


Terapêutica sinérgica para o envelhecimento cutâneo: A associação da técnica do microagulhamento e da Vitamina C sob o ponto de vista da harmonização orofacial

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.007-048>

Fabiana Pires da Mota Silveira

Especialista em Harmonização Orofacial/ ABO-PE

Joás de Araújo Teixeira

Doutor em Odontologia -UPE

Iasmin Tavares Santos

Especialista em Harmonização Orofacial/ ABO-PE

Rayane Portela Lima de Morais

Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Odontologia – UFPE

Gabriela Madeira Araújo

Mestre em Odontologia – UFPE

Daniella Lira do N. Correia

Mestre em Clínica Integrada - UFPE

Andreia Gomes Moreira

Pós-doutorado em Odontopediatria - Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic

RESUMO

O aumento da expectativa de vida no mundo e a necessidade de uma boa aparência explica o crescimento no número de atendimentos clínicos voltados para estética. Por ser o órgão mais exposto, a pele tem um conceito social forte uma vez que as alterações cutâneas representam um critério de beleza e interferem sobremaneira na autoestima das pessoas. No envelhecimento cutâneo ocorrem diversas manifestações clínicas como rugas, flacidez, aspereza, ressecamento e manchas relacionadas tanto a fatores intrínsecos como extrínsecos, especialmente os radicais oxidativos induzidos pela luz ultravioleta, que contribuem para a etiologia do envelhecimento. Nosso objetivo é discutir a melhoria da qualidade da pele quando se associa à técnica de Microagulhamento o uso da Vitamina C tópica.

Palavras-chave: Microagulhamento, Vitamina C, Envelhecimento da pele, Pele.



1 INTRODUÇÃO

A odontologia moderna há tempos não apresenta mais relação com o modelo mutilador e extracionista como era representada no Brasil décadas atrás. A partir desse novo cenário, novas vertentes vêm surgindo e, em 2019, o Conselho Federal de Odontologia (CFO) regulamentou a Harmonização Orofacial (HOF) como uma nova especialidade odontológica. A HOF tem como ideal estudar e intervir em estruturas anexas abrangendo a região extra oral, com o objetivo de harmonizar as proporções faciais, promovendo maior simetria ao rosto, valorizando pontos específicos e reduzindo os sinais de envelhecimento. Tudo isso associado ao entendimento funcional e estético do sistema estomatognático (GARBIN et al., 2019).

Através da face nos relacionamos diretamente com o mundo e é nela também onde estão impressas nossas características individuais diretamente associadas à autoestima e reconhecimento. Ao executarmos os movimentos faciais expressamos emoções e sentimentos (LINS et al., 2021). Porém, o processo fisiológico de envelhecimento induz a perda de gordura subcutânea e do colágeno dérmico resultando em sulcos e depressões na face influenciando de forma negativa a estética (NOVAIS; SOUZA, 2020).

Portanto, com passar do tempo todos irão envelhecer e é natural que o aparecimento de linhas de expressão facial se tornem acentuadas com o avanço progressivo da idade, reforçadas pela ação muscular, perda volumétrica da face e exposição a fatores individuais como o estilo de vida e características genéticas. O envelhecimento é um processo que não pode ser revertido e acontece de forma gradual e lenta. Os procedimentos estéticos de rejuvenescimento facial tornaram-se cada vez mais presentes dentro dos atendimentos clínicos e a explicação para esse fato é o aumento da expectativa de vida aliada à valorização da juventude e do belo (LINS et al., 2021).

A busca por tratamentos que previnam e/ou revertam o envelhecimento cutâneo, torna a estética facial um alvo para pesquisas. Todos desejam uma aparência jovem porque o envelhecimento tem influência no comportamento social afetando psicologicamente o indivíduo e sua autoestima (FERREIRA et al., 2020).

A pele envelhece através de um processo multifatorial induzido por fatores intrínsecos como processos metabólicos e senescência, além de fatores ambientais como tabagismo, poluição do ar e radiação solar - incluindo luz visível e exposição à luz infravermelha. Por ser um órgão exposto, a pele está muito suscetível aos fatores extrínsecos. Existem vários mecanismos pelos quais a radiação UV induz o fotoenvelhecimento, incluindo dano direto ao DNA, sinalização iniciada pelo receptor da superfície celular, dano mitocondrial e aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) e Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNS). Essas alterações moleculares têm consequências estéticas indesejáveis, incluindo eritema, edema, queimadura solar, flacidez e redução da integridade da pele (MESA-ARANGO et al., 2017).

A Vitamina C (VC) ou ácido ascórbico tem um papel efetivo como agente redutor dos efeitos do processo de envelhecimento na pele e pode também ser utilizado em formulações de dermocosméticos por sua excelente propriedade antioxidante na inibição e redução da formação dos radicais livres. É na região periorbital (região com menor espessura de pele) onde surgem os primeiros sinais de envelhecimento. A VC atua de forma relevante nessa região por conta de suas propriedades de proteção e estimulação da síntese das fibras de colágeno e de elastina responsáveis pela sustentação e firmeza da pele. A produção de pigmentos melânicos também é afetada pela VC mediante a inibição da enzima tirosinase, principal reguladora da formação de pigmentos, sendo assim, sugerida como agente despigmentante (COSTA DE OLIVEIRA et al., 2018).

Para amenizar o percurso inevitável do envelhecimento, a HOF lança mão de vários procedimentos e técnicas desenvolvidas para o tratamento do rejuvenescimento facial, dentre elas o microagulhamento que também é conhecida como Terapia Indutora de Colágeno. Esse é um recurso não cirúrgico, indutor percutâneo de colágeno que consiste em realizar microperfurações através de pequenas agulhas na face do paciente para aplicação de ativos que permeiam até a região de epiderme e/ou derme. O grande benefício do microagulhamento está no fato de estimular a produção de colágeno permitindo a permeação de maior quantidade de ativos na pele sem provocar remoção total do epitélio, o que não é observado em outras técnicas ablativas (GARBIN et al., 2019). Dentre os ativos que podem ser associados à terapia de microagulhamento, a Vitamina C tem sido indicada para melhorar e atenuar os sinais do envelhecimento, por se tratar de um potente antioxidante, protegendo a pele da ação dos radicais livres, estimulando reações químicas no metabolismo da formação de colágeno e, conseqüentemente, na formação de um novo tecido (PEREIRA et al., 2021).

A análise das informações sobre os benefícios do microagulhamento associado ao uso da Vitamina C, compreendendo o mecanismo de indução do colágeno, tendo em vista sua utilização como artifício terapêutico na harmonização orofacial é o escopo deste trabalho.

2 ALGUNS REFERENCIAIS TEÓRICOS

2.1 ESTRUTURA E FUNÇÕES DA PELE

A pele é um órgão de formação complexa e estrutura própria, que possui diversos tecidos, tipos celulares e estruturas especializadas, distribuídas em camadas interdependentes. Sua origem é embriológica dos folhetos ectodérmico e mesodérmico. Do ectoderma provêm as estruturas epiteliais (epiderme, glândulas, pelos e unhas) e neurais (melanócitos e nervos), enquanto do mesoderma derivam a derme e hipoderme. A área da pele varia de 1,5 a 2,0 m² no adulto e pesa aproximadamente 15% do seu peso corporal, sendo o maior órgão do corpo humano. Tem aspecto, estrutura e funções que variam de acordo com a região do corpo.

