tecidual, dérmica e hipodérmica ocasionada pelo envelhecimento, e vem desde então, sendo usado amplamente na Dermatologia. Um implante tecidual cosmético necessita das seguintes características: biocompatibilidade ou baixa reatividade tecidual, migração mínima, fácil aplicação, bioabsorção, não teratogenicidade e não carcinogênese. O ácido hialurônico preenche a todos estes critérios, podendo ser utilizado com segurança (GREENE, 2015).

O ácido poli-L-láctico (PLLA) é polímero biocompatível, reabsorvível, imunologicamente inerte, que induz a neocolagênese, indicado para restauração do volume facial associado à lipoatrofia facial. Teve seu uso aprovado em 1999 na Europa. O mecanismo de ação consiste na estimulação de fibroblastos, em resposta a uma inflamação tecidual subclínica. Essa fibroplasia produz o resultado cosmético desejado. O novo colágeno começa a se formar após um mês e continua a aumentar por período de nove meses a um ano. Com meia vida estimada em 31 dias, o PLLA é totalmente eliminado do organismo em aproximadamente 18 meses. O PLLA não é injetado diretamente em rugas ou sulcos, mas difusamente em áreas que se apresentam côncavas ou áreas de sombra, causadas por perda de gordura hipodérmica e/ou subcutânea devido ao envelhecimento (MACHADO FILHO, 2013).

Por fim, a hidroxiapatita de cálcio é um composto biocompatível, biodegradável e reabsorvível, capaz de estimular a produção endógena de colágeno. Pode promover volumização quando pouco diluído e bioestimulação quando hiperdiluído. É associado a um perfil de segurança e efetividade para tratamento de flacidez, textura, rugas e perda de volume, tanto facial quanto corporal (DE ALMEIDA, 2019).

3.4.4 Procedimentos

3.4.4.1 *Peeling* químico

Do inglês “*to peel*”, que significa descamar, os *peelings* químicos têm como princípio a aplicação de ativos sobre a pele com objetivo de promover a descamação da epiderme e derme e desta maneira melhoram aspectos como pigmentações irregulares, textura, rugas, dilatação de poros, acne, entre outros. São classificados em função da profundidade que atingem: muito superficiais: removem o estrato córneo – profundidade de 0,06 mm; superficiais: provocam esfoliação de toda epiderme – da

camada granulosa até a basal (0,45 mm); médios: atingem a derme papilar (0,60 mm); profundos: atingem a derme reticular média (0,80 mm). Quanto maior a profundidade, melhores são os resultados, entretanto, maiores também são os riscos de complicações como hiperpigmentação, hipopigmentação, cicatrizes, reativação de herpes simples (YOKOMIZO, 2013).

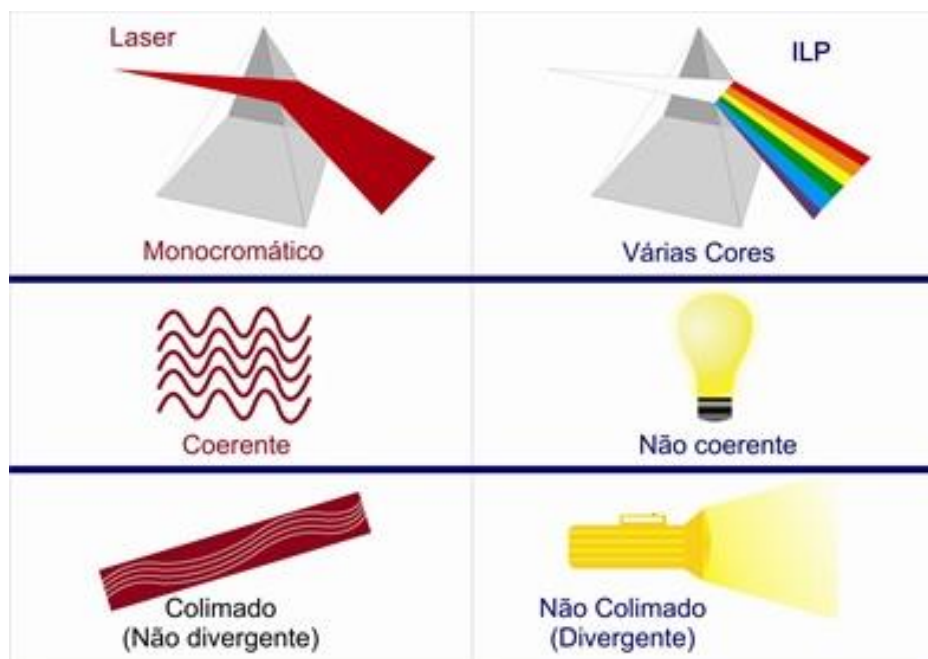
Para a realização dos *peelings* é necessário o preparo prévio da pele, com o objetivo de promover uniformização na penetração do ativo, evitando resultados irregulares, em geral por duas semanas antes do procedimento. Apenas os de profundidade muito superficiais dispensam preparo. É importante também a seleção do fototipo de pele considerando cada ativo a ser utilizado. Fototipos mais altos apresentam maiores índices de complicações discrômicas. É importante avaliar, além do fototipo, o grau de envelhecimento (Escada de Glogau), história farmacológica tópica e sistêmica prévia e história de fotoexposição (WEISSLER, 2017).

São exemplos de princípios ativos: ácido retinoico (3-10%), ácido glicólico (30-80%), ácido tricloroacético (10-90%), ácido salicílico 30%, solução de Jessner (ácido láctico, ácido salicílico e resorcina todos a 14%) e fenol 88%. A concentração dos princípios ativos, assim como o número de camadas, determinam a profundidade a ser atingida (SOLEYMANI, 2018).

3.4.4.2 Luz Intensa Pulsada (LIP)

A LIP consiste em dispositivo que gera um feixe de luz não coerente, não colimado, policromático que pode ser ajustado para múltiplos comprimentos de onda, fluência e duração de pulso (Figura 4).

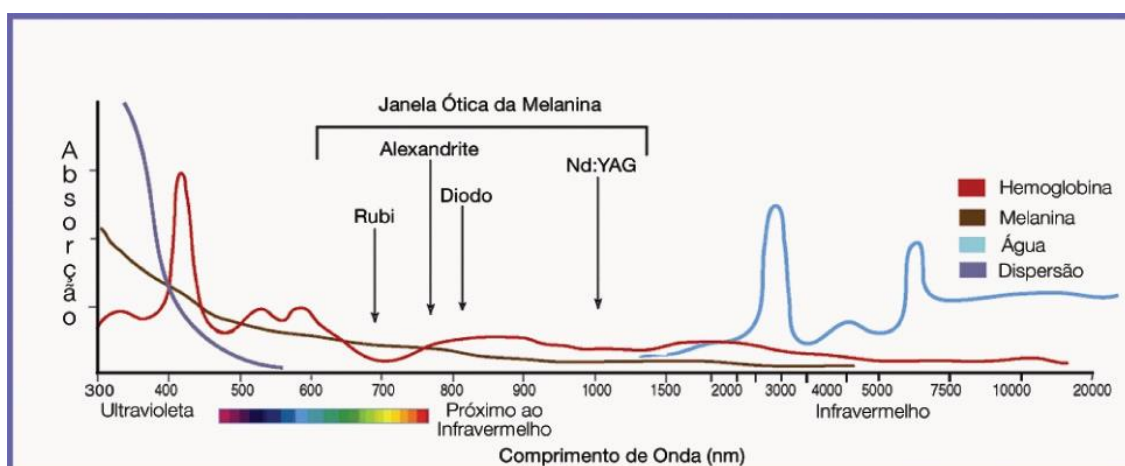
Figura 4: Propriedades físicas da luz intensa pulsada e do laser.



Fonte: <https://docplayer.com.br/>

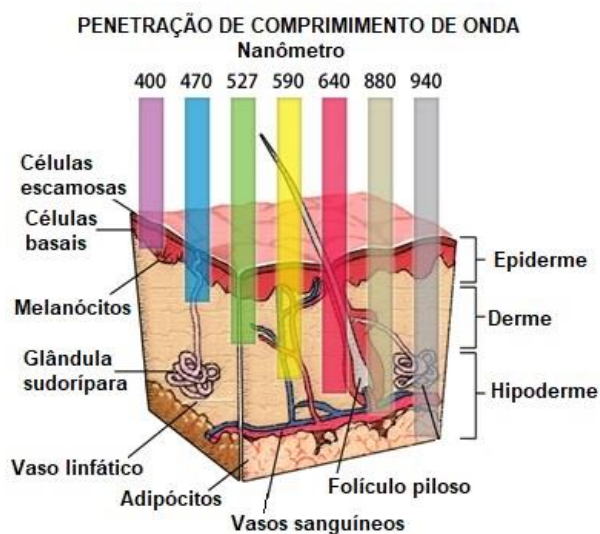
A luz intensa pulsada age através da fototermólise seletiva, possuindo ação no tratamento de acne, lesões vasculares, manchas hiperocrômicas, fotodano e epilação. Cada cromóforo da pele é absorvido por comprimentos de onda diferentes (Figura 5). Além disso, cada comprimento de onda, atinge determinada camada da pele, gerando seus efeitos biológicos (Figura 6).

Figura 5: Curva de absorção dos principais cromóforos da pele.



Fonte: CAMPOS, 2009.

Figura 6: Profundidade da pele atingida por cada comprimento de onda.



Fonte: <https://lavishlightmask.com/>

O tratamento é bastante efetivo para lesões de etiologia vascular e manchas hipercrômicas. No que tange o rejuvenescimento cutâneo, é capaz de melhorar a textura e as rugas finas, sobretudo após múltiplas sessões (DIBERNARDO, 2016). Heldelund e colaboradores (2006) constataram melhora de aspectos da pele fotoenvelhecida: textura, telangiectasias e pigmentação irregular, mas não foi capaz de demonstrar melhoras em rugas. Goldberg e colaboradores (2000) verificaram aumento de fibras colágenas na derme, através de biópsia realizada após 6 meses da realização de 4 sessões de LIP. Entretanto, deve-se considerar o tamanho da amostra estudada, de apenas cinco pacientes.

Como desvantagem desta modalidade, a falta de seletividade dos feixes de luz, pode gerar inadvertida absorção de energia pela melanina epidérmica, podendo causar queimaduras, hiperpigmentação e hipopigmentação. Fato que ocorre com maior frequência em fototipos acima de III e/ou em pele bronzeada (DIBERNARDO, 2016).

3.4.4.3 Laser

Os lasers (*light amplification stimulated by the emission of radiation*) são raios de luz colimados, coerentes de comprimento de onda único (Figura 4). Agem através da produção de calor: pequenas elevações de temperatura produzem bioestimulação; elevações entre 60°C e 85°C provocam a coagulação; acima de 85°C, carbonização; e a vaporização ocorre com temperatura próxima aos 100°C. A energia produzida é

absorvida na pele a depender do cromóforo alvo e do comprimento de onda emitido (Figura 5) (CAMPOS, 2009). Os lasers pulsados também podem causar efeitos biomecânicos. O aquecimento súbito provoca expansão térmica com consequentes ondas acústicas e/ou de choque. Essas ondas podem romper ou aumentar a permeabilidade das membranas celulares. Uma série de parâmetros controla os efeitos do laser nos tecidos, incluindo o comprimento de onda, a fluência, a irradiação, o tamanho do alvo e a duração do pulso. O efeito de “bioestimulação” também tem sido utilizado com a terapia de luz de baixa intensidade (TLBI), através das fontes de laser e diodos emissores de luz (LED). O FDA liberou os lasers vermelhos de baixa potência (630-800nm) para estimular o crescimento de cabelos na alopecia de padrão masculino. Acredita-se que ocorra a estimulação da atividade mitocondrial por meio da absorção da luz (BOLOGNIA, 2018).

Laser ablativo

Os lasers ablativos são caracterizados pela destruição completa da epiderme. Seus principais representantes são o laser de CO₂, que possui comprimento de onda de 10600 nm e o Erbium: YAG que emite ondas de 2940 nm.

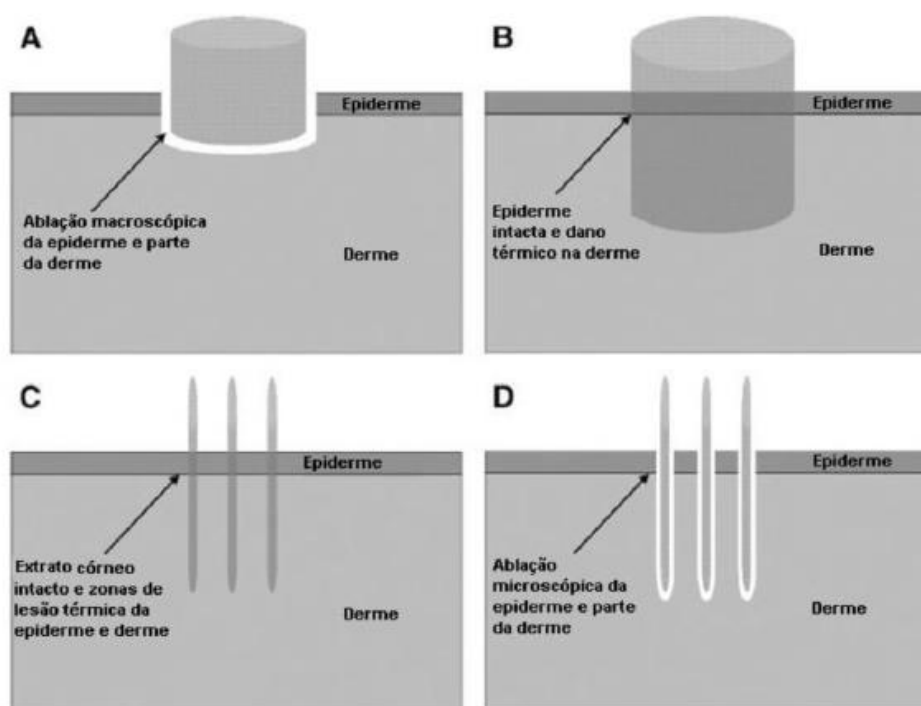
O primeiro tem como princípio o dano térmico coagulativo para o rejuvenescimento cutâneo, e está associado a efeitos adversos como discromias e eritema persistente, que podem permanecer por mais de 2 semanas. Já o Erbium:YAG em razão do seu comprimento de onda, 2940 nm, ser próximo do pico de absorção da água (3000 nm) tem como resultado a maior absorção da energia pela epiderme e derme papilar, produzindo ablação mais superficial com menor dano térmico subjacente do que o laser CO₂. Por este motivo, apresenta período de recuperação mais curto (YALICI-ARMAGAN, 2018; BORGES, 2014). Em estudo de revisão, comparando as duas modalidades, evidenciou-se que o laser CO₂ apresenta resultados superiores quando comparado ao Erbium:YAG no que diz respeito a melhora de rugas. Entretanto, o CO₂ apresentou também maiores efeitos adversos como: maior incidência de eritema, hipopigmentação e presença de crostas, e ambos apresentaram incidência de hiperpigmentação semelhantes (CHEN, 2017).