Portanto, a pele é um órgão de defesa e de revestimento externo, com capacidade de se adaptar às variações do meio ambiente e às necessidades do organismo que protege, cobrindo o corpo totalmente. É multifuncional, exercendo papéis essenciais para a homeostase imunológica, sensibilidade, proteção contra agressões externas (químicas, físicas ou biológicas), contra a perda de água e de proteínas para o meio externo. Recebe também estímulos do ambiente e colabora com mecanismos para regular sua temperatura (CESTARI, 2018).

Como é uma estrutura dinâmica, a pele apresenta alterações constantes, sendo munida de grande capacidade de renovação e de reparação, e de certo grau de impermeabilidade. No ser humano, a pele é um órgão de grande importância, pois visa manter um equilíbrio com o meio externo, no sentido da manutenção vital do meio interior. Sua função mais importante e vital é a conservação da homeostasia (termo regulação, controle hemodinâmico e produção e excreção de metabólitos).

Cumprindo, ainda, função sensorial, por meio dos elementos do sistema nervoso situado na derme, e função de defesa contra agressões físicas, químicas e biológicas, para a qual se destacam, pela sua importância, a ceratinização, o manto lipídico e o sistema imunológico. A pele e seus anexos sofrem repercussão com a ação hormonal por possuírem receptores tanto para estrógenos quanto para andrógenos. O decréscimo hormonal que acompanha a idade tem efeito na estrutura e na função da pele e de seus anexos (AZULAI, 2017).

Anatomicamente, a pele é composta por três camadas distintas, mas que funcionam em íntima relação, são elas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme mais externa e a derme mais profunda. A epiderme cumpre a maior parte das funções de barreira da pele e é composta predominantemente por células, principalmente queratinócitos. Os queratinócitos estão dispostos em quatro camadas por toda a epiderme; que sofrem transformações contínuas à medida que essas células se dividem e proliferam longe da camada basal, que está mais próxima da derme. Do interior para a superfície, essas camadas são: camadas basais, espinhosas, granulares e córnea (PULLAR et al., 2017).

O tempo de diferenciação de uma célula basal até atingir a camada córnea é de 26 a 28 dias aproximadamente. Esse processo é chamado de queratinização e envolve a produção de proteínas estruturais especializadas, secreção de lipídios e a formação de um envelope celular de proteínas reticuladas. Durante a diferenciação, praticamente todas as organelas celulares desaparecem, incluindo o núcleo. O citoplasma também é removido, embora haja evidências de que algumas enzimas permanecem. Essas células são seladas com setores ricos em lipídios, formando uma barreira impermeável à água. Essa camada é conhecida como estrato córneo e serve como barreira primária da epiderme, embora as camadas epidérmicas inferiores também contribuam (PULLAR et al. 2017).

De acordo com Junqueira (2018), além dos queratinócitos, a epiderme apresenta outros três tipos de células: os melanócitos que são células responsáveis pela síntese de melanina, pigmento cuja função é proteção aos raios ultravioleta; as células de Langerhans que são as células responsáveis

pela ativação do sistema imunológico atuando como macrófagos contra partículas estranhas e microrganismos; e as células ou discos de Merkel que estão presentes entre a epiderme e derme, ligando-se às terminações nervosas sensitivas e atuando como receptores de tato ou pressão.

Os melanócitos são células dendríticas e representam 10% das células na camada de células basais. Secretam a melanina, um polímero pigmentado que absorve radiação ultravioleta (UV) do espectro luminoso e determina a cor da pele. Há superpopulação de melanócitos no folículo piloso responsável pela cor do cabelo e pela substituição dos melanócitos epidérmicos, quando necessário. A melanina é produzida e armazenada pelos melanossomos, uma organela especializada. A melanina é sintetizada a partir da tirosina, passando por várias etapas que requerem a ação da enzima tirosinase responsável pela catalisação da reação de melanogênese. Os melanossomos são fagocitados por queratinócitos e transportados para uma região acima do núcleo do queratinócito, atuando como um escudo protetor contra a radiação UV. Um melanócito fornece melanossomos para até 30 a 40 queratinócitos. Todos os humanos apresentam o mesmo número de melanócitos, que não proliferam ou migram em condições basais, é preciso que ocorra um estímulo específico, em geral radiação UV. A variedade nos tons de cor da pele decorre de variações nos melanossomos. Os indivíduos com pele mais escura apresentam melanossomos em maior número, maiores e mais dispersos. A exposição à radiação UV estimula a secreção de melanina no interior dos melanossomos e confere à pele um tom “bronzado”. A deficiência de tirosinase está associada ao albinismo, já o vitiligo é causado pela ausência de melanócitos. (BOHJANEN, 2017).

A pele tem um papel importante no metabolismo das vitaminas. As principais fontes de vitamina D são constituídas pela dieta, mas a pele é de extrema importância na produção de precursores desta vitamina. Com a exposição à luz UV, a pro-vitamina D₃ (7-di-hidrocolesterol) existente na epiderme é convertida em pré vitamina D que se converte em vitamina D₃. A vitamina D₃ é convertida para sua forma metabolicamente ativa no fígado e nos rins (JUNQUEIRA, 2018). Em relação à derme, seus principais componentes incluem o colágeno (70% a 80%), que confere resistência; a elastina (1% a 3%), que dá a elasticidade; e os proteoglicanos, que constituem uma substância amorfa em torno das fibras colágenas e elásticas; além de fibras proteicas, fibras de reticulina, vasos sanguíneos e linfáticos, terminações nervosas, órgãos sensoriais, folículos pilosos e glândulas sudoríparas e sebáceas. Todo esse conjunto está envolvido pela substância fundamental, que contém, ainda, vários tipos celulares como fibroblastos, macrófagos, melanófagos, mastócitos, leucócitos (como neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e plasmócitos), linfócitos T e células dendríticas, envolvidas com a defesa imunológica da pele. As fibras e a substância fundamental são fabricadas pelos fibroblastos que são as principais células da derme (CESTARI, 2018).

A derme está organizada estruturalmente em compartimentos: a derme papilar (superficial), a derme reticular (profunda) e a derme perianexial. A derme papilar acompanha a camada basal, possui

tecido conjuntivo mais delgado composto principalmente por colágeno tipo III, é altamente vascularizada e preenche as concavidades entre as cristas epidérmicas, dando origem às papilas dérmicas. Na derme papilar, as fibras colágenas e elásticas estão orientadas verticalmente e a substância fundamental é mais abundante do que na derme reticular. A derme reticular representa 4/5 da espessura da derme, estando localizada abaixo do nível das cristas epidérmicas. É constituída de fibras colágenas espessas (principalmente do tipo I) entrelaçadas, com direção paralela à epiderme, misturadas com fibras elásticas, dispostas paralelamente à superfície da pele, reunidas com a substância fundamental. A terceira região, a adventricial (perianexial) tem a mesma estrutura da derme papilar, circundada por folículos pilossebáceos, glândulas e vasos, sendo formada por feixes finos de colágeno. Na derme estão presentes os anexos cutâneos como glândulas sebáceas e sudoríparas, pêlos e unhas (BARCAUI et al., 2014).

Entre a derme e a epiderme está presente a junção dermo-epidérmica, estrutura que uma malha de macromoléculas que conecta queratinócitos da camada basal com as fibras colágenas (principalmente colágeno tipo IV) da derme papilar, mantendo essas duas camadas corretamente ancoradas, permitindo a permeabilidade nas trocas entre estes dois componentes e atuando como filtro para o tráfego de materiais e células inflamatórias ou neoplásicas. Desempenha papel de barreira e filtro, o que lhe confere dupla função. Como barreira é seletiva e permite a passagem de nutrientes da derme para as células da epiderme. No entanto, no sentido inverso (da epiderme para a derme), tudo o que entra em contato com a epiderme e que poderia atravessá-la, encontra nela uma barreira dificilmente transponível. As células da camada basal da epiderme repousam sobre uma estrutura chamada membrana basal. De maneira simples essa união é composta pelo pólo inferior da membrana basal e seus hemidesmossomos, lâmina lúcida, lâmina densa e sublâmina densa (CESTARI, 2018).

A última camada da pele é mais profunda, chamada de hipoderme (panículo adiposo) é constituída de lóbulos adipócitos delimitados por septos de colágeno com vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Classificado como um órgão endócrino, tem as funções de reserva energética, proteção contra traumas, isolante térmico, dá forma ao corpo e permite que a pele deslize com facilidade sobre as estruturas subjacentes (AZULAY et al., 2017; CESTARI, 2018).

2.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento é um processo progressivo que envolve a redução da função máxima e da capacidade de reserva do organismo. É o resultado tanto do programa genético quanto dos efeitos ambientais cumulativos. As principais teorias do envelhecimento tentam elucidar os processos determinados pela genética bem como os ambientais responsáveis pela senescência. O processo de encurtamento dos telômeros, explica que o envelhecimento faz parte de um processo inerente ao organismo. Os telômeros, são as porções terminais dos cromossomos, que encurtam a cada ciclo



celular. Na medida em que o telômero atinge um comprimento crítico, o ciclo celular para e ocorre a apoptose. Já a teoria dos radicais livres, destaca o papel e a função dos fatores extrínsecos. De acordo com essa teoria, o envelhecimento resulta do acúmulo de dano celular produzido pelo excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs) que são geradas como consequência do metabolismo oxidativo. O dano celular associado à idade inclui a oxidação do DNA resultando em mutações, oxidação de proteínas reduzindo sua função e a oxidação de lipídios de membrana, afetando a eficiência do transporte e possivelmente a sinalização transmembrana. A principal fonte de excesso de EROs implicado no envelhecimento é a geração de energia oxidativa mitocondrial (LANDAU et al., 2007). Costa et al. (2015) explica a geração de radicais livres como uma atividade fisiológica, desempenhando funções biológicas extremamente importantes para diversas reações bioquímicas. Dentre essas funções está a geração de uma molécula que funciona como fonte de energia para as células, a adenosina trifosfato a participação em mecanismos de defesa que ocorrem durante um processo infeccioso. No entanto, a formação de radicais livres *in vivo* também acontece devido à exposição a fatores externos como tabagismo, drogas e raios UV. Devido ao metabolismo aeróbio, o oxigênio sofre redução tetravalente, principalmente na mitocôndria, recebendo quatro elétrons, como resultado são formadas moléculas de água (H₂O). Também são gerados intermediários reativos, como peróxido de hidrogênio (H₂O₂), superóxido (O₂), hidroperoxila (HO₂) e hidroxila (OH).

O envelhecimento cutâneo pode ser classificado em: envelhecimento intrínseco (cronológico) e envelhecimento extrínseco (fotoenvelhecimento). O envelhecimento intrínseco está relacionado às alterações genéticas e fisiológicas, ~~o~~ o envelhecimento extrínseco está diretamente ligado a fatores externos, ou seja, exposição solar (radiação ultravioleta- RUV), poluição, cuidados diários e todas as condições que colaboram para o desgaste da pele. Os dois processos de envelhecimento cutâneo separados afetam a pele ao mesmo tempo (BARONI et al., 2012).

Segundo Mesa-Arango et al. (2017), o envelhecimento natural das células (senescência celular) é resultado de fatores fisiológicos e da predisposição genética. A pele envelhecida apresenta-se seca, flácida e atrófica com rugas finas e uma variedade de neoplasias benignas. Os sinais desse processo são queda dos níveis de hormônio e da proliferação celular, além de outros fatores como acúmulo de queratinócitos displásicos, degradação da matriz extracelular, encurtamento de telômeros; mutações dos genes de organelas celulares (núcleo e mitocôndrias) e diversas deformidades metabólicas de aminoácidos e lipídeos.

Todas essas desordens têm consequências funcionais e físicas. Por exemplo, a aparência seca da pele é resultado da distribuição anormal de água ou falta de substâncias higroscópicas. A diminuição da atividade oxidativa das células leva a uma produção exagerada de EROs nas mitocôndrias aumentando o pH da superfície da pele. A queda da expressão do procolágeno tipo I é consequência da diminuição do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGV) e do fator de crescimento

transformador (TGF -beta). Por fim, transformações na barreira imunológica levam ao aparecimento de afecções e outras condições comuns à pele envelhecida. (MESA – ARANGO et al., 2017).

O encurtamento dos telômeros e o dano oxidativo metabólico desempenham então um papel crucial. Para Papanagiotou et al. (2009) não foram encontradas diferenças significativas no encurtamento dos telômeros entre os locais expostos ao sol e os protegidos pelo sol, provavelmente devido à atividade da telomerase induzida em locais expostos ao sol ou porque as células-tronco com atividade da telomerase substituem a epiderme. Evidências crescentes indicam que o envelhecimento intrínseco e o envelhecimento extrínseco têm vias bioquímicas e moleculares convergentes.

A luz solar exhibe ondas eletromagnéticas em amplo espectro, incluindo as regiões do Ultravioleta (UV-C, UV-B, UV-A), visível e infravermelho. O UVB (comprimento de onda 280-310 nm) é absorvido principalmente na epiderme, enquanto o UVA (comprimento de onda 320-400 nm) penetra mais profundamente interagindo com fibroblastos na epiderme. A UVB danifica diretamente o DNA, enquanto a UVA causa mutações indiretas no DNA através da geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (EROs e ERNs) que fotossensibilizam moléculas endógenas (coenzimas de flavina, porfirinas, melaninas). Quando fotossensibilizadores produzem quantidade de EROs e ERNs maiores do que a capacidade celular de supressão destas espécies, caracteriza-se um quadro de desbalanço redox, que causa lesão em biomoléculas como os ácidos nucleicos, lipídeos e as proteínas. Essas lesões podem levar à morte celular ou a outras transformações fenotípicas e genotípicas e também estimulam a liberação de citocinas pró- inflamatórias (CHIARELLI-NETO, 2014).