As principais desvantagens do uso dos lasers ablativos são os possíveis efeitos adversos como, eritema, edema, crostas, discromias, cicatrizes, reativação de herpes simples, que podem em 10 a 15% dos casos, se tornarem prolongados, durando até 4-5 meses (BADRAN, 2018), além do alto custo operacional do equipamento.

Laser não ablativo

O princípio do laser não ablativo, como o Nd:YAG 1064nm, baseia-se na penetração de energia através da epiderme atingindo a derme, sem causar ablação das células epiteliais (CUNHA, 2015). A bioestimulação térmica gerada na derme, produz efeito nas fibras colágenas, causando sua degeneração, em seguida, proliferação e reorganização, promovendo espessamento da derme e como consequência final há melhora de rugas (DE SICA, 2016). A Figura 7 ilustra como ocorre a penetração das ondas de *laser* na pele, nas diversas modalidades descritas.

Figura 7: Mecanismo de ação dos lasers.



Legenda: A: Laser ablativo convencional, provoca ablação completa da epiderme. B: Laser não ablativo, não remove a epiderme e causa lesão térmica na derme. C: Laser fracionado não ablativo, deixa a epiderme intacta e cria colunas microscópicas de lesão epidérmica e dérmica. D: Laser ablativo fracionado, forma colunas de ablação dermo-epidérmicas. Fonte: CAMPOS, 2009.

Yang e colaboradores (2018) avaliaram, em modelo animal, a indução da produção de colágeno após irradiação da pele com *laser Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet* (Nd:YAG) comprimento de onda de 1064 nm. Os autores observaram aumento nos níveis de hidroxiprolina e de colágeno na pele dos animais após 8 sessões (duas por semana, por 4 semanas), além disso também foi constatados

redução de MMP-2 e aumento de TIMP-1, evidências indiretas de redução da degradação de fibras colágenas.

Laser Fracionado Ablativo

Em 2004, foi introduzido o conceito de fototermólise fracionada (Figura 7), que consiste na produção de dano térmico em colunas de coagulação dermoepidérmicas, sem ablação completa da epiderme, deixando áreas de pele não tratada entre elas, o que promove a proliferação tecidual favorecendo o reparo das áreas tratadas (MANSTEIN, 2004).

O uso do laser ablativo fracionado foi introduzido em 2006, com o objetivo de obter uma técnica tão eficiente na remoção de rugas quanto o CO₂ ablativo e tão segura quanto o *resurfacing* fracionado não ablativo (CAMPOS, 2009).

Com a finalidade de comparar os efeitos histológico do laser Erbium:YAG nas modalidades ablativa e fracionada, El-Domyati e colaboradores (2013) realizaram 4 sessões do laser fracionado (LF) em parte dos paciente e uma sessão no modo ablativo nos outros voluntários e pode observar que ambos os tratamentos demonstraram aumento quantitativo do colágeno tipo I, III e VII. Entretanto, a modalidade fracionada apresenta menos risco de efeitos adversos, como ocorreu no ablativo (eritema persistente). O fracionamento do laser CO₂ também trouxe maior segurança quanto aos eventos adversos quando comparados ao *resurfacing* ablativo, e apesar de os resultados serem menos significativos que este, o uso do LF é desejável e pode atingir resultados semelhantes à modalidade tradicional, com a correta aplicação da técnica. (HUNZEKER, 2009).

Laser fracionado não ablativo

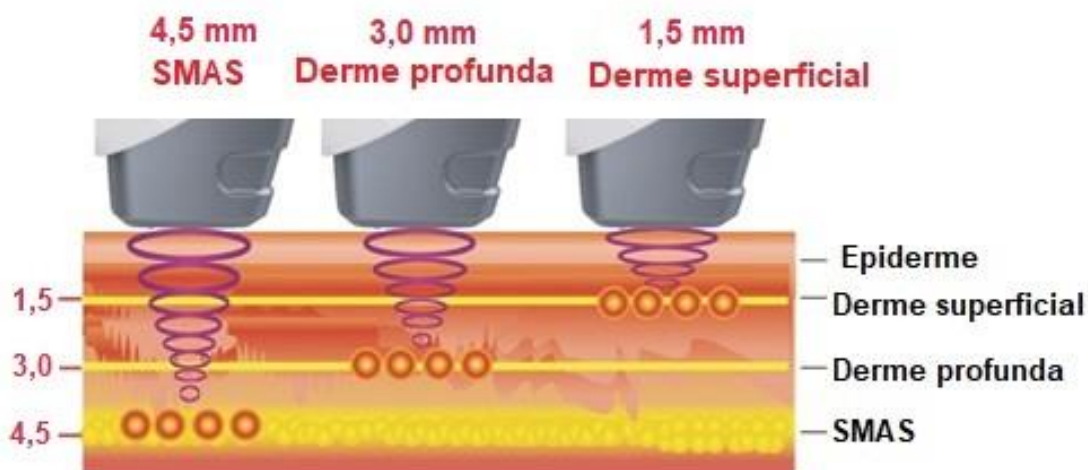
Compreendem aparelhos de lasers que utilizam raios de 1.440, 1.540, 1.550 e 1.565nm. Por serem bem absorvidos pela água, sua principal indicação é o estímulo da síntese e remodelação do colágeno. Os raios promovem colunas de coagulação na pele, mantendo a epiderme do local intacta, ou seja, não promovem sua ablação. Nessa coluna, inicia-se um processo de recomposição de toda a área coagulada, no sentido dermoepidérmico, após algumas horas, com duração de 14 dias. A principal indicação é o fotoenvelhecimento leve, pois a capacidade de neocolagênese dessa técnica é limitada, por esse motivo, são necessárias de quatro a cinco sessões de tratamento para se atingir o objetivo. A remoção de pigmentos epidérmicos e dérmicos superficiais constitui uma

segunda indicação. A técnica é realizada com alto grau de segurança e poucos efeitos colaterais. Possui alto custo operacional (CAMPOS, 2009).

3.4.4.4 Ultrassom microfocado

O ultrassom microfocado é uma modalidade recente de tratamento para rugas e flacidez que consiste na aplicação de ondas sonoras através de um equipamento e suas ponteiros, capaz de produzir e emitir calor através da pele. A energia acústica atinge tecidos entre a derme reticular e fáscia muscular e o Sistema Músculo Aponeurótico Superficial (SMAS) – consiste em uma camada fibromuscular distinta, que se conecta a regiões do sulco nasolabial e lábio superior, frontal, parotídeo, zigomático e infra-orbital, possuindo morfofuncionalidade importante no envelhecimento facial (HÎNGANU, 2018). A energia é gerada em pequenas zonas de tratamento (Figura 8).

Figura 8: Camadas da pele atingidas com diferentes ponteiros do ultrassom microfocado.



Legenda: SMAS – Sistema Músculo Aponeturótico Superficial.

Fonte: <http://medical-esthetique.fr>

O objetivo é produzir uma injúria térmica e em seguida um processo de cicatrização profundo, com uma remodelação de colágeno robusta e duradoura, mantendo a epiderme sem alterações (SAKET, 2017).

A injúria gerada causa um processo histopatológico de necrose de coagulação. Altas fluências aplicadas resultam em uma maior área de necrose. Desta maneira, a avaliação correta da condição da pele a ser tratada é de suma importância para obtenção

dos resultados desejados, bem como para prevenir efeitos adversos como queimaduras, dano e perda indesejada de gordura subcutânea e nódulos dérmicos, proporcionados pelo aumento não controlado de energia na área tratada. Possui como inconveniente a dor durante o procedimento. Entretanto, o principal limitador de sua utilização rotineira é o alto custo do equipamento (PARK, 2017).

A Figura 9 representa todas as tecnologias supracitadas.

Figura 9: Equipamentos disponíveis comercialmente contendo tecnologia embarcada que auxilia na promoção do rejuvenescimento cutâneo.



Legenda: da esquerda para direita: LIP, laser CO₂, laser não ablativo, ultrassom microfocado.

Fonte: <https://htmeletronica.com.br>; <https://advicemaster.com.br>;
<https://pt.almalasers.com>; <https://htmeletronica.com.br/produtos/ultrafocus/>.

3.4.4.5 Microagulhamento

Alguns métodos utilizados para rejuvenescimento como *peelings* profundos, lasers ablativos como CO₂, e a dermabrasão possuem o mesmo princípio: danificar a epiderme e causa fibrose. A fibrose então, causa o espessamento cutâneo, muitas vezes de aspecto cicatricial, pois há a perda da derme papilar e sua arquitetura. A destruição da epiderme gera mudanças severas na derme, que conseqüentemente inicia resposta inflamatória estimulando fibroblastos a produzirem colágeno cicatricial, em orientação paralela à epiderme, ao invés de uma rede entrelaçada observada em condições fisiológicas. Para o rejuvenescimento da pele facial com aparência realmente jovem, é necessário uma epiderme perfeita com uma derme papilar natural. As técnicas de laser

fracionado e o microagulhamento surgem com intensão de preservar em parte a epiderme, para que o dano controlado ao tecido permita um melhor processo cicatricial (FERNANDES, 2008).

A técnica do microagulhamento, também conhecida como indução percutânea de colágeno por agulhas, foi primeiramente desenvolvido por Fernandes no início dos anos 2000 (FERNANDES, 2002) como estratégia para tratar rugas e flacidez faciais. Para tal, ainda hoje é utilizado um dispositivo circular com múltiplas agulhas enfileiradas – podendo variar o comprimento das agulhas – acoplado a um cabo para apoio manual (Figura 10).

Figura 10: Dispositivo (*Derma Roller*) empregado para a realização do microagulhamento.



Fonte: <http://mtoimportadora.com.br>

Anteriormente, em 1995, o uso das agulhas com objetivo de promover neocolagênese para tratar cicatrizes atróficas provenientes de acne, já fora descrito, porém, nesta foram usadas agulhas hipodérmicas e não um dispositivo com múltiplas agulhas, denominado *roller* (ORENTREICH, 1995).

A técnica com agulhas é capaz de quebrar o colágeno antigo na derme superficial, promover a remoção do colágeno danificado e ainda produzir mais colágeno abaixo da epiderme. As centenas de perfurações através da epiderme e derme papilar dão início ao processo fisiológico de cicatrização, o qual promove a liberação de diversos fatores de crescimento e infiltração de fibroblastos. Neste meio, os fibroblastos inevitavelmente tornam-se ativados, fato que culmina com a produção de colágenos tipo III e I (IRIARTE, 2017). Naturalmente, a conversão de colágeno tipo III em tipo I torna a rede mais firme, o que tenciona a pele frouxa e atenua rugas e cicatrizes (FERNANDES, 2008).

Estudos sugerem que a criação de microcanais na pele através do microagulhamento induz uma injúria cutânea controlada com mínimo dano epidérmico e simultaneamente estimula a derme por meio de uma cascata de inflamatória de cicatrização. Esta inflamação ocorre em 3 fases. Na primeira, há a liberação de fatores de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fatores de crescimento transformador alfa e beta (TGF alfa e beta) (AUST, 2011; AUST, 2010; FERNANDES, 2008). Este processo de sinalização celular promove já na segunda fase a neovascularização, a proliferação e a migração de células inflamatórias que estimulam a produção de fibroblastos. O resultado disso é a formação de glicosaminoglicanos, proteoglicanos, elastina e colágeno tipo III, que atinge seu pico de produção em 5 a 7 dias após a injúria. Na terceira fase, ocorre a maturação, quando colágeno tipo III é gradualmente substituído por colágeno tipo I, resultando em maior resistência cutânea à tração. Essa transformação ocorre em meses até anos (LEE, 2014; LIMA, 2013; AUST, 2010; FERNANDES, 2008; FERNANDES, 2005). Acredita-se que o fato da técnica manter a epiderme preservada, favoreça a maior produção de TGFB3 ao invés de TGFB1 e B2, estes associados à deposição cicatricial de colágeno, enquanto o TGFB3 relaciona-se ao processo de regeneração fisiológico (FERNANDES, 2008). Esse é um dos benefícios deste procedimento quando comparado com outros que geram predominantemente cicatrizes fibróticas, provenientes de colágeno tipo III, como lasers ablativos (ABLON 2018; BADRAN, 2018). Existem, ainda, evidências que sugerem que a produção de TGFB3 possa ser um fator chave no processo de cicatrização, diretamente relacionado com a redução da formação de cicatrizes hipertróficas (SO, 2011).

Interessante destacar algumas funções dos fatores de crescimento liberados após o microagulhamento como: o fator de crescimento de fibroblastos que estimula não só a proliferação destas células, mas também a formação de novos vasos sanguíneos; os fatores de crescimento de plaquetas e TGFbeta que promovem quimiotaxia de fibroblastos e os estimula a produzir colágeno e elastina, estas reações são dependentes de vitamina C, uma vez que sem ela, os aminoácidos como lisina e prolina não são incorporados à cadeia, produzindo uma fibra defeituosa (FERNANDES, 2005).

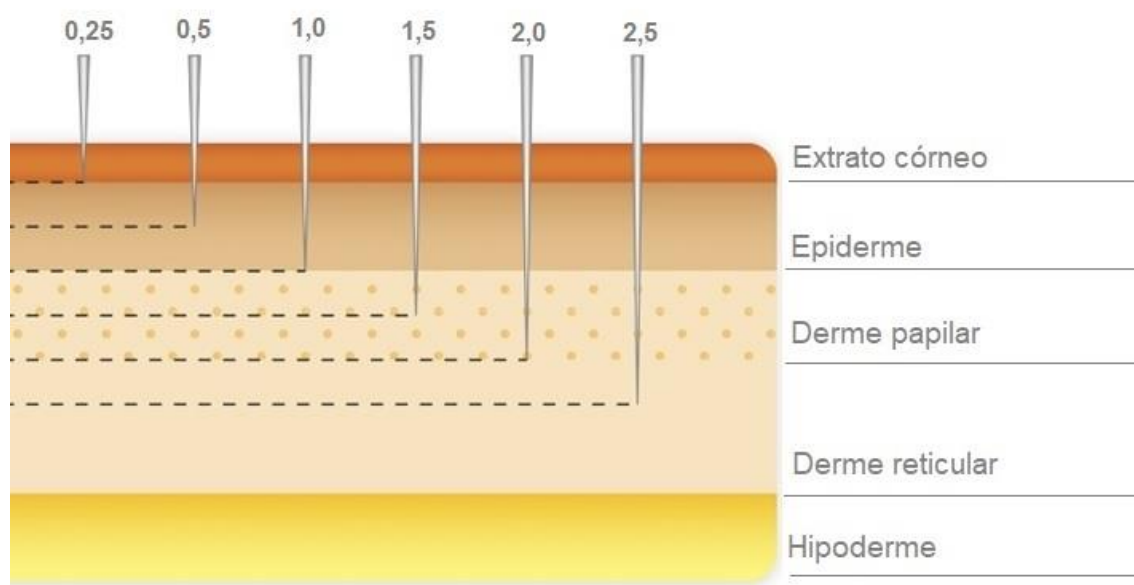
Em um outro estudo, observou-se aumento de colágenos tipo I, III e VII após microagulhamento e a quantidade destes foi maior após múltiplas sessões (EL-DOMYATI, 2015). Acredita-se que a reorganização de fibras colágenas existentes e o simultâneo aumento de produção de novos componentes estruturais da derme após o

microagulhamento sejam os responsáveis pelo aumento da firmeza da pele. O aumento tanto de fibras colágenas quanto elásticas justificam a redução de rugas após o procedimento e espera-se que os resultados clínicos comecem a aparecer após 6 a 8 semanas após o microagulhamento (ALSTER, 2017).

Histologicamente, foi observado que após 4 meses do microagulhamento, houve um aumento considerável na deposição de colágeno, e que este apresentava-se não em bandas paralelas à epiderme mas, no padrão reticular fisiológico. O aumento de fibras elásticas também foi demonstrado (FERNANDES, 2008).

Atualmente, as principais indicações do microagulhamento na Dermatologia incluem: cicatrizes de acne, rugas, flacidez, cicatrizes pós-traumáticas e pós-queimadura e estrias. Existem diversos dispositivos no mercado, que variam no comprimento das agulhas (Figura 11), assim como na quantidade, diâmetro, configuração e material das mesmas. Podem se apresentar como dispositivos manuais ou máquinas automatizadas (ALSTER, 2017). A intensidade das reações é proporcional ao comprimento de agulha utilizado. Estima-se que aproximadamente 50 a 70% da agulha penetre na pele. Sendo assim, a escolha do comprimento de agulha está na dependência do tipo de pele e do objetivo de tratamento desejado com o procedimento (LIMA, 2013). A pressão vertical máxima exercida sobre o dispositivo de agulhas é de 6 N, pressões superiores podem ocasionar danos aos tecidos profundos (FABBROCINI, 2009).

Figura 11: Profundidade da pele atingida por cada comprimento (mm) de agulha.



Fonte: adaptado de <http://imageperfectlaser.com>

Diante do exposto sobre as estratégias disponíveis atualmente, propomos a associação do microagulhamento e a suplementação oral de colágeno com objetivo de avaliar a provável produção endógena desta proteína, podendo resultar em maior eficácia no tratamento do envelhecimento cutâneo facial.

3.5 METODOLOGIAS DE AVALIAÇÃO DA PELE

3.5.1 Histopatologia

O método laboratorial mais utilizado em dermatopatologia é o da análise morfológica das biópsias de pele coradas pela hematoxilina e eosina. Há situações em que a avaliação histológica precisa ser complementada por outros métodos, como: colorações especiais, imunohistoquímica, imunofluorescência, microscopia eletrônica e biologia molecular (BELDA JUNIOR, 2018).

O colágeno, principal constituinte dérmico, pode ser avaliado ou quantificado utilizando diferentes técnicas como imunoistoquímica e diversas colorações especiais no anatomopatológico: tricrômico de Masson, picrosirius *red*, tricrômico de Weigert-van Gieson, Verhoeff. A coloração especial picrosirius *red* destaca a birrefringência natural das fibras colágenas quando expostas à luz polarizada. Os resultados advindos

da birrefringência permitem avaliar a organização das fibras colágenas nos tecidos. O colágeno tipo I apresenta coloração amarelo-avermelhada, enquanto o tipo III, esverdeada (COELHO, 2018).

3.5.2 Morfometria computadorizada

A morfometria é um método que permite a medição de estruturas anatômicas, facilitando a análise das imagens. É realizada uma análise quantitativa bidimensional que determina comprimentos, áreas, perímetros e benefícios de imagem na análise de *software* (MANELA-AZULAY, 2010). As imagens histológicas são obtidas por uma câmera de alta resolução AxioCam – Carl Zeiss® anexado ao microscópico Zeiss® que transmite a imagem a um computador. É utilizada uma escala milimétrica padronizada para diversos objetivos, com possíveis aumentos de 4, 10 ou 40 vezes. Podem ser mensurados por exemplo: espessuras epidérmica e dérmica e contagem de fibras colágenas após colorações especiais (INFORZATO, 2018).

3.5.3 Microscopia confocal reflectante a laser

Nesta técnica, emprega-se uma fonte de laser diodo com comprimento de onda de 830 nm e menos de 20 mW, o que garante uma penetração no tecido sem danificá-lo. Esta luz é direcionada para área a ser examinada por um sistema de lentes interconectadas. A luz, é então, absorvida, dispersa e refletida pelas diversas estruturas da pele de acordo com os diferentes índices de refração de cada componente cutâneo. O sistema proporciona a geração de imagens em seções horizontais da pele até a profundidade de aproximadamente 250 μm com resolução lateral de 1 μm . Cada imagem corresponde a uma área de 500 x 500 μm . Elas podem ser feitas em tempo real, de forma não invasiva e repetidas vezes. Por meio do *software* do aparelho, é possível formar composição de várias unidades de imagens “em mosaico”, com uma área de até 8 x 8 mm. Também é possível formar composições de imagens consecutivas da superfície cutânea até a derme papilar, ou seja, a análise por camadas da pele (LEVINE, 2018).

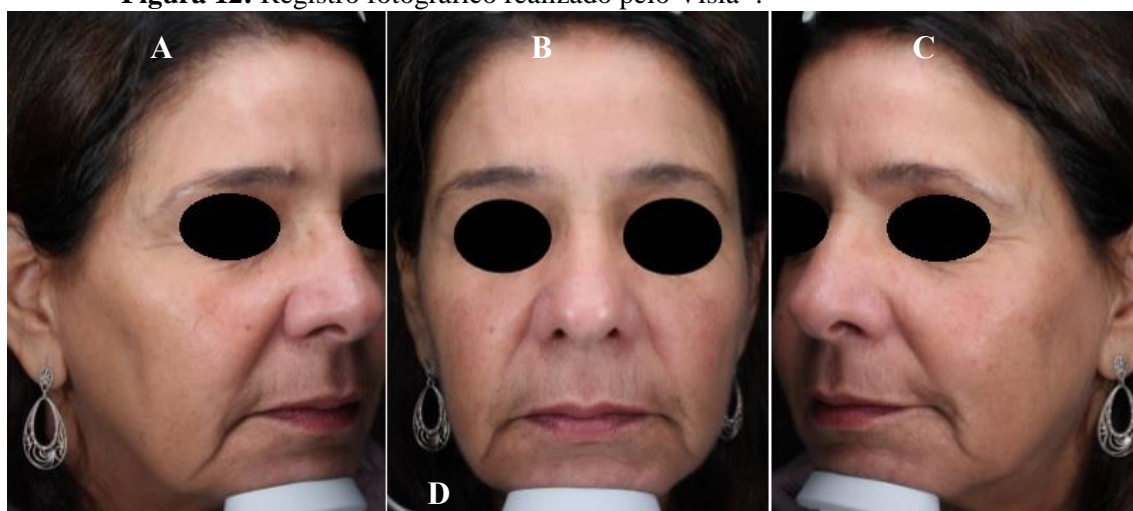
Sua primeira indicação surgiu para avaliação de lesões melanocíticas e sua diferenciação entre malignas e benignas. Entretanto, com avanço nos estudos estendeu-se sua aplicabilidade também para lesões não melanocíticas, inflamatórias e para cosmiaatria. Nesta, a microscopia confocal tem sido utilizada para avaliação do

envelhecimento cutâneo, ao revelar alterações citoarquiteturais na epiderme e na derme com fotodano, com resolução próxima ao histopatológico e com a vantagem de ser realizada *in vivo* e de maneira não invasiva. O custo atua do aparelho e sua difícil portabilidade são verdadeiros entraves para a disseminação da técnica (BELDA JUNIOR, 2018).

3.5.4 Análise multiespectral

O Visia[®] é um equipamento de captação de imagens utilizado em metodologias de estudos sobre temas relacionados à Dermatologia estética, pois permite um mapeamento minucioso da pele. As imagens multiespectrais da pele são analisadas por um *software* embarcado no dispositivo que é capaz de gerar pontuações referentes aos seguintes parâmetros: profundidade de rugas, textura da pele, dilatação de poros, manchas e presença de porfirinas. O dispositivo possui módulo multiponto (Figura 12D) que permite, a partir do posicionamento fixo da face (encosto da cabeça), a captura rotativa de imagens faciais, as quais podem ser facilmente registradas e armazenadas, o que simplifica o acompanhamento personalizado do procedimento realizado ao longo do tempo. Ainda, possui foco automático, iluminação padronizada – elementos imprescindíveis para o registro fotográfico. (POOTONGKAM, 2009; YU, 2007; KULICK, 2007).

Figura 12: Registro fotográfico realizado pelo Visia[®].



Legenda: A = incidência 45° à direita, B = incidência frontal, C = incidência 45° à esquerda e D = dispositivo para posicionamento do rosto para captura da imagem.

Fonte: a autora.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO E CASUÍSTICA

Tratou-se de estudo experimental, aberto, monocêntrico, realizado com 30 voluntários homens e mulheres autodeclarados saudáveis, entre 45-65 anos, níveis II-III da Escala de Glogau, sem seleção de fototipo, os quais foram submetidos a 2 sessões de microagulhamento, com 30 dias de intervalo entre elas. Os voluntários foram divididos por conveniência do pesquisador, com objetivo de parear tabagistas e não-tabagistas de maneira semelhantes em ambos os grupos de 15 indivíduos, a saber: (i) suplementado com 10 g diárias de colágeno hidrolisado, o qual foi administrado por via oral durante 6 meses, em domicílio, em condições reais de uso, e outro (ii) sem suplementação de colágeno hidrolisado.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFJF sob o número de protocolo 2.476.954 (Anexo I). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

O suplemento à base de peptídeos de colágeno (10 gramas) (Peptan[®], Fascia Biolab, Brasil) utilizado era enriquecido com as vitaminas C (45 mg), E (10 mg) e biotina (30 microgramas), estes três últimos com doses correspondes a 100% da ingestão diária recomendada (Figura 13).

Figura 13: Embalagem comercial do suplemento utilizado no estudo.



Fonte: <https://www.biolabfarma.com.br>

Os voluntários foram avaliados clinicamente e mediante imagem multi-espectral quanto à condição da pele da face (rugos, manchas, poros, evidência de bactérias nos poros, manchas causadas por exposição exagerada ao sol, textura) geradas pelo Visia® (*Canfield Imaging System*, Estados Unidos da América) e também por meio de questionário de autopercepção (Apêndice B) aplicado 30 e 180 dias após a primeira intervenção. Os voluntários foram captados através dos ambulatórios do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e por meio da divulgação de panfletos na Faculdade de Medicina, além da busca ativa por parte dos pesquisadores.