A irradiação UV desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento. Esses mediadores aumentam a expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs 1, 3, 8 e 9) através da ativação da proteína-1 de ativação (AP-1) e/ou do fator de transcrição NF-κB, resultando em colágeno e elastina degradados na pele. As EROS induzidas pela irradiação UV extinguem a expressão do fator de crescimento transformador (TGF) -β, sendo este um mediador de sinalização que possibilita a formação de colágeno. Logo, o aumento na produção de EROS, depois de uma exposição à irradiação UV podem degradar a integridade estrutural da pele, alterando os componentes de colágeno e elastina na derme, causando envelhecimento cutâneo, caracterizado por rugas profundas, texturas grossas, telangiectasia e pigmentação. A formação de EROS induzidas pela irradiação UV têm sido sugeridas como fator mutagênico em certos cânceres de pele; por exemplo, carcinoma de células escamosas e do gene p53, levando lesões precursoras à malignidade (PARK, 2015).

As mudanças histológicas mais consistentes do envelhecimento cutâneo intrínseco compreendem o achatamento da junção dermo-epidérmica. O resultado disso é uma superfície de contato consideravelmente menor entre a epiderme e a derme o que leva a uma menor comunicação e transferência de nutrientes. A pele envelhecida é relativamente acelular e avascular e é caracterizada pela perda de alças capilares e diminuição de fibroblastos dérmicos e matriz extracelular. As alterações

funcionais que ocorrem são: cicatrização lenta da ferida devido à diminuição da capacidade de proliferação de queratinócitos e fibroblastos, diminuição da produção de citocinas e recuperação retardada da função de barreira após danos. A diminuição da capacidade de síntese lipídica afeta a função de barreira, aumentando a perda de água (MESA-ARANGO, 2017).

A falta de resposta da imunidade cutânea está relacionada à diminuição da produção de citocinas imunes e diminuição da densidade de células de Langerhans. A queda do número de melanócitos contribui para a redução da proteção contra os raios UVA aumentando a suscetibilidade ao câncer e o risco de mutações celulares, o que está inversamente relacionado à diminuição da taxa de reparo do DNA. Mudanças na arquitetura da parede dos vasos colaboram para a fragilidade vascular e comprometimento da termorregulação. O mecanismo de formação de formas ativas de vitamina D, pela pele diminui junto com a percepção de toque leve e sensação vibratória (LANDAU et al., 2007; MESA-ARANGO, 2017).

Já o envelhecimento extrínseco está relacionado a fatores ambientais e estilo de vida como tabagismo, produtos da queima de combustível de carros, consumo de álcool, hábitos alimentares e resíduos industriais. A radiação ultravioleta (UV) do sol ou de fontes artificiais tem efeito deletério nas funções da pele e na sobrevivência dos queratinócitos, processo conhecido como fotoenvelhecimento. Ainda, de acordo com dados recentes, a luz visível e a radiação infravermelha também podem causar danos à pele (MESA-ARANGO, 2017).

As alterações histopatológicas dérmicas observadas no fotodano da pele envelhecida são representadas pela diminuição do colágeno e seus precursores, além da substituição das fibras elásticas por material amorfo. O fotodano provoca um processo inflamatório, estimulando a proliferação de linfócitos, mastócitos e macrófagos, além de aumentar a fragilidade capilar. A pele exposta cronicamente ao sol apresenta espessamento do estrato córneo, com epiderme acantótica e displasia com anaplasia e atipia celular. Os queratinócitos transformam-se em células irregulares com perda de polaridade e os melanócitos desordenados (COSTA et al., 2015).

Um experimento foi realizado por Baroni et al. (2012) com o objetivo de avaliar a influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas através da análise do colágeno dérmico. Coletaram para análise histológica e morfométrica retalhos pré-auriculares de 218 mulheres brancas que se submeteram de forma espontânea à cirurgia plástica estética facial. O método de coloração Picosirius ultrared foi utilizado para quantificação e análise do colágeno em cinco faixas etárias (<40 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e 70 a 79 anos).

Foram observadas alterações qualitativas e degenerativas na derme, com perda do colágeno total e de suas frações I e III; desorganização e fragmentação das fibras colágenas, principalmente nas mulheres com mais de 60 anos. Observou-se um aglomerado de material amorfo, resultante do aumento da densidade do material elástico, com modificação da qualidade e da organização das fibras elásticas;

o número de vasos sanguíneos não foi influenciado de forma significativa. Shao et al. (2018) produziram um estudo de microscopia de força atômica (AFM) e técnicas de nanoindentação para avaliar as propriedades físicas (rugosidade da superfície, rigidez e dureza) da matriz extracelular na derme humana fotodanificada (antebraço) e protegida do sol (axilas). Concluíram que as características clínicas da pele fotoenvelhecida, como fragilidade e rugas, são resultado das alterações nas fibrilas de colágeno dérmico. Foi revelado que o tecido conjuntivo dérmico da pele fotodanificada é caracterizado por fibrilas de colágeno deterioradas e desorganizadas, bem como acúmulo maciço de material elástico aberrante (elastose solar), quando comparado a pele protegida do sol. O elevado número de metaloproteinases de matriz (MMPs) são responsáveis pelas propriedades mecânicas encontradas na pele fotoenvelhecida, pois degradam as fibrilas de colágeno na pele. Essas fibrilas de colágeno alteradas prejudicam a arquitetura normal do tecido conjuntivo da pele e produzem um microambiente tecidual mais propenso a distúrbios da pele, como câncer em idosos e retardo no processo de cicatrização de feridas.

Outra característica consistente da pele envelhecida e fotoenvelhecida é o achatamento da junção epidérmica-dérmica evidenciada em cortes histológicos como perda das cristas epidérmicas e desaparecimento de projeções papilares. As papilas praticamente desaparecem e a junção com a epiderme atrófica é uma linha reta ao contrário das ondulações observadas na pele mais jovem. A profundidade de interdigitação das extensões epiteliais que se projetam no tecido conjuntivo e das papilas dérmicas diminui com a idade. Os corneócitos e as células da camada granular da pele envelhecida tornam-se maiores como resultado de uma epidérmica mais lenta (SAUERMAN et al., 2004).

Em relação ao colágeno, este é a proteína mais abundante produzida pelos mamíferos e é fundamental na constituição de um interstício contíguo em toda a epiderme. O colágeno tipo I e III ocorrem em maior quantidade na pele humana que os outros tipos e são mantidos em proporção fixa entre si no tecido cutâneo normal. Com o aumento da idade, segundo estudo conduzido por Gref et al. (2020) que avaliou a pele de doadores entre 18 e 50 anos, foi possível concluir que a quantidade de colágeno III diminui expressivamente com a idade.

Wlaschek et al. (2021) apontam para evidências crescentes de que o envelhecimento da pele é significativamente acelerado pelo acúmulo de fibroblastos dérmicos senescentes. O fato das células de defesa natural killer não conseguirem remover adequadamente os fibroblastos senescentes dos tecidos, colabora para esse estado. Os fibroblastos senescentes são responsáveis pela liberação de fatores secretados e vesículas pró-inflamatórias degradantes de tecidos, associados à senescência e envelhecimento da pele. Coletivamente, a depleção de fibroblastos durante o envelhecimento com o acúmulo concomitante de fibroblastos senescentes contribui para o envelhecimento da pele.

De acordo com a teoria dos radicais livres, o envelhecimento pode estar associado ao maior acúmulo de lesões celulares decorrentes das espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio derivadas do metabolismo mitocondrial. Como já foi relatado neste trabalho, esse estresse oxidativo leva a um acúmulo de lipídeos, proteínas, carboidratos e DNA oxidados. No entanto, existe também a Teoria da Biogênese baseada na manutenção do metabolismo mitocondrial e, dessa forma, o estresse oxidativo é reduzido e o envelhecimento do organismo como um todo é retardado. A Teoria da Biogênese aponta para alguns fatores que contribuem para essa condição como: prática regular de exercícios físicos, restrição calórica, ingestão de antioxidantes nutricionais e tudo isso corrobora para o aumento da produção de antioxidantes celulares (SILVA; FERRARI, 2011).

Sander et al. (2002) analisaram biópsias de pacientes com elastose solar confirmada histologicamente. Para isso, a pele das nádegas de 12 indivíduos foi exposta à luz ultravioleta por 10 dias e comparada com locais contralaterais não expostos. A irradiação UVA aumentou a oxidação de proteínas em fibroblastos humanos de maneira dose-dependente. Da mesma forma, a irradiação UVB em doses sub citotóxicas em queratinócitos humanos também levou à oxidação de proteínas. Além disso, o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), um dos principais ROS responsáveis pelos efeitos deletérios da irradiação UVA, e que demonstrou ser gerado intracelularmente em queratinócitos após irradiação UVB, foi capaz de induzir a oxidação das proteínas em fibroblastos e queratinócitos. Este processo, no entanto, também pode envolver outras ROS geradas por exposição a UVA e UVB, como oxigênio singlete. Evidências conclusivas são apresentadas para uma ligação entre elastose solar e dano oxidativo de proteínas na pele humana. Além disso, é provável que o estresse oxidativo esteja envolvido na ruptura da barreira da pele após exposições agudas aos raios UV. Esses resultados fornecem uma justificativa para o desenvolvimento de estratégias antioxidantes eficientes para prevenir o fotoenvelhecimento e o fotodano agudo na pele.

2.3 VITAMINA C

A vitamina C ou Ácido Ascórbico (AA) foi identificada no início do século XX pelo médico da Marinha Britânica James Lind na busca de uma substância cuja deficiência causaria o escorbuto. Em 1747 ele documentou a ingestão de sucos cítricos no tratamento do escorbuto, realizando o primeiro estudo controlado de que se tem notícia na Medicina. Em 1919 Drummond propôs chamar o fator antiescorbútico de "C". Em 1928, o cientista húngaro Albert von Szent-Gyorgyi descobriu e isolou o fator antiescorbuto em vários alimentos, denominando-o vitamina C. Reichstein e colaboradores, em 1933, publicam as sínteses do ácido D-ascórbico e do ácido L-ascórbico, que ainda hoje formam a base da produção industrial da vitamina C. Eles comprovaram que o ácido L-ascórbico sintetizado possui a mesma atividade biológica da substância natural. No entanto, o que popularizou a vitamina C foram as pesquisas do químico americano Linus Pauling, ganhador do Prêmio Nobel. Pauling recomendava

megadoses da vitamina para o combate de resfriados, gripes e outras viroses, bem como na prevenção do câncer e outras doenças degenerativas (MANELA-AZULAY et al., 2003).

Encontramos a vitamina C sob duas formas na natureza: reduzida ou oxidada (ácido dehidroascórbico); as duas são igualmente ativas, mas a forma oxidada ocorre muito menos nas substâncias naturais. A vitamina C internamente no organismo se encaixa em ambos os lados da reação de óxido-redução. Que acrescenta ou retira átomos de hidrogênio de uma molécula. Quando sofre oxidação, forma o ácido dehidroascórbico pela retirada de dois átomos de hidrogênio. Reduz-se pela adição de dois átomos de hidrogênio, formando novamente o ácido ascórbico (PADAYATTA & LEVINE, 2016).

Por ser um poderoso antioxidante, o AA atenua os danos mediados pela irradiação UV na pele, suprimindo significativamente a produção de radicais livres desencadeada pela luz UV, protegendo as células do estresse oxidativo. Tem também um papel adicional na cicatrização de feridas, aumentando a síntese de pró-colágeno e colágeno, que estimulam a formação da barreira cutânea (PARK, 2015).

Radicais livres são átomos que apresentam um ou mais elétrons não pareados em sua estrutura tornando-os reativos. Na atividade de respiração celular ocorre naturalmente a formação de radicais livres, pela oxidação proveniente do metabolismo celular. Os radicais livres muitas vezes são benéficos, por exemplo em caso de inflamação, auxiliando no combate aos microrganismos. O excesso na produção de oxidantes ou a depleção das defesas antioxidantes, causa um desequilíbrio da homeostase celular, causando danos irreversíveis, graduais e irrevogáveis. A solução apresentada consiste em diminuir ou retardar a formação desses radicais livres, desacelerando sua ação degradativa nas células. Criou-se então, o conceito de agentes antioxidantes, substâncias que agem inibindo a oxidação celular. Os antioxidantes auxiliam na redução dos efeitos do estresse oxidativo e da falta de oxigênio, formando complexos que diminuem ou estabilizam as reações produtoras de radicais livres antes que acometam os alvos biológicos nas células. Podem ocorrer lesões oxidativas de caráter cumulativo quando há limitação na disponibilidade de antioxidantes (HIRATA et al., 2004).

A vitamina C é um éster cíclico de seis carbonos que é produzido a partir da glicose no fígado da maioria das espécies, mas não é sintetizada por humanos e primatas não humanos. Uma mutação do DNA que codifica a gulonolactona oxidase, resultou na ausência de uma enzima a gulonolactona-oxidase, que é essencial para a síntese do precursor imediato do ácido ascórbico, 2-ceto-1-gulonolactona. Logo, quando os humanos não ingerem vitamina C em suas dietas, ocorre um estado de deficiência com um amplo espectro de manifestações clínicas. A expressão clínica da deficiência de vitamina C, escorbuto, é uma condição letal, a menos que seja tratada adequadamente. A vitamina C é um doador de elétrons e, portanto, um agente redutor, porque evita que outros compostos sejam oxidados. O ácido ascórbico doa dois elétrons de uma ligação dupla entre o segundo e o terceiro carbonos da molécula de 6 carbonos. A espécie formada após a perda de um elétron é um radical livre.