Antes do tratamento e nas visitas de seguimento, cada paciente passou por um exame clínico com médico dermatologista para avaliação do estado geral de saúde. Somente foram considerados pacientes saudáveis aqueles que não faziam nenhum tratamento atual para coagulopatias, imunossupressão ou doença mental que incapacitasse a participação e que atenderam aos critérios de inclusão. Foram questionados a respeito de tabagismo. Os voluntários que atenderam a todos os critérios, receberam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO

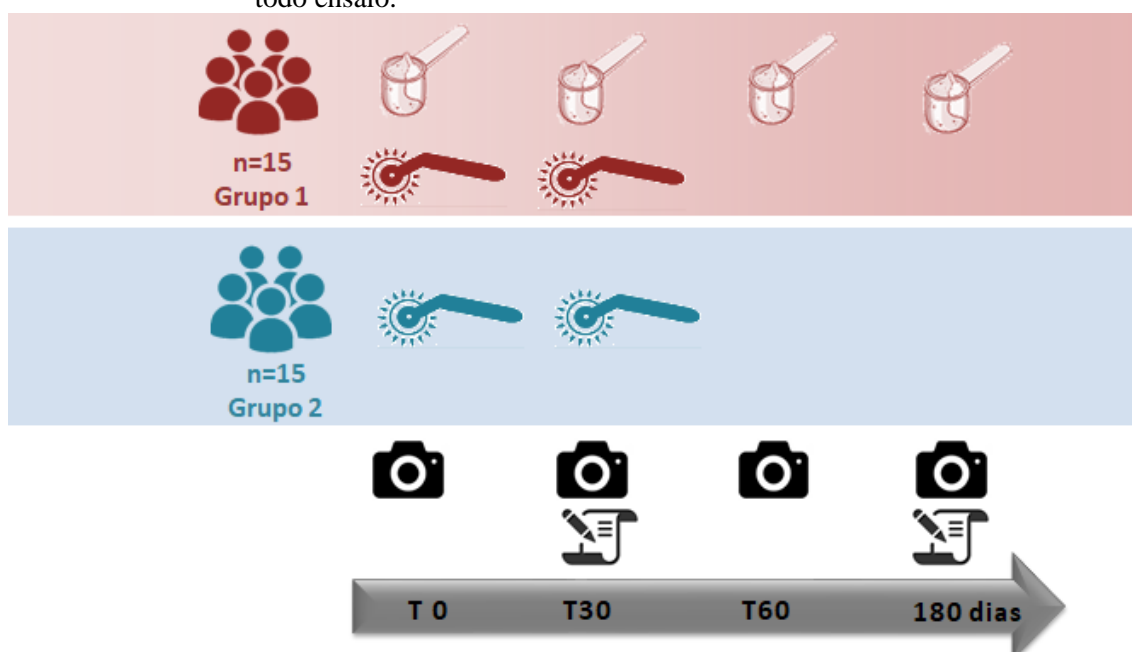
Os critérios de inclusão foram: homens e mulheres entre 45 e 65 anos, classificados como graus II e III de envelhecimento na Escada de Glogau (Tabela 2), considerados saudáveis após exame clínico pelo médico e que não faziam uso de nenhum tipo de tratamento dermatológico ou estético em face de forma tópica, como ácido retinóico ou hidroxiácidos, e *peelings* químicos no último mês e ainda injeções de ácido poli-L-lático, hidroxiapatita de cálcio ou ácido hialurônico nos últimos 18 meses e toxina botulínica tipo A, nos últimos 12 meses. Os critérios de exclusão foram: voluntários não considerados saudáveis após exame clínico pelo médico; gestantes; voluntários com alergia/intolerância reconhecida ao colágeno ou a algum componente do suplemento, ou ao anestésico (lidocaína); voluntários que não tinham disponibilidade para aderir ao uso do suplemento pelo período do estudo (6 meses); voluntários em uso de anti-plaquetários ou anticoagulantes de uso contínuo, que poderiam interferir na cicatrização pós procedimento; voluntários com imunodeficiências hereditárias ou

adquiridas; ou outra condição que o médico julgasse incapacitante para a participação no projeto.

4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Foram avaliados no tempo zero (*baseline*) quando foi realizada a primeira sessão de microagulhamento, tempo 1 = 30 dias, quando foi realizada a segunda sessão e aplicado questionário; tempo 2 = 60 dias e tempo 3=180 dias, quando foi aplicado segundo questionário. Nos quatro tempos foram realizados registros fotográficos (Visia®, *Canfield Imaging System*, Estados Unidos da América). O esquema das estratégias executadas estão resumidas na Figura 14.

Figura 14: Estratégias de intervenção e métodos de avaliação nos dois grupos durante todo ensaio.



Fonte: a autora.

Foram avaliados os seguintes parâmetros (i) dermatológicos: profundidade de rugas, textura da pele e tamanho e quantidade de poros, empregando método não invasivo de análise multiespectral da condição da pele; (ii) determinação da efetividade autopercebida por meio da aplicação de questionário nos tempos $t_1 = 1$ mês e $t_2 = 6$ meses. Nos dias de execução das análises dermatológicas, nenhum produto foi utilizado no rosto antes das mesmas. Em cada visita os voluntários foram questionados e

avaliados clinicamente quanto a ocorrência de efeitos adversos ou qualquer outra intercorrência durante o seguimento.

As áreas selecionadas foram: região frontal, dorso nasal, periocular e malar bilateral através de registro em três posições do equipamento: direita, frontal e esquerda.

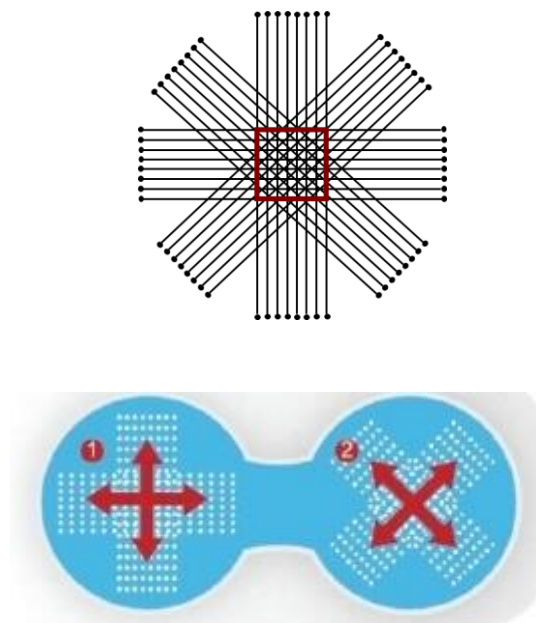
Com objetivo de analisar os dados gerados pelo equipamento com representatividade de toda face, foram somados os caracteres das hemifaces direita e esquerda para procedência da análise. Os dados do registro frontal não foram somados para evitar sobreposição de caracteres na contagem final.

A avaliação clínica, o registro fotográfico da face e os questionários aplicados a cada participante foram procedimentos executados sempre pelos mesmos investigadores. Foi assegurado o respeito, o sigilo e a confidencialidade das informações dos voluntários.

4.4 DESCRIÇÃO DA INTERVENÇÃO

O microagulhamento foi realizado em ambiente hospitalar (HU-CAS/UFJF) pelo mesmo investigador em todos os voluntários. Aplicou-se anestésico tópico lidocaína 4% na superfície da pele, após 30 minutos a pele foi higienizada com álcool 70%, posteriormente, realizou-se o bloqueio anestésico dos nervos supraorbitário, supratroclear, infraorbitário e mentoniano empregando-se lidocaína 2%. Em cada sessão, utilizou-se um derma *roller* (DrRollerMTS Roller, MiRoll, Coréia) que consiste em dispositivo manual descartável, contendo cilindro móvel, com 8 fileiras de agulhas de 1,5 mm de comprimento de aço inox, totalizando 192 agulhas. Cada região foi perfurada 8 vezes, em diferentes direções (vertical, para cima e para baixo, horizontal, direita e esquerda, e ambos os sentidos diagonais) (Figura 15) com o objetivo de gerar petéquias uniformes em toda face (*end point* desejável para rejuvenescimento) (LIMA, 2013) capaz de estimular fatores de crescimento epidérmico.

Figura 15: Direções empregadas durante microagulhamento.



Fonte: LIMA, 2013.

Ao final do procedimento, a pele foi limpa com solução fisiológica 0,9% estéril e aplicada vaselina sólida. Para cuidados pós-procedimento, foi entregue gel de limpeza (Nutrel®) para uso nas primeiras 48 horas, orientado uso de filtro solar (FPS30 e FPUVA10) após 24 horas do procedimento e durante todo o estudo.

O registro fotográfico ocorreu nas visitas 0 e de seguimento, a face dos pacientes foi fotografada, utilizando-se um sistema de análise de imagem digital (Visia®, *Canfield Imaging System*, Estados Unidos da América). As fotografias foram tiradas em incidência frontal, 45° à direita e 45° à esquerda (Figura 12). Como se sabe, a falta de critérios objetivos de captação da resposta clínica a vários tratamentos, para diversas dermatoses, é um grande desafio em Dermatologia. Isso limita, muitas vezes, o registro verdadeiro do padrão clínico avaliado, secundário a uma determinada terapêutica (COSTA, 2007).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística descritiva das variáveis geradas pela análise multiespectral, todos os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Foi realizada análise de variância (ANOVA) considerando o deliameamento interiramente ao acaso, utilizando-se o *Software Sisvar 5.6* (UFLA 1996). Foram utilizadas a unidade de

medida “pontuação” gerada pelo Visia[®]. Somaram-se as pontuações das duas hemifaces, direita e esquerda e determinou-se os deltas das medidas de cada indivíduo entre os tempos 1 e 0, 2 e 0 e 3 e 0, os quais foram as unidades comparadas na ANOVA. Como teste complementar foi realizado teste t de *Student*.

Para análise das variáveis originadas do questionário de autopercepção, procedeu-se análise descritiva sob a forma de porcentagem de voluntários que atribuíram cada grau de melhora (manutenção do quadro, pouca melhora, melhora moderada, melhora significativa). Para análise quantitativa das notas atribuídas de 0 a 10, foi calculado também o delta das notas de cada indivíduo nos tempos 180 e 30 dias os quais foram comparados por ANOVA.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Constituíram a amostra deste estudo 30 voluntários, sendo 14 mulheres e 1 homem em cada grupo. Houve uma perda de seguimento no grupo 1, por motivos não relacionados ao estudo. A média de idade dos voluntários foi de $54 \pm 6,3$ anos no grupo 1 (n=14) e $55,5 \pm 5,36$ anos no grupo 2 (n=15).

No que tange à classificação dos pacientes quanto ao fototipo, houve predomínio do fototipo III, 35,71% e 46,67%, nos grupos 1 e 2, respectivamente.

Quanto à classificação de envelhecimento conforme Escala de Glogau, no grupo 1 foram quatro participantes grau II e 10 grau III; no grupo 2, seis voluntários grau II e nove grau III.

Os grupos foram considerados semelhantes entre si, no que diz respeito a gênero, idade, fototipo e grau de envelhecimento cutâneo. Todos os dados da amostra estão descritos na Tabela 3.

As características amostrais do presente estudo, foram semelhantes a outros ensaios clínicos. El-domiaty e colaboradores (2015) recrutaram 10 voluntários (7 mulheres e 3 homens), fototipos III-IV, classificados nos graus II e III de envelhecimento de Glogau, variando em idade de 38 a 60 anos. Em outro estudo, Lee e colaboradores (2014) alocadas 25 mulheres, entre 41-64 anos, fototipos III e IV de Fitzpatrick. Ambos em realizaram ensaios de indução percutânea de colágeno para rejuvenescimento.

O tabagismo também foi semelhante entre os grupos, ambos continham um(a) voluntário(a) tabagista e o restante não tabagistas. O tabagismo acelera o processo de envelhecimento extrínseco. Ele é responsável pelo envelhecimento prematuro, contribuindo para surgimento de rugas faciais (AMER, 2018). Entretanto, devido à baixa prevalência de voluntários fumantes, não houve impacto na análise dos dados.

Tabela 3: Dados demográficos da população do estudo.

	Grupo 1: Microagulhamento + colágeno (%)	Grupo 2: Microagulhamento isolado(%)	Total (%)
Gênero			
Feminino	13 (92,86)	14 (93,33)	27 (93,10)
Masculino	1 (7,14)	1 (6,67)	2 (6,90)
Fototipo de Fitzpatrick			
II	4 (28,57)	3 (20,00)	7 (24,13)
III	5 (35,71)	7 (46,67)	12 (41,38)
IV	4 (28,57)	4 (26,67)	8 (27,59)
V	1 (7,14)	1 (6,67)	2 (6,90)
Idade (média ±DP)	54 ±6,3	55,5±5,63	
Escala de Glogau			
II	4 (28,57)	6 (40)	10
III	10 (71,43)	9 (60)	19
Tabagismo			
Sim	1 (7,14)	1 (6,67)	2 (6,90)
Não	13 (92,86)	14 (93,33)	27 (93,10)

Legenda: DP = desvio-padrão.

5.2 AVALIAÇÃO DE AUTOPERCEPÇÃO

Todos os voluntários responderam ao questionário de autopercepção nos tempo 30 e 180 dias, quanto a sua própria análise de melhora dos parâmetros listados através de uma escala de graduação de 1 a 10, onde 1 não foi observada melhora e 10, melhora significativa. Quando o voluntário não considerava existente alguma característica antes ou após a intervenção, assinalou NA (Não se aplica). O questionário foi adaptado de estudo prévio, o qual avaliou as mesmas variáveis autopercebidas, no entanto sob o prisma da suplementação de sílicio orgânico (FERREIRA, 2018).

Os resultados foram agrupados de maneira qualitativa, adaptado dos critérios propostos por Costa e colaboradores (2015), a saber: pontuação igual a um – não houve melhora, entre 2 e 4 – pouca melhora, 5-7 melhora moderada, 8-10 melhora significativa.