Em comparação com outros radicais livres, radical ascorbil é relativamente estável com meia-vida entre 10 – 5 segundos, diferente da maior parteda espécies radicais que têm vida curta, menos de 1 milésimo de segundo. Essa propriedade explica por que o ascorbato é o antioxidante preferido, sendo considerado um bom sequestrador de radicais livres. Em termos simples, um radical livre reativo é possivelmente prejudicial. Ao interagir com o ascorbato, o radical será reduzido e o radical ascorbil formado em seu lugar será menos reativo. O radical ascorbil, com seu elétron desemparelhado, não é um composto de vida longa, depois de perder o segundo elétron, o composto formado é o ácido desidroascórbicomais estável que o radical ascorbil (PADAYATTY et al., 2013).

A administração via oral ou tópica de vitaminas antioxidantes é uma solução bastante utilizada quando os radicais livres excedem os níveis normais em nosso organismo. A vitamina C estimula a síntese de colágeno, atuando como cofator nas reações de hidroxilação da prolina e da lisina, que são aminoácidos essenciais na formação das fibras colágenas. A vitamina C participa da integridade do tecido conjuntivo, cartilagem, matriz óssea, tendões e pele, além de estar envolvida no processo cicatricial (COSTA et al., 2015).

A pele normal contém altas concentrações de vitamina C, com níveis comparáveis a outros tecidos do corpo e bem acima das concentrações plasmáticas, sugerindo acúmulo ativo na circulação. A maior parte da vitamina C da pele parece estar em compartimentos intracelulares, com concentrações provavelmente na faixa milimolar. A absorção da vitamina C do plasma e o transporte pelas camadas dapele são mediados por transportadores específicos de vitamina C dependentes de sódio (SVCTS) que estão presentes em todo o corpo e também são responsáveis pelo transporte para outros tecidos. Curiosamente, as células epidérmicas expressam ambos os tipos de transportador de vitamina C, SVCT1 e SVCT2. Isso contrasta com a maioria dos outros tecidos, que expressam apenas SVCT2. A localização específica de SVCT1 na epiderme é de interesse devido à falta de vasculatura neste tecido e sugere que a expressão combinada de ambos os transportadores 1 e 2 garante a captação intracelular efetiva e o acúmulo da vitamina, demonstra também uma alta dependência de vitamina C neste tecido. Ambos os transportadores são proteínas de membrana hidrofóbicas que transportam sódio, conduzindo a absorção de vitamina C nas células. C. Assim como a afinidade do transportador, o transporte da vitamina C é regulado pela disponibilidade de proteínas SVCT na membrana plasmática. Quando os níveis plasmáticos são baixos, alguma vitamina C pode ser liberada para a camada epidérmica por aplicação tópica, embora a eficácia disso dependa da formulação do creme ou soro usado na pele. Já se os níveis plasmáticos estiverem saturados, parece que a aplicação tópica não aumenta o teor de vitamina C na pele (PULLAR et al.,2017). É certo que a vitamina C beneficia a fisiologia da pele humana por ser um dos principais promotores da formação de colágeno, porém não penetra bem na barreira do estrato córneo da epiderme por ser hidrofílica. Também tem a característica de ser um composto instável. Quando exposta ao ar, umidade, luz, calor, íons metálicos,oxigênio e

bases se decompõe prontamente em compostos biologicamente inativos, como o ácido 2,3-diceto-L-gulônico, ácido oxálico, ácido L treônico, ácido L-xilônico ou ácido L-lixônico. Essas propriedades fazem com que a indústria farmacêutica invista em estudos para conceber produtos de derivados lipídicos como excipientes para antioxidantes nas formulações tópicas (GREF et al., 2020 ; LEE et al. 2016).

Os antioxidantes tópicos empregados nos cosméticos devem ser absorvidos pela pele e liberados para o tecido alvo na forma ativa. Os benefícios fisiológicos da vitamina C na sua aplicação tópica na pele são diversos, tais como efeito antiinflamatório permitindo ser usada em tratamento de dermatoses inflamatórias, doenças autoimunes e doenças fotossensibilizantes. O ácido ascórbico possui a propriedade de estimular a síntese de colágeno e, nos tratamentos tópicos prolongados, ativa a síntese de fibroblastos para a diminuição das rugas causadas pela idade, principalmente na região periorbital. A vitamina C também pode agir sinergicamente com a vitamina E aumentando sua potência e regenerando-a por doar elétrons. Dessa forma, a vitamina E retorna para sua forma ativa (antioxidante). A vitamina C tem um importante papel na síntese da barreira lipídica do estrato córneo (ceramidas) e age inibindo a ação dos raios ultravioleta (AKATHAR; YAZAN, 2008).

Nusgens et al. (2001) realizaram um estudo para avaliar o efeito nas células de uma preparação de vitamina C aplicada topicamente em um lado do antebraço superior de mulheres na pós-menopausa versus o placebo no outro lado. Através de biópsia realizada em ambos os lados o mRNA foi medido e o resultado mostrou que o mRNA do colágeno tipo I e tipo III aumentou pela vitamina C e três enzimas pós-traducionais, as carboxi- e amino-procolagenases e a lisil oxidase aumentaram de forma semelhante. O mRNA da decorina também foi estimulado, mas a elastina e a fibrilina 1 e 2 não foram modificadas pela vitamina. A expressão das metaloproteinases de matriz 1, 2 e 9 não mudou significativamente. Foi mais evidente a atividade estimulante da vitamina C tópica em mulheres com a menor ingestão dietética de vitamina C e não relacionada ao nível de dano actínico. Os resultados demonstram que a atividade funcional das células dérmicas não é máxima em mulheres na pós-menopausa e pode ser aumentada com um aporte de Vitamina C.

As enzimas prolil e lisil hidroxilase são essenciais para a biossíntese de colágeno e o ácido ascórbico atua como cofator dessas enzimas contribuindo para a expressão gênica do colágeno. Estudo *in vitro* examinou os níveis de AA intracelular e a sua estabilidade quando exposto a fibroblastos de pele humana. Nesta cultura de longo prazo, determinaram também os efeitos no colágeno tipo 1 e tipo 4 e a expressão gênica do transportador de vitamina C dependente de sódio (SVCT) quando o meio contendo 100 µM de AA foi substituído a cada 24h por 5 dias para evitar a depleção do ácido ascórbico. A conclusão foi que os níveis intracelulares de AA permaneceram constantes; a expressão de colágeno tipo 1 e tipo 4 e mRNA de SVCT2 foi aumentada, e a síntese de procolágeno tipo 1 aumentou (KISHIMOTO et al., 2012).

Shibuya et al. (2014) em um ensaio com Camundongos deficientes em superóxido dismutase 1 (Sod1) demonstrou que o tratamento combinado com peptídeo de colágeno e vitamina C atenuam a atrofia da pele relacionada à idade, reduzindo o dano oxidativo. Evidências acumuladas sugerem que o peptídeo de colágeno (CP) e a vitamina C (VC) são fatores de transcrição que regulam o colágeno tipo I in vivo. No entanto, os efeitos aditivos de CP e VC nas alterações cutâneas relacionadas à idade permanecem obscuros. Esses achados sugerem que o tratamento combinado com CP e VC é eficaz em casos de patologia cutânea relacionada à idade.