Analisando os resultados obtidos, observamos que em relação a variável aparência geral, 78,5% dos voluntários do grupo 1 referiram melhora significativa, do tempo final para inicial, comparado com 50% do grupo 2. Para rugas perilabiais, os

resultados encontrados foram os mais significativos. No grupo 1, houve um aumento de 28,5% para 78,5% no número de pacientes que observaram melhora significativa ($p < 0,05$), enquanto no grupo 2, esse aumento foi de 50% para 61,53% para o mesmo grau de avaliação. Quanto às variáveis rugas na região frontal e periocular, os voluntários que referiram melhora significativa foram de 64,2% no grupo 1 vs. 50% no grupo 2 e 57,1% vs. 61,5%, respectivamente. Quanto aos sinais de envelhecimento, no grupo 1 foi referida melhora significativa em 78,5% dos voluntários, enquanto no grupo 2, 42,8%. Em relação a viço, no grupo 1, 64,2% referiram melhora significativa vs. 57,1% no grupo 2; 78,5% vs. 57,1% para homogeneidade; 70% vs. 40% para quantidade de áreas escurecidas; 50% vs. 44,4% em intensidade de áreas escurecidas; 71,4% vs. 64,2% para maciez. A porcentagem de melhora significativa do efeito clareador foi igual em ambos os grupos, 69,2%, e a melhora moderada foi relatada 23,07% no grupo 1 vs. 15,38% no grupo 2. A dilatação de poros também foi relatada com melhora significativa no mesmo percentual em ambos os grupos, 66,6%. As únicas variáveis as quais houve maior percentual de paciente referindo melhora significativa no grupo 2 em relação ao grupo 1, foram, uniformização de imperfeições – 64,2% no grupo 1 vs. 69,2% no grupo 2 – oleosidade – 50% vs. 66,6% - e cicatrizes – 33,3% vs. 62,5%.

Na Tabela 4, encontram-se todos os dados colhidos com a aplicação do questionário de auto percepção. Os resultados encontrados sugerem que as estratégias associadas (microagulhamento associado à reposição oral de colágeno) oferecem resultado superior para a maioria dos aspectos avaliados: aparência geral, rugas periorais, periorbitais e frontais, sinais de envelhecimento, viço, maciez, homogeneidade, quantidade e intensidade de áreas escurecidas e efeito clareador. No entanto, encontramos significância estatística apenas para rugas periorais. Costa e colaboradores (2015) também utilizaram autoavaliação em estudo que avaliou suplementação oral de colágeno marinho, e observou superioridade no grupo suplementado, assim como o presente ensaio. No que diz respeito à menor graduação de melhora, ou seja, manutenção do *status* anterior ao tratamento proposto, em ambos os grupos, houve baixa porcentagem de voluntários nesta situação, abaixo de 15%. Este achado corrobora o fato de que tanto o microagulhamento, quanto a técnica associada à reposição oral de colágeno são técnicas que geram alta satisfação dos pacientes.

Tabela 4: Avaliação dos parâmetros de autopercepção em cada grupo de tratamento nos tempos inicial (T1) e final (T3), expressos em percentual de participantes.

Variável	Grupo	Manutenção		Pouca melhora		Melhora moderada		Melhora significativa	
		T1	T3	T1	T3	T1	T3	T1	T3
Aparência	G1	7,14	7,14	7,14	7,14	21,4	7,14	64,2	78,5
	G2	0	7,14	6,6	0	33,3	42,8	60	50
Rugas lábios	G1	14,2	14,2	0	0	57,1	7,14	28,5	78,5
	G2	0	7,69	21,4	15,38	28,5	15,38	50	61,53
Rugas testa	G1	7,14	7,14	7,14	7,14	42,8	21,4	42,8	64,2
	G2	7,14	7,14	0	0	35,7	42,8	57,1	50
Rugas olhos	G1	14,2	7,14	0	7,14	42,8	28,5	42,8	57,1
	G2	6,6	0	6,6	7,69	33,3	30,7	53,3	61,5
Sinais de envelhecimento	G1	7,14	7,14	7,14	7,14	28,5	7,14	57,1	78,5
	G2	6,6	7,14	6,6	7,14	33,3	42,8	53,3	42,8
Viço	G1	7,14	0	0	7,14	14,7	28,5	78,5	64,2
	G2	6,6	7,14	0	0	26,6	35,7	66,6	57,1
Homogeneidade	G1	0	0	0	7,14	28,5	14,7	64,2	78,5
	G2	0	7,14	14,7	7,14	14,7	28,5	57,1	57,1
Quantidade de Áreas escurecidas	G1	14,2	20	14,2	0	0	10	71,4	70
	G2	20	0	0	10	30	50	50	40
Intensidade de Áreas escurecidas	G1	12,5	10	12,5	10	12,5	30	62,5	50
	G2	20	11,1	10	11,1	30	33,3	50	44,4
Maciez	G1	7,14	0	0	7,14	14,7	21,4	78,5	71,4
	G2	0	7,14	7,14	0	21,4	28,5	71,4	64,2
Efeito clareador	G1	14,7	0	14,7	7,69	7,14	23,07	64,2	69,2
	G2	7,69	7,69	15,38	7,69	15,38	15,38	61,5	69,2
Uniformização de imperfeições	G1	9,09	7,14	0	0	36,3	28,5	54,5	64,2
	G2	7,14	7,69	14,7	7,69	28,5	15,38	50	69,2
Dilatação de poros	G1	30	0	0	8,3	30	25	40	66,6
	G2	0	0	9,09	8,3	27,2	25	63,6	66,6
Oleosidade	G1	11,1	8,3	11,1	8,3	44,4	33,3	33,3	50
	G2	8,3	9,09	8,3	0	8,3	18,1	75	66,6
Cicatrizes	G1	0	33,3	0	0	50	33,3	50	33,3
	G2	25	0	25	12,5	25	25	25	62,5

Legenda: G1: grupo 1; G2: Grupo 2.

5.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Durante as visitas os voluntários foram arguidos quanto à ocorrência de efeitos adversos entre as visitas. Nenhum efeito adverso significativo foi relatado. Uma paciente apresentou equimose infrapalpebral unilateral, a qual atribuímos a um provável acidente de punção ao realizar o bloqueio anestésico infra-orbitário. Todas apresentaram no pós-procedimento imediato eritema uniforme com pontos petequiais, sendo este, o *end point* desejado. Como sintomas, referiram calor local, sensação de edema e ardência, todos esperados e resolvidos nas primeiras 12 horas. O eritema permaneceu por cerca de 72 horas. Na literatura alguns eventos adversos como reativação de herpes simples já fora relatado (ABLON, 2018), mas a maioria observa apenas eventos transitórios – desconforto, eritema e edema (IRIARTE, 2017), assim como o presente estudo. O microagulhamento é considerado procedimento seguro inclusive em fototipos mais altos (IV-VI), como observado em revisão realizada por Cohen e colaboradores (2016), na qual incluíram avaliação das múltiplas indicações terapêuticas do microagulhamento com baixos índices de efeitos adversos em fototipos mais altos. Esta é uma vantagem em relação a procedimentos ablativos convencionais, que possuem maiores índices de complicações discrômicas. Tal fato pode ser atribuído ao dano mínimo gerado à epiderme e à não produção de calor.

5.4 ANÁLISE MULTIESPECTRAL

As imagens multiespectrais da pele foram analisadas pelo *software* embarcado no dispositivo empregado (Visia®), e foram geradas pontuações referentes aos seguintes parâmetros: profundidade de rugas, textura da pele, dilatação de poros, manchas e presença de porfirinas, conforme Figura 16. Cada voluntário(a) foi fotografado(a) de três ângulos: frontal, direita e esquerda. Destes, somou-se o valor das pontuações das hemifaces direita e esquerda, com o objetivo que obter maior representatividade facial, sem que houvesse sobreposição de áreas. A cada voluntário(a) foram registradas imagens nos tempos 0 (*baseline*), 1 (30 dias), 2 (60 dias) e 3 (180 dias).

Figura 16: Imagens representativas do registro fotográfico (frontal) e análise multiespectral a partir das máscaras geradas para cada variável.



Fonte: a autora.

No início do estudo, os grupos foram homogêneos entre si em relação à variável rugas, mas distintos quanto à variável textura ($p=0,04$) (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação entre os grupos no *baseline* para variáveis da análise multiespectral.

	Grupo 1:	Grupo 2:	p valor
	Microagulhamento + colágeno (%)	Microagulhamento isolado (%)	
	Pontuação T0	Pontuação T0	
Rugas	56,43	50,29	0,20
Textura	43,02	29,50	0,04*
Poros	36,75	29,59	0,053
Manchas	74,46	73,18	0,80
Porfirinas	20,68	20,44	0,95
Áreas vermelhas	92,27	91,65	0,92

No tempo 0, a média e DP da pontuação calculada de rugas no grupo 1 foi de $56,43 \pm 12,05$ versus $50,30 \pm 11,44$ no grupo 2. No tempo 3 (180 dias), a média e DP de rugas no grupo 1 foi de $49,54 \pm 13,67$ vs. $54,69 \pm 11,25$ no grupo 2. Pode-se observar uma queda da média de rugas no grupo 1, enquanto no grupo 2, houve um aumento.

As pontuações encontradas para as rugas nos participantes pertencentes ao grupo 1 demonstraram melhora quando avaliadas 30 dias após a realização da primeira intervenção (t1). A manutenção desta melhora também foi percebida ao final do estudo (180 dias) após a realização das duas intervenções do microagulhamento (*baseline* e 30 dias). Já no grupo 2, houve uma piora na pontuação da mesma variável 30 dias após a realização da primeira intervenção. Após 60 dias, houve discreta melhora em relação ao tempo 2, voltando a piorar ao final do seguimento.

Para textura, a pontuação média e DP no tempo 0 foi $43,03 \pm 17,62$ no grupo 1 vs. $29,51 \pm 14,66$, no grupo 2. Já no tempo 3, a média e DP foi respectivamente $40,42 \pm 19,03$ no grupo 1 vs. $30,13 \pm 16,47$ no grupo 2. Observa-se mais uma vez, melhora do parâmetro no grupo 1 e piora no grupo 2. No grupo 1, observou-se melhora progressiva da pontuação para textura ao longo de 60 dias, porém sem manutenção da mesma após os 180 dias. No grupo 2, houve piora nos primeiros 60 dias, com discreta melhora no tempo 3, quando comparado ao tempo 2, porém permanecendo pior em relação ao *baseline*. As médias e DP em todos os tempos estão sumarizadas na Tabela 6.

As demais variáveis em todos os tempos estão sumarizadas na Tabela 6 e não sofreram alterações estatisticamente significativas nos dois grupos.

Tabela 6: Análise multiespectral da face dos voluntários submetidos às estratégias de tratamento ao longo de 180 dias.

	Grupo 1: Microagulhamento + colágeno (%)				Grupo 2: Microagulhamento isolado (%)			
	T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
Rugas								
Média	56,43	48,78	50,68	49,54	50,30	53,19	52,43	54,69
Desvio padrão	12,05	11,36	12,29	13,67	11,44	16,83	16,51	11,25
Textura								
Média	43,03	40,51	39,83	40,42	29,51	31,46	31,53	30,13
Desvio padrão	17,62	16,86	14,36	19,03	14,66	15,21	16,03	16,47
Poros								
Média	36,75	37,05	36,15	38,74	29,59	35,34	29,30	32,44
Desvio padrão	9,34	11,46	8,20	9,25	8,51	15,61	10,38	10,31
Manchas								
Média	74,46	74,15	74,54	76,77	73,18	75,24	73,57	74,46
Desvio padrão	13,53	11,77	14,30	16,30	12,76	14,18	14,20	14,02
Porfirinas								
Média	20,68	19,91	23,28	30,68	20,44	15,62	15,94	21,42
Desvio padrão	8,41	10,18	16,40	20,70	12,57	8,24	10,90	14,69
Áreas vermelhas								
Média	92,28	94,95	97,10	99,75	91,66	87,12	94,39	88,67
Desvio padrão	17,47	16,01	16,75	17,73	16,99	17,25	19,54	20,98

Legenda: T0: *baseline*, T1: 30 dias, T2: 60 dias, T3: 180 dias.

Na Tabela 7, estão descritos os deltas da diferença entre as pontuações dos tempos 30, 60 e 180 dias em relação ao *baseline*. Quando compara-se os deltas entre os dois grupos, observa-se que os deltas 1 e 3 ($t_{180} - t_0$) da variável rugas apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p= 0,0355$ e $p=0,032$, respectivamente), sendo que o grupo 1 (microagulhamento associado a suplementação oral de colágeno) mostrou melhora da variável superior ao grupo 2 (microagulhamento isolado). A comparação dos três deltas entre os grupos não apresentou significância estatística para as demais variáveis: textura, manchas, dilatação de poros, presença de porfirinas e áreas vermelhas.

Tabela 7: Comparação dos deltas entre os grupos para as variáveis da análise multiespectral.

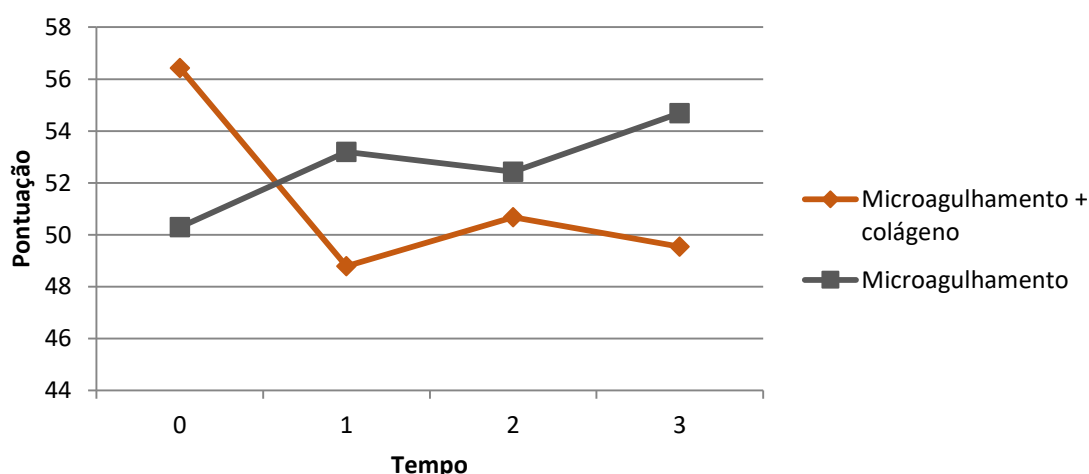
	G1	G2	P	G1	G2	P	G1	G2	P
	Delta 1			Delta 2			Delta 3		
Rugas	-7,65	2,89	0,0355*	-5,75	2,13	0,1697	-6,89	4,39	0,0320*
Textura	-2,51	1,95	0,1653	-3,19	2,03	0,1473	-2,61	0,63	0,4463
Poros	0,29	5,75	0,0953	-0,60	-0,29	0,9125	1,98	2,84	0,7219
Manchas	-0,31	2,06	0,3265	0,08	0,39	0,9437	2,31	1,28	0,7429
Porfirinas	-0,77	-4,82	0,2682	2,60	-4,51	0,0971	10,0	0,98	0,1776
Áreas vermelhas	2,67	-4,54	0,0656	4,82	2,73	0,6853	7,47	-2,99	0,0804

Legenda: Delta 1: soma tempo 1 menos a soma tempo 0; Delta 2: soma tempo 2 menos a soma tempo 0; Delta 3: soma tempo 3 menos a soma tempo 0. G1: grupo 1; G2: grupo 2. * $p < 0,05$

As variáveis estudadas de maior interesse no que tange o rejuvenescimento, são rugas e textura.

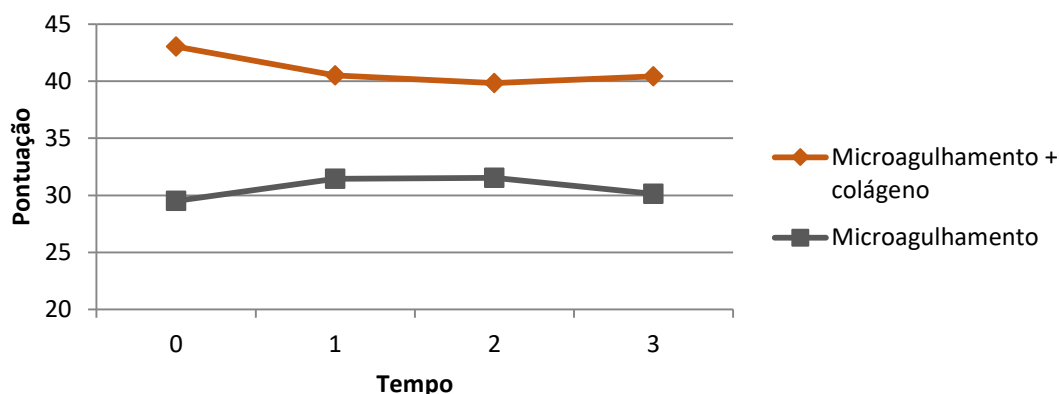
Conforme ilustrado nos Gráficos 1 e 2 e Tabela 8, houve melhora de ambas as variáveis no grupo tratado com microagulhamento e reposição oral de colágeno, o que não ocorreu como grupo que realizou somente microagulhamento. Entretanto, a melhora da textura não fora com significância estatística ($p=0,44$). Pode-se atribuir este resultado, à diferença encontrada entre os grupos no *baseline* (Tabela 5) em relação à variável textura, possivelmente, caso eles fossem semelhantes no início do estudo, a diferença encontrada no tempo 3, teria significância estatística.

Gráfico 1: Pontuação para rugas obtida por análise multiespectral ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos.



Legenda: T0: *baseline*, T1: 30 dias, T2: 60 dias, T3: 180 dias.

Gráfico 2: Pontuação para textura obtida por análise multiespectral ao longo do tempo para os participantes submetidos aos tratamentos propostos.



Legenda: T0: *baseline*, T1: 30 dias, T2: 60 dias, T3: 180 dias.

Tabela 8: Comparação das variáveis (rugos e textura) antes e após as intervenções.

	Microagulhamento + Colágeno		Microagulhamento Isolado	
	Antes	Depois	Antes	Depois
RUGAS				
Média	56,43	49,54	50,30	54,69
Desvio Padrão	12,05	13,67	11,44	11,25
Percentual de melhora		12%		-9%
TEXTURA				
Média	43,03	40,42	29,51	30,13
Desvio Padrão	17,62	19,03	14,66	16,47
Percentual de melhora		6%		-2%

No tempo 0, a contagem média de rugas no grupo 1 foi 56,43 e no tempo 3, 49,54, evidenciando uma melhora de 12% ao final no estudo. Já no grupo 2, a contagem inicial foi de 50,30 e final de 54,69, neste ocorreu uma piora de 9%. Esta piora de rugas observada no presente estudo, com uso do microagulhamento isolado, não coincide com os dados da literatura, que evidenciam melhora deste parâmetro com o método isolado. El-domiaty e colaboradores (2015) realizaram 6 sessões de microagulhamento em 10 pacientes, com melhora clínica evidente corroborada por anatomopatológico. Os mesmos autores em 2018, recrutaram 24 voluntários para avaliar microagulhamento isolado e associado a outras modalidades para tratamento do envelhecimento, e observou melhora clínica e histopatológica em todas as modalidades, sendo a melhora superior quando utilizadas técnicas combinadas. Sobre a eficácia do uso do colágeno, um estudo propôs avaliação de 47 homens após 180 dias de suplementação de composto

contendo colágeno, e foi observada melhora da densidade dérmica através de ultrassom, aumento no percentual de fibras colágenas e elásticas através de biópsias e melhora dos aspectos gerais da pele através de análise multiespectral (COSTA, 2015), dados estes que estão em consonância com os achados do presente estudo. Lee e colaboradores (2014) realizaram estudo *split-face* com 25 mulheres, uma hemiface recebeu microagulhamento isolado (comprimento de agulha 0,25 mm) e a outra microagulhamento e *drug-delivery* de fator de crescimento derivado de células tronco. Após 12 semanas de estudo, somente evidenciou-se melhora de rugas na hemiface tratada com fator de crescimento. Segundo estudo realizado por Lima e colaboradores (2013) pode-se atribuir a ausência de melhora no lado tratado somente com microagulhas no ensaio justificado, ao comprimento de agulhas escolhido, uma vez que o tamanho de agulha empregado não é capaz de promover injúria suficiente capaz de gerar estímulo à produção de colágeno.

Em relação à textura, no grupo 1 a contagem média inicial foi de 43,03 e final, 40,42, houve uma melhora de 6%. Já no grupo 2, a contagem inicial foi 29,51 e no final, 30,13, ocorrendo uma piora de 2%. Em consonância com os resultados obtidos, estudo recente envolvendo 60 voluntárias, foi constatada melhora da viscoelasticidade e da ecogenicidade cutânea após 90 dias de suplementação de colágeno hidrolisado, além da redução de rugas e poros, sugerindo que a reposição oral de CH é capaz de melhorar os aspectos da pele fotoenvelhecida (MAIA CAMPOS, 2019), corroborando o benefício do uso do colágeno como estratégia rejuvenescedora. Por outro lado, a aparente piora, sem significância estatística, observada no grupo que recebeu o microagulhamento isoladamente, não é o observado na literatura. Aust e colaboradores em 2008, realizaram grande estudo retrospectivo envolvendo 480 pacientes que foram submetidos ao microagulhamento. Destes, 350 realizaram o procedimento com objetivo de melhorar rugas faciais. Em uma escala analógica de autopercepção, houve melhora média do índice gerado de 4,5 para 8,5 ($p < 0,005$). Além disso, foram realizadas biópsias em parte dos voluntários, que evidenciaram aumento na produção de colágeno e elastina.

O microagulhamento é uma técnica minimamente invasiva, que pode ser realizada em ambiente ambulatorial, e possui evidências de eficácia para tratamento do envelhecimento cutâneo, cicatriz de acne (MINH, 2019), alopecia androgenética (KUMAR, 2018), melasma (LIMA, 2017), vitiligo, ceratose actínica (IRIARTE, 2017), dentre outras. Já foram descritas associações do microagulhamento com outras modalidades como: *peeling* químico (EL-DOMYATI, 2018) e *drug delivery* de diversas

substâncias (BADRAN, 2018; IRIARTE, 2017), mas não encontramos a associação da técnica com o uso de colágeno via oral. Desta maneira, nosso estudo propôs esta abordagem inédita: indução percutânea de colágeno por agulhas e reposição oral de peptídeos de colágeno.

Neste estudo, observamos melhora significativa de rugas no grupo que suplementou colágeno quando comparado ao grupo que somente recebeu o microagulhamento. Houve também melhora da textura no grupo suplementado, entretanto sem significância estatística. Estes achados, estão em consonância com outros estudos. Proksch e colaboradores (2014) realizaram estudo duplo cego randomizado, placebo controlado, envolvendo 69 mulheres, com objetivo de avaliar os efeitos da suplementação oral de colágeno hidrolisado. Foi observada melhora estatisticamente significativa na elasticidade cutânea – condição relacionada ao envelhecimento da pele – no grupo tratado, sendo ainda mais expressiva no subgrupo maior de 50 anos. Em 2016, De Luca e colaboradores suplementaram peptídeos de colágeno em 41 voluntários, por 2 meses e avaliaram propriedades da pele como hidratação, elasticidade, produção de sebo e idade biológica, além de avaliação de epiderme, espessura dérmica e densidade acústica por ultrassom ao final do tratamento e 2 meses após. Foram observadas melhora da elasticidade cutânea, da produção de sebo e de marcadores dérmicos ao ultrassom.

Entendemos como limitações deste ensaio clínico a ausência de anatomopatológico ou microscopia confocal, métodos de avaliação que evidenciam de forma objetiva o aumento da produção de colágeno e espessamento da derme, respectivamente. Além disso, há uma dificuldade de comparação com os demais estudos devido as diferenças entre as múltiplas apresentações comerciais de colágeno hidrolisado e também pela falta de padronização da técnica de microagulhamento entre os ensaios.

Considerando a revisão da literatura realizada, diversas estratégias podem ser utilizadas com o objetivo de rejuvenescimento cutâneo, uso de antioxidantes orais e tópicos, *peelings*, lasers, toxina botulínica, preenchedores faciais (GANCEVICIENE, 2012) assim como microagulhamento. Como observado neste estudo, o microagulhamento é um procedimento minimamente invasivo, bem tolerado no que tange a dor, desconforto pós-procedimento, tempo de recuperação e resultados obtidos. O dispositivo apresenta bom custo-benefício para uso rotineiro, se comparado a outras plataformas de tecnologia. Os efeitos adversos são mínimos quando contrastados a

outros procedimentos ablativos. Sua associação com colágeno via oral mostrou-se eficaz e superior à indução de colágeno por agulhas isoladamente, no que tange o rejuvenescimento.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, conclui-se que:

- Através da avaliação de autopercepção, observou-se elevada porcentagem de voluntários que referiram melhora significativa, sendo ainda mais expressiva no grupo 1 (microagulhamento associado à reposição oral de colágeno) quando comparado ao grupo 2 (microagulhamento isolado), após 180 dias de seguimento;
- O microagulhamento associado à reposição oral de colágeno apresentou resultados superiores ao microagulhamento isolado, com referência a rugas e textura, sendo apenas rugas com relevância estatística. Os demais parâmetros não se mostraram superiores entre os grupos;
- O microagulhamento associado à reposição oral de colágeno, pode ser considerada estratégia terapêutica eficaz para o rejuvenescimento cutâneo.

REFERÊNCIAS

- ABEYAMA, K., et al. A role for NFkB-dependent gene transactivation in sunburn. **J clin Invest.** 2000;105:1751-9.
- ABLON, G. Safety and Effectiveness of an Automated Microneedling Device in Improving the Signs of Aging Skin. **J Clin Aesthet Dermatol.** 2018 Aug;11(8):29-34.
- ADDOR, F.A.S.; CAMARANO, P.; AGELUNE, C. Aumento da dose eritematosa mínima a partir da ingestão de um suplemento vitamínico contendo antioxidantes. **Surg Cosmet Dermatol** 2013;5(3):2125.
- ALEXIADES ARMENAKAS, M.R. A quantitative and comprehensive grading scale for rhytides, laxity, and photoaging. **J Drugs Dermatol.** 2006;5:808-9.
- ALEXIS, A.F.; OBIOHA, J.O. Ethnicity and Aging Skin. **J Drugs Dermatol.** 2017 Jun 1;16(6):s77-s80.
- ALSTER, T.S.; GRAHAM, P.M. Microneedling: A Review and Practical Guide. **Dermatol Surg** 2017;0:1–8.
- AMER, M., et al. Dermapen in the treatment of wrinkles in cigarette smokers and skin aging effectively. **J Cosmet Dermatol.** 2018 Dec;17(6):1200-1204.
- ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA- RDC N° 30, DE 1 DE JUNHO DE 2012. Publicada no DOU n° 107, de 4 de junho de 2012.
- AUST, M.C., et al. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. **Plast Reconstr Surg.** 2008 Apr;121(4):1421-9.
- AUST, M.C., et al. Percutaneous collagen induction. Scarless skin rejuvenation: fact or fiction? **Clin Exp Dermatol** 2010;35:437–9.
- AUST, M.C., et al. Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? **J Plast Reconstr Aesthet Surg** 2011;64:97–107.