A vitamina C beneficia a fisiologia da pele humana por ser um dos principais promotores da formação de colágeno, porém não penetra bem a barreira do estrato córneo da epiderme, por ser hidrofílico. Essa característica faz com que a indústria farmacêutica invista em estudos para conceber produtos de derivados lipídicos como excipientes antioxidantes para formulações tópicas (GREF et al.,2020).

A melanogênese é desencadeada por radicais livres de oxigênio e a Vitamina C como potente antioxidante absorve esses radicais e promove a produção de colágeno. Em um experimento com 14 pacientes foi aplicado ascorbato de sódio a 10% (ANa) ou ácido ascórbico nas olheiras das pálpebras inferiores, ficou clara a mudança significativa no índice de eritema e também uma tendência ao espessamento dérmico. A conclusão foi que o ANA pode melhorar o aspecto de olheiras na pálpebra inferior ao engrossar a derme palpebral e esconder a coloração escura. A vitamina C sozinha não penetra facilmente na pele, o que pode ser a razão pela qual os estudos de seu uso isolado sejam limitados (LIPP; WEISS,2019).

A aplicação da vitamina C em produtos cosméticos possibilita níveis que não seriam possíveis alcançar com a ingestão de frutas ou suplementação oral. Formulações contendo complexos peptídicos biológicos e vitamina C quando aplicadas topicamente na pele têm se mostrado eficazes na redução das rugas faciais, ou seja, rugas pés de galinha, rugas na testa e dobras nasolabiais. Os polipeptídeos ou oligopeptídeos são compostos de aminoácidos e são capazes de imitar a sequência de peptídeos em moléculas como colágeno ou elastina atuando como moléculas mensageiras no corpo. Os complexos peptídicos estimulam a proliferação de fibroblastos, aumentando a expressão de RNA mensageiro e de pró colágeno VII e fibrila - 1. Embora os peptídeos e a vitamina C sejam ingredientes antienvhecimento estabelecidos, a formulação é fundamental para manter os antioxidantes ativos e estáveis. A vitamina C formulada em ph baixo e o complexo peptídico biológico hidrolisado de di e tri peptídeo demonstrou melhora na biodisponibilidade, melhorando a assimilação pelas células da pele e passagem pela barreira cutânea (ESCOBAR et al., 2020).

A concentração máxima de ácido L-ascórbico tópico para absorção percutânea é de 20%. Como já mencionado, a vitamina C tem muitos efeitos antienvhecimento da pele, não só como um potente antioxidante e mediador de fotodanos e da melanogênese, mas também através do seu papel no apoio

à biossíntese e estabilidade do colágeno, que proporcionam efeitos renovadores e anti-inflamatórios. Além disso, a vitamina C atua simultaneamente com a vitamina E que também não é produzida endogenamente e deve ser obtida através da dieta. As propriedades lipossolúveis da Vitamina E que suporta os níveis cutâneos de tocoferóis, permitem que ela passe para as camadas mais profundas do estrato córneo através de secreções das glândulas sebáceas, residindo dentro das membranas celulares e protegendo-as do estresse oxidativo. Além disso, a vitamina E pode reduzir a hiperpigmentação induzida pela luz ultravioleta. As vitaminas C e E trabalham sinergicamente na extinção dos radicais livres. A vitamina C regenera a forma oxidada da vitamina E para sua forma reduzida. O uso tópico de 15% de ácido L-ascórbico combinado com 1% de alfa-tocoferol demonstrou fornecer proteção significativamente maior contra a formação de células de queimadura solar em comparação com ácido L-ascórbico ou 19% de alfa-tocoferol sozinho (RATTANAWIWATTPONG et al., 2020).

A vitamina C desempenha um papel essencial na cicatrização do tecido conjuntivo, sendo um cofator para prolil hidroxilase e lisil hidroxilase. Essas enzimas catalisam a hidroxilação de resíduos de prolina e lisina do procolágeno, promovendo o dobramento adequado da conformação da tripla hélice do colágeno estável. Além de seu papel na síntese de colágeno, a vitamina C atua como um poderoso antioxidante ao neutralizar os EROs, espécies deletérias responsáveis pela apoptose celular durante a fase inflamatória. Estudos de cultura de células também relataram que a vitamina C pode induzir a mobilização de células-tronco derivadas de tendão, crescimento e diferenciação de osteoblastos e estimulação de fibroblastos. Portanto, a vitamina C tem sido cada vez mais estudada por suas contribuições para o tratamento de lesões musculoesqueléticas em ensaios clínicos e *in vitro*. Embora estudos laboratoriais tenham relatado que a vitamina C é essencial para a formação de fibras de colágeno e diferenciação celular, há controvérsias em torno da eficácia da vitamina C como suplemento para tratamento clínico (DE PHELLIPO et al., 2018).

Segundo Pinnel et al. (2001), o uso tópico do ácido L-ascórbico fornece um suplemento seguro e eficaz às reservas de tecidos normais para aumentar a fotoproteção, melhorar a cicatrização de feridas e aumentar as defesas antioxidantes. Deve ser formulado em alta concentração e com pH inferior a 3,5 para ser eficaz. O ácido L-ascórbico depois de aplicado na pele é estabilizado e permanece no tecido por um período de dias. O ascorbil fosfato de magnésio e o ascorbil-6-palmitato não se mostraram substitutos eficazes para o ácido L-ascórbico em formulações tópicas, apesar de serem eficazes para uso oral.

2.4 MICROAGULHAMENTO

O microagulhamento, também conhecido como Terapia Percutânea de Indução de Colágeno (TPCI), é um método não invasivo que estimula os mecanismos regenerativos do próprio organismo e vem ganhando bastante espaço em um nicho específico de pacientes que desejam tratamentos com

pouca ou nenhuma recuperação e que ofereça bons resultados. Apesar da laserterapia ser há muito tempo considerada o tratamento de escolha para pele fotoenvelhecida, o microagulhamento foi recentemente indicado para uma ampla gama de aplicações, incluindo rejuvenescimento da pele, cicatrizes de acne, tratamento das rítides, cicatrizes cirúrgicas, discromia, melasma, poros dilatados e como veiculador de ativos para rejuvenescimento. De acordo com a Sociedade Americana de Cirurgia Plástica, os procedimentos não cirúrgicos minimamente invasivos representaram aproximadamente 89% de todos os procedimentos estéticos realizados em 2015 (ALSTER; GRAHAM, 2017).

Em 1995, Orentreich e Orentreich descreveram o termo “subcisão” para liberar fios fibrosos responsáveis por cicatrizes deprimidas e rugas retraídas da pele, como sendo um meio de estimular o tecido conectivo sob as mesmas. Desmond Fernandes, no mesmo período e de forma independente, usou uma técnica semelhante para tratar o lábio superior introduzindo uma agulha 15G na pele produzindo túneis paralelos à superfície, sob as rugas, em várias direções. Camirande Doucet trataram utilizando uma pistola de tatuagem para tratar cicatrizes estimulando uma abrasão com agulha. Essa técnica de tatuagem, era muito superficial para obter bons efeitos em cicatrizes mais profundas ou para ativar a colanogênese na derme reticular. As agulhas precisam penetrar mais profundamente para estimular a produção de fibras elásticas a partir das camadas internas da derme em direção à superfície. Todas essas técnicas partem do princípio de que as agulhas quebram as fibras antigas de colágeno na camada mais superficial da derme que limita as cicatrizes ou as rugas. Esse processo provoca a remoção do colágeno danificado e induz a produção de mais colágeno logo abaixo da epiderme. Com base nesse conhecimento, Desmond Fernandes projetou um aparelho especial para o microagulhamento constituído por um cilindro rolante com microagulhas em intervalos regulares (FABROCCINI et al., 2009).