- BADRAN, K.W.; NABILI, V. Lasers, Microneedling, and Platelet-Rich Plasma for Skin Rejuvenation and Repair. **Facial Plast Surg Clin North Am.** 2018 Nov;26(4):455-468.
- BALOGH, T.S., et al. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. **An Bras Dermatol.** 2011;86(4):732-42.
- BATTISTUTA, D., et al. Skin surface topography grading is a valid measure of skin photoaging. **Photodermatol Phoimmunol Photomed.** 2006;22:39-45.
- BECKENBACH, L., et al. Retinoid treatment of skin diseases. **Eur J Dermatol.** 2015 Sep-Oct;25(5):384-91.
- BELDA JUNIOR, W.; DI CHIACCHIO, N.; CRIADO, P.R. **Tratado de dermatologia.** 3ª Ed. Rio de Janeiro. Atheneu, 2018.
- BERNSTEIN, E.F., et al. The polyhydroxy acid gluconolactone protects against ultraviolet radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. **Dermatol Surg.** 2004;30:189-96.
- BOLOGNIA, J.L.; SCHAFFER, J.V; CERRONI, L. **Dermatologia.** 4ª Ed. Elsevier, 2018, eBook.
- BONFÁ, R., et al. Avaliação do conhecimento e hábitos de fotoproteção entre crianças e seus cuidadores na cidade de Porto Alegre, Brasil. **Surg Cosmet Dermatol** 2014;6(2):148-53.
- BORGES, J., et al. Laser de Erbium fracionado no fotoenvelhecimento: estudo randomizado comparativo, clínico e histopatológico entre métodos ablativos (2940nm) e não ablativos (1540nm) após três meses de tratamento. **An Bras Dermatol.** 2014;89(2):254-63.
- BRUCKNER-TUDERMAN. Biology of the Extracellular Matrix. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. **Dermatology**, Second Edition. 2008:1147-459.
- BUECHNER, N., et al. Changes of MMP1 and collagen type I alpha 1 by UVA, UVB and IRA are differentially regulated by Trx-1. **Exp Gerontol.** 2008;43:633-7.

BURROWS, N.P.; LOVELL, C.R. Disorders of Connective Tissue. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CEM. **Rook's Textbook of Dermatology**. 8th edition; 2010:45.1-45.70.

CALLES, C., et al. Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. **J Invest Dermatol**. 2010;130:1524-36.

CAMPOS, V. Laser no rejuvenescimento facial. **Surgical & Cosmetic Dermatology** 2009;1(1):29-3.

CARRUTHERS, J.A., et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines. **J Am Acad Dermatol**. 2002;46:840-9.

CHEN, K.H., et al. A systematic review of comparative studies of CO₂ and erbium:YAG lasers in resurfacing facial rhytides (wrinkles). **J Cosmet Laser Ther**. 2017 Aug;19(4):199-204.

CHOI, S.Y., et al. Effects of collagen tripeptide supplement on skin properties: A prospective, randomized, controlled study. **J Cosmet Laser Ther** 2014; 16(3): 132-7.

CHUNG, J.H.; EUN, H.C. Angiogenesis in skin aging and photoaging. **J Dermatol**. 2007;34:593-600.

COELHO, P.G.B., et al. Avaliação do colágeno dérmico corado com picosirius red e examinado sob microscopia de luz polarizada. **An Bras Dermatol**. 2018;93(3):418-21.

COHEN, B.E.; ELBULUK, N. Microneedling in skin of color: A review of uses and efficacy. **J Am Acad Dermatol**. 2016 Feb;74(2):348-55.

COSTA, A., et al. Assessment of clinical effects and safety of an oral supplement based on marine protein, vitamin C, grape seed extract, zinc, and tomato extract in the improvement of visible signs of skin aging in men. **Clin Cosmet Investig Dermatol**. 2015 Jun 29;8:319-28.

CUNHA, M.G.; PARAVIC, F.D.; MACHADO, C.A . Alterações histológicas dos tipos de colágeno após diferentes modalidades de tratamento para remodelamento dérmico: uma revisão bibliográfica. **Surg Cosmet Dermatol** 2015;7(4):285-92.

DAYAN, S.H.; BACOS, J.T.; HO, T.T. et al. Topical skin therapies in subjects undergoing full facial rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Apr 29.

DE ALMEIDA, A.T., et al. Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Mar 14;7(3):e2160.

DE LUCA, C., et al. Skin Antiageing and Systemic Redox Effects of Supplementation with Marine Collagen Peptides and Plant-Derived Antioxidants: A Single-Blind Case-Control Clinical Study. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4389410. Epub 2016 Jan 19.

DE SICA, R.C., et al. Study of 1550nm Erbium Glass Laser Fractional non-ablative treatment of photoaging: Comparative clinical effects, histopathology, electron microscopy and immunohistochemistry. *J Cosmet Laser Ther*. 2016 May 25:1-36.

DIBERNARDO, B.E.; POZNER, J.N. Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation. *Clin Plast Surg*. 2016 Jul;43(3):535-40.

EBERLEIN-KÖNIG, B.; RING, J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. *J Cosmet Dermatol*. 2005 Jan;4(1):4-9.

EL-DOMYATI, M., et al. Forehead wrinkles: a histological and immunohistochemical evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2014;13(3):188-94.

EL-DOMYATI, M., et al. Fractional versus ablative erbium:yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing for facial rejuvenation: an objective evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1):103-12.

EL-DOMYATI, M., et al. Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: an objective assessment. *Int J Dermatol* 2015;54:1361–9.

EL-DOMYATI, M.; ABDEL-WAHAB, H.; HOSSAM, A. Combining microneedling with other minimally invasive procedures for facial rejuvenation: a split-face comparative study. *Int J Dermatol*. 2018 Nov;57(11):1324-1334.

- EL-DOMYNATI, M., et al. Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. **Exp Dermatol.** 2002;11(5):398-405.
- ELGHBLAWI, E. Medical micro-needling. **Trichol Cosmetol Open J.** 2017; 1(1): 21-24
- FABBROCINI, G., et al. Acne scarring treatment using skin needling. **Clin Exp Dermatol.** 2009 Dec; 34(8):874-9.
- FERNANDES, D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. **Oral Maxillofac Surg Clin N Am** 2005;17:51–63.
- FERNANDES, D.; SIGNORINI, M. Combating photoaging with percutaneous collagen induction. **Clin Dermatol.** 2008 Mar-Apr;26(2):192-9.
- FERREIRA, A.O., et al. Anti-Aging Effects of Monomethylsilanetriol and Maltodextrin-Stabilized Orthosilicic Acid on Nails, Skin and Hair. **Cosmetics** 2018, 5, 41.
- FISHER, G.J., et al. Molecular basis of suninduced premature skin ageing and retinoid antagonism. **Nature.** 1996;376:335-9.
- FISHER, G.J., et al. Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo. **J Invest Dermatol.** 2001;117:219-26.
- FITZPATRICK, R.E., et al. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photo-aged facial skin. **Arch Dermatol.** 1996;132(4):395-402.
- FITZPATRICK, T.B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. **Arch Dermatol.** 1988;124:869-71.
- GANCEVICIENE, R., et al. Skin anti-aging strategies. **Dermatoendocrinol.** 2012 Jul 1;4(3):308-19.
- GLOGAU, R.G.; MATARASSO, S.L. Chemical peels. Trichloroacetic acid and phenol. **Dermatol Clin.** 1995 Apr;13(2):263-76.

GOLD, M., et al. Non-insulated smooth motion, micro-needles RF fractional treatment for wrinkle reduction and lifting of the lower face: International study. **Lasers Surg Med.** 2016 Oct;48(8):727-733.

GOLDBERG, D.J. New collagen formation after dermal remodeling with an intense pulsed light source. **J Cutan Laser Ther.** 2000 Jun;2(2):59-61.

GONTIJO, G.T.; PUGLIESI, M.C.C.; ARAÚJO, F.M. Fotoproteção. **Surgical & Cosmetic Dermatology** 2009;1(4):186-192.

GREENE, J.J.; SIDLE, D.M. The Hyaluronic Acid Fillers: Current Understanding of the Tissue Device Interface. **Facial Plast Surg Clin North Am.** 2015 Nov;23(4):423-32.

GUINOT, C., et al. Relative contribution of intrinsic vs extrinsic factors to skin aging as determined by a validated skin age score. **Arch Dermatol.** 2002;138:1454-60.

HARTMANN, D.; RUZICKA, T.; GAUGLITZ, G.G. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. **J Dtsch Dermatol Ges.** 2015 Aug;13(8):778-86.

HEDELUND, L., et al. Skin rejuvenation using intense pulsed light: a randomized controlled split-face trial with blinded response evaluation. **Arch Dermatol.** 2006 Aug;142(8):985-90.

HELFRICH, Y.R., et al. Effect of smoking on aging of photoprotected skin: evidence gathered using a new photonumeric scale [published correction appears in Arch Dermatol. 2007;143(5):633]. **Arch Dermatol.** 2007;143:397-402.

HÎNGANU, D., et al. Anatomical considerations on the masseteric fascia and superficial muscular aponeurotic system. **Rom J Morphol Embryol.** 2018;59(2):513-516.

HOLZE, A.M.; ELMETS, C.A. The other end of the rainbow: infrared and skin. **J Invest Dermatol.** 2010;130:1496-9.

HUMBERT, P., et al. Bateman purpura (dermatoporosis): a localized scurvy treated by topical vitamin C - double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2018 Feb;32(2):323-328.

HUMBERT, P.G., et al. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo. **Exp Dermatol.** 2003;12:237-44.

HUNZEKER, C.M.; WEISS, E.T.; GERONEMUS, R.G. Fractionated CO₂ laser resurfacing: our experience with more than 2000 treatments. **Aesthet Surg J.** 2009 Jul-Aug;29(4):317-22.

INOUE, N.; SUGIHARA, F.; WANG, X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. **J Sci Food Agric.** 2016 Sep;96(12):4077-81.

IRIARTE, C., et al. Review of applications of microneedling in dermatology. **Clin Cosmet Investig Dermatol.** 2017 Aug 8;10:289-298.

JEONG, J.H., et al. Inhibitory effect of vitamin C on intrinsic aging in human dermal fibroblasts and hairless mice. **Food Sci Biotechnol.** 2017 Nov 22;27(2):555-564.

JUHER, T.F.; PÉREZ, E.B. Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico. **Nutr Hosp.** 2015;32(Supl. 1):62-66.

KANG, S.; FISHER, G.J.; VOORHEES, J.J. Photoaging: pathogenesis, prevention and treatment. **Clin Geriatr Med.** 2001;17:643-59.

KAPLAN, H.; KAPLAN, L. Combination of microneedle radiofrequency (RF), fractional RF skin resurfacing and multi-source non-ablative skin tightening for minimal-downtime, full-face skin rejuvenation. **J Cosmet Laser Ther.** 2016 Dec;18(8):438-441.

KARU, T.I. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. **Photochem Photobiol.** 2008;84:1091-9.

KLIGMAN, A.M.; GRAHAM, J.A. The psychology of appearance in the elderly. **Clin Geriatr Med.** 1989;5:213-22.

KOHL, E., et al. Skin Ageing. **JEADV** 2011;25,873-84.

KRUTMANN, J.; SCHROEDER, P. Role of mitochondria in photoaging of human skin: the defective powerhouse model. **J Invest Dermatol Symp Proc.** 2009;14:44-9.

KUMAR, M.K.; INAMADAR, A.C.; PALIT, A. A Randomized Controlled, Single-Observer Blinded Study to Determine the Efficacy of Topical Minoxidil plus Microneedling versus Topical Minoxidil Alone in the Treatment of Androgenetic Alopecia. **J Cutan Aesthet Surg.** 2018 Oct-Dec;11(4):211-216.

LANDAU, M. Exogenous factors in skin aging. **Curr Probl Dermatol.** 2007;35:1–13

LAVKER, R.M.; KLIGMAN, A.M. Chronic heliodermatitis: a morphologic evaluation of chronic actinic damage with emphasis on the role of mast cells. **J Invest Dermatol.** 1988;90:325-30.

LEE, H.J., et al. Efficacy of Microneedling Plus Human Stem Cell Conditioned Medium for Skin Rejuvenation: A Randomized, Controlled, Blinded Split-Face Study. **Ann Dermatol.** 2014;26(5):584-591.

LEE, J.C.; DANIELS, M.A.; ROTH, M.Z. Mesotherapy, Microneedling, and Chemical Peels. **Clin Plast Surg.** 2016 Jul;43(3):583-95.

LEVINE, A.; MARKOWITZ, O. Introduction to reflectance confocal microscopy and its use in clinical practice. **JAAD Case Rep.** 2018 Nov 10;4(10):1014-1023.

LIEBL, H.; KLOTH, L.C. Skin cell proliferation stimulated by microneedles. **J Am Coll Clin Wound Spec.** 2012 Dec 25;4(1):2-6.

LIMA, E.V.A., et al. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. **BMC Dermatol.** 2017 Nov 28;17(1):14.

LIMA, E.V.A.; LIMA, M.A.; TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. **Surg Cosmet Dermatol** 2013;5(2):1104.

LIN, J.Y., et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. **J Am Acad Dermatol.** 2003;48:866-74.

MACHADO FILHO C.D.S., et al. Ácido PoliLLáctico: um agente bioestimulador. **Surg Cosmet Dermatol** 2013;5(4):34550.

MAEDA, K.; FUKUDA, M. Arbutin: mechanisms of its depigmenting action in human melanocyte culture. **J Pharmacol Exp Ther.** 1996;276;765-9.

MAIA CAMPOS, P.M.B.G.; MELO, M.O.; SIQUEIRA CÉSAR, F.C. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. **J Cosmet Dermatol.** 2019. Mar 4;1-7.

MANELA-AZULAY, M., et al. Vitamina C. **An bras Dermatol**, Rio de Janeiro, 78(3):265-274, maio/jun. 2003.

MANELA-AZULAY, M., et al. Métodos objetivos para análise de estudos em dermatologia Cosmética. **An Bras Dermatol.** 2010;85(1):65-71.

MANSTEIN, D., et al. Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. **Lasers Surg Med.** 2004;34(5):426-38.

MATSUDA, N., et al. Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)** 2006; 52: 211-215.

MCCRUDDEN, M.T., et al. Microneedle applications in improving skin appearance. **Exp Dermatol.** 2015 Aug;24(8):561-6.

MILEWICZ, D.M.; URBAN, Z.; BOYD, C. Genetic disorders of the elastic fiber system. **Matrix Biol.** 2000;19:471-80.

MINH, P.P.T., et al. Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scar: Effectiveness and Safety in Vietnamese Patients. **Open Access Maced J Med Sci.** 2019 Jan 29;7(2):293-297.

MONACELLI, F., et al. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. **Nutrients.** 2017 Jun 27;9(7). pii: E670.

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

OESSER, S., et al. Oral Administration of ¹⁴C Labelled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). **American Society for Nutritional Sciences** 1999: 1891-1895.

ORENTREICH, D.S.; ORENTREICH, N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. **Dermatol Surg** 1995;21:543-9.

PARK, J.H., et al. High-intensity focused ultrasound treatment for skin: ex vivo evaluation. **Skin Res Technol**. 2017 Aug;23(3):384-391.

PARRADO, C., et al. Fernblock (Polypodium leucotomos Extract): Molecular Mechanisms and Pleiotropic Effects in Light-Related Skin Conditions, Photoaging and Skin Cancers, a Review. **Int J Mol Sci**. 2016 Jun 29;17(7). pii: E1026.

PINNELL, S.R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. **J Am Acad Dermatol**. 2003;48:1-19.

POLTE, T.; TYRREL, R.M. Involvement of lipid peroxidation and organic peroxides in UVA induced matrix metalloproteinase-1 expression. **Free Radic Biol Med**. 2004;36:1566-74.

PRESTES, R.C. Colágeno e Seus Derivados: Características e Aplicações em Produtos Cárneos. **Cient Ciênc Biol Saúde** 2013;15(1):65-74.

PROKSCH, E., et al. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. **Skin Pharmacol Physiol**. 2014;27(1):47-55.

RABE, J.H., et al. Photoaging: mechanisms and repair. **J Am Acad Dermatol**. 2006;55:1-19.

RASCHKE, T., et al. Topical activity of ascorbic acid: from in vitro optimization to in vivo efficacy. **Skin Pharmacol Physiol**. 2004 Jul-Aug;17(4):200-6.

REELFS, O.; TYRRELL, R.M.; POURZAND, C. Ultraviolet A radiation-induced immediate iron release is a key modulator of the activation of NK-kB in human skin fibroblasts. **J Invest Dermatol**. 2004;122:1440-7.

RIAHI, R.R.; BUSH, A.E.; COHEN, P.R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. **Am J Clin Dermatol**. 2016 Jun;17(3):265-76.

RIVITTI, E.A. **Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti**. 4ª Ed. São Paulo. Artes Médicas, 2014.

SAKET, P.; SHOBEIHI, S.; MEHRDADI, S. Study of efficacy of esthetic High-Intensity Focused Ultrasound system on Iranian skin for reducing the laxity and wrinkles of aging. **J Cosmet Dermatol**. 2017 Sep;16(3):336-341.

SAMUEL, M., et al. Interventions for photodamaged skin. **Cochrane Database Syst Rev**. 2005 Jan 25;(1):CD001782.

SCHMIDT, N.; GANS, E.H. Clindamycin 1.2% Tretinoin 0.025% Gel versus Clindamycin Gel Treatment in Acne Patients: A Focus on Fitzpatrick Skin Types **J Clin Aesthet Dermatol**. 2011 Jun; 4(6): 31–40.

SCHROEDER, P., et al. Infrared radiation-induced matrix metalloproteinase in human skin: implications for protection. **J Invest Dermatol**. 2008b;128:2491-7.

SCHROEDER, P., et al. Photoprotection beyond ultraviolet radiation – effective sun protection has to include protection against infrared A radiation-induced skin damage. **Skin Pharmacol Physiol**. 2010;23:15-7.

SCHROEDER, P.; KRUTMANN, J. In vivo relevance of infrared a radiation-induced skin damage. Reply to Piazena and Kelleher, Letter to the Editor, Free Radic Biol Med, 2008 **Free Radic Biol Med**. 2008a;44:1870-1.

SIBILA, S., et al. An Overview of the Beneficial Effects of Hydrolysed Collagen as a Nutraceutical on Skin Properties: Scientific Background and Clinical Studies. **The Open Nutraceuticals Journal**, 2015, 8, 29-42.

SKOTARCZAK, K. Photoprotection: facts and controversies. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. 2015 Jan;19(1):98-112.

SO, K., et al. Avotermin for scar improvement following scar revision surgery: A randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled, phase II clinical trial. **Plast Reconstr Surg** 2011. 128: 163–172.

SOLEYMANI, T.; LANOUE, J.; RAHMAN, Z. A Practical Approach to Chemical Peels: A Review of Fundamentals and Step-by-step Algorithmic Protocol for Treatment. **J Clin Aesthet Dermatol**. 2018 Aug;11(8):21-28.

STAHL, W.; SIES, H. Photoprotection by dietary carotenoids: concept, mechanisms, evidence and future development. **Mol Nutr Food Res**. 2012 Feb;56(2):287-95.

THIEDEN, E., et al. Sunscreen use related to UV exposure, age, sex, and occupation based on personal dosimeter readings and sun-exposure behavior diaries. **Arch Dermatol**. 2005;141:967-73.

TIERNEY, E.P.; HANKE, C.W. Recent Advances in Combination treatments for photoaging: review of the literature. **Dermatol surg**. 2010;36:829-40.

TOUTFAIRE, M.; BAUWENS, E.; DEBACQ-CHAINIAUX, F. The impact of cellular senescence in skin ageing: A notion of mosaic and therapeutic strategies. **Biochem Pharmacol**. 2017 Oct 15;142:1-12.

TRAUTINGER, F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin aging. **Clin Exp Dermatol**. 2001;26:573-7.

VARANI, J., et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin. Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. **Am J Pathol**. 2006; 168(6):1861-8.

VARANI, J., et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro. **Am J Pathol**. 2001;158(3):931-42.

VARANI, J., et al. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. **J invest Dermatol**. 2004;122:1471-9.

WANG, A.S; DREESEN, O. Biomarkers of Cellular Senescence and Skin Aging. **Front Genet**. 2018 Aug 23;9:247.

WANICK, F.B.F.; ZINK, B.S.; LOPES, R.F. Avaliação da eficácia do licopeno, betacaroteno e *Lactobacillus johnsonii* no tratamento de manutenção do melasma durante o verão: um estudo comparativo. **Surg Cosmet Dermatol** 2011;3(4):297-301.

WATANABE-KAMIYAMA, M., et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. **J Agric Food Chem** 2010; 58(2): 835-41.

WEISS, E., et al. The role of interleukin 10 in the pathogenesis and potential treatment of skin diseases. **J Am Acad Dermatol**. 2004;50:657-75.

WEISSLER, J.M., et al. The Evolution of Chemical Peeling and Modern-Day Applications. **Plast Reconstr Surg**. 2017 Nov;140(5):920-929.

YALICI-ARMAGAN, B.; ELCIN, G. Fractional carbon dioxide laser for facial rejuvenation: A prospective study to evaluate the efficacy and the safety. **J Cosmet Laser Ther**. 2018 Feb;20(1):2-8.

YANG, Z., et al. Q-switched 1064-nm dymium-doped yttrium aluminum garnet laser irradiation induces skin collagen synthesis by stimulating MAPKs pathway. **Lasers Med Sci**. 2018 Nov 17.

YANO, K., et al. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. **Br J Dermatol**. 2005;152:115-21.

YAZAKI, M., et al. Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate Leads to the Transportation of Highly Concentrated Gly-Pro-Hyp and Its Hydrolyzed Form of Pro-Hyp into the Bloodstream and Skin. **J Agric Food Chem**. 2017 Mar 22;65(11):2315-2322.

YOKOMIZO, V.M.F., et al. Peelings químicos: revisão e aplicação prática. **Surg Cosmet Dermatol** 2013;5(1):5868.

YOUNG, A.R.; CLAVEAU, J.; ROSSI, A.B. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. **J Am Acad Dermatol**. 2017 Mar;76(3S1):S100-S109.

ZEIJDNER, E.E. Digestibility of collagen hydrolysate during passage through a dynamic gastric and small intestinal model (TIM-1). **TNO Nutrition and food Research Report** 24 June 2002.

Sítios

<http://imageperfectlaser.com>

<http://medical-esthetique.fr>

<http://mtoimportadora.com.br>

<https://advicemaster.com.br>

<https://docplayer.com.br>

<https://htmeletronica.com.br>

<https://htmeletronica.com.br/produtos/ultrafocus>

<https://lavishlightmask.com>

<https://pt.almalasers.com>

<https://www.biolabfarma.com.br>

<https://www.shutterstock.com>

ANEXO I – Aprovação do estudo no Comitê de Ética Pesquisa com Seres Humanos da UFJF.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Microagulhamento e reposição oral de colágeno como estratégias de rejuvenescimento cutâneo.

Pesquisador: NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 79758717.4.0000.5147

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.476.954

APÊNDICE A– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Microagulhamento e suplementação oral de colágeno como estratégia de rejuvenescimento cutâneo”. Nesta pesquisa pretendemos avaliar se há melhora das características da pele fotoenvelhecida após realização de duas sessões de microagulhamento, associada ou não suplementação oral de colágeno hidrolisado. O motivo que nos leva a estudar estudar isso é que atualmente a literatura carece de dados que avaliem quantitativamente a melhora do aspecto da pele após o procedimento de microagulhamento e também faltam estudos que comprovem a eficácia do colágeno suplementado via oral.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: O(A) Sr. (a) passará por uma avaliação médica inicial para saber se pode ou não participar da pesquisa. Caso possa, você fará registros fotográficos da pele do rosto e o software presente no equipamento vai transformar as imagens em dados numéricos. Em seguida, será realizada a primeira sessão de microagulhamento, sob anestesia infiltrativa e/ou tópica. Após 30 dias, será realizada nova avaliação clínica, novo registro fotográfico e a segunda sessão de microagulhamento. Por fim, após 180 dias, será feita a última análise, que constará novamente de avaliação clínica e registro fotográfico. Caso seja selecionada para o grupo que receberá colágeno, o Sr (a), receberá o suplemento para uso de 1 (um) sachê de colágeno hidrolisado em pó, que deverá ser diluído em um copo de água e ingerido diariamente, por um período de 6 meses, a partir da primeira sessão. Os cuidados com a pele após o procedimento serão a higienização com gel de limpeza nas 48h seguintes e uso diário de filtro solar FPS30 e FPUVA10. Nos retornos médicos haverá um pequeno questionário a responder. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em reações locais como: vermelhidão, ardência e sensibilidade cutânea, que se resolverão em algumas horas. Possíveis alergias a algum componente dos produtos do suplemento de uso em domicílio, devem ser comunicados com urgência se acontecerem, ao pesquisador (Érika) via telefone (32-99180-7999) e será prestada assistência imediata, orientando como proceder, e, se necessário encaminhando-o e acompanhando-o a um serviço de urgência. A pesquisa contribuirá para que a sociedade possa ter acesso, possivelmente, a um tratamento estético com comprovada qualidade e segurança.

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr (a) não terá despesas adicionais com deslocamentos, as datas para realização do procedimento/aplicação do questionário serão vinculados aos mesmos dias de suas consultas, a fim de não gerar ônus adicional. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a). O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os

resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “Microagulhamento e suplementação oral de colágeno como estratégia de rejuvenescimento cutâneo”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20 .

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

Nome do Pesquisador Responsável: Nádia Rezende Barbosa Raposo

Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, s/n, Campus Universitário, São Pedro

Juiz de Fora – MG, CEP: 36036-900

Fone: (32) 2102-3890

E-mail:nadiacritt@gmail.com

APÊNDICE B – Questionário de avaliação de autopercepção.

Atributos a serem avaliados pelos participantes da pesquisa (Eficácia Autopercebida)

Em uma escala de 1 a 10, na qual 1 é considerado que não houve melhoria e 10 é considerado que houve excelente melhoria, como você classificaria as mudanças ocorridas em sua pele após o procedimento? Caso considere que não possui alguma característica, assinalar NA (não se aplica).

- ___ Aparência geral
- ___ Rugas/ linhas de expressão na região dos lábios
- ___ Rugas/ linhas de expressão na região da testa
- ___ Rugas/ linhas de expressão na região dos olhos
- ___ Sinais de envelhecimento
- ___ Viço/luminosidade
- ___ Homogeneidade do tom da pele
- ___ Quantidade de áreas escurecidas
- ___ Intensidade da cor das áreas escurecidas
- ___ Maciez
- ___ Efeito clareador
- ___ Uniformização das imperfeições da pele
- ___ Dilatação de poros
- ___ Oleosidade
- ___ Cicatrizes (se presentes)