Modalidades ablativas como lasers, peelings e dermoabrasão baseiam-se na remoção parcial da epiderme para desencadear o crescimento de nova pele para substituir tecido cicatricial ou tecido envelhecido. No entanto, danificar as camadas mais profundas da pele acarreta o risco de períodos de cicatrização prolongados, fibrose da derme papilar, cicatrização excessiva, aumento da fotossensibilidade e pigmentação irregular. Esses problemas levaram ao desenvolvimento de métodos não ablativos que devem sua eficácia ao estímulo da neocolagênese dérmica, preservando o estrato córneo e a função de barreira epidérmica. O uso de energia (por exemplo, lasers não ablativos, lasers fracionados e luz intensa pulsada) para esse fim ainda causa alguma lesão térmica e necrose, enquanto o uso de agulhas pequenas para indução percutânea de colágeno chega a derme papilar e reticular através da formação de canais em um processo puramente mecânico. Cada microlesão individual é percebida pela pele como uma lesão, mas como a barreira epidérmica é minimamente rompida, desencadeia todo o processo de cicatrização sem a formação de cicatriz (RAMAUT et al., 2017).



O princípio básico do microagulhamento é o uso repetitivo do dispositivosobre a pele em várias direções (horizontal, vertical e oblíqua) aplicando alguma pressão para obter uma distribuição uniforme dos orifícios; o procedimento é então repetido conforme a necessidade em intervalos variáveis. O microagulhamento pode ser administrado por meio de vários tipos de dispositivos, que podem ser divididos em: manual, motorizado e acoplado por radiofrequência. Os dispositivos manuais incluem tambores rotativos, bem como dispositivos estáticos; estes últimos permitem o tratamento de cicatrizes menores e mais localizadas (LOSIFIDIS; GOUTOS, 2019). As agulhas dos dispositivos variam de 0,25mm a 3,0mm de comprimento.

Nos dispositivos motorizados (tipo caneta) a profundidade de penetração das agulhas pode ser ajustada com base no local a ser tratado. A velocidade também varia de 10.250rpm a 27.750 rpm, a depender do tipo de aparelho. Cartuchos de agulhas descartáveis estéreis apresentam quantidades variáveis de agulhas (12 /32 gauge e 36/30 gauge) que são usados para personalizar a terapia com base no local de tratamento específico. Normalmente, onde a pele é mais delgada, como a pele da testa, pálpebras inferiores e ponte nasal as agulhas usadas para o tratamento variam de 0,5 a 1,0 mm, enquanto as bochechas, regiões periorais e cicatrizes ou estrias em várias partes do corpo são tipicamente tratadas com profundidades de agulha de 1,5 a 3,0 milímetros. Como regra geral, para a pele mais fibrótica pode-se recorrer ao tratamento com agulhas mais longas (LOSIFIDIS; GOUTOS, 2019).

O procedimento de microagulhamento é realizado sob anestesia tópica, rolando o aparelho sobre a pele para frente e para trás, com a mesma pressão, em várias direções, para que os furos tenham uma distribuição uniforme. A epiderme é apenas perfurada e se recupera rapidamente, pois as microagulhas penetram na epiderme, mas não a remove. A ação das agulhas separa as células umas das outras sem cortá-las, livrando muitas células. Como estão dispostas em um cilindro, as agulhas inicialmente penetram a pele em um ângulo, aprofundando-se à medida que o cilindro rola. A agulha entra e sai da pele por aproximadamente 1,5 a 2 mm, em movimento circular associado ao rolamento. A epiderme e, especialmente o stratum corneum, permanecem “intactos”, exceto pelos orifícios minúsculos feitos pelas agulhas — cada um com cerca de quatro células de diâmetro. Ao penetrar, a agulha causa uma lesão localizada e um sangramento mínimo pela ruptura dos vasos sanguíneos. A cicatrização da ferida se desenvolve em três fases: inflamação, proliferação e remodelagem; e culmina com a formação de novo colágeno na derme superior logo abaixo da camada basal da epiderme (FABROCINI et al., 2009; FERNANDES; SIGINIORI, 2007).

Fernandes (2005) explica com muita clareza o mecanismo de ação da Indução Percutânea de Colágeno. Ao penetrarem na pele as agulhas provocam milhares ou dezenas de milhares de picadas finas, que se encontram uma ao lado da outra e um efeito de campo é obtido e o sangramento é praticamente confluyente. Então se cumprem as três fases de cicatrização de feridas: Fase I: Inflamação,



que começa imediatamente após a lesão Fase II: Proliferação (formação do tecido), que começa após cerca de 5 dias e dura cerca de 8 semanas Fase III: Remodelação do tecido, 8 semanas a 1 ano. Os fibroblastos são os principais responsáveis pela remodelação tecidual. No quinto dia após a lesão, a matriz de fibronectina é depositada ao longo do eixo no qual os fibroblastos estão alinhados e no qual o colágeno será depositado. TGFb-3 e outros fatores de crescimento desempenham um papel importante na formação desta matriz. Colágeno tipo III é depositado na derme superior logo abaixo da camada basal da epiderme. O colágeno tipo III é gradualmente substituído pelo colágeno tipo I durante um período de um ano ou mais, o que aumenta a resistência à tração. As metaloproteinases de matriz (MMPs) são essenciais para o processo de conversão. As várias MMPs são geralmente classificadas como MMP-1 (colagenases), MMP-2 (gelatinases) e MMP-3 (estromelisinases).

Apesar do microagulhamento ser um tratamento minimamente invasivo, Alstere Graham (2017) alertam sobre as contraindicações e cuidados a serem tomados na prática clínica. As contraindicações incluem acne inflamatória, herpes labial ativo ou outra infecção local na área de tratamento, predisposição para quelóide e imunossupressão. Além disso, deve-se ter cuidado com o microagulhamento concomitante próximo aos locais de injeção de toxina botulínica para evitar uma potencial difusão não intencional da toxina. Embora qualquer fototipo de pele possa ser tratado, recomenda-se que o tratamento seja adiado em pacientes com histórico de exposição solar recente (ou que estejam visivelmente bronzeados) até que todos os vestígios de bronzeado desapareçam para evitar despigmentação pós - tratamento. Em fototipos de pele mais escura (Fitzpatrick IV, V, VI), havia uma preocupação com a despigmentação, mas a experiência clínica mostra que esse efeito indesejado raramente é visto em áreas de tratamento com microagulhamento. Uma análise histológica dos melanócitos da pele 24 horas após o microagulhamento não mostrou mudança no número de melanócitos nem qualquer ruptura epidérmica. Recomenda-se em pacientes com histórico de herpes labial uma semana de terapia antiviral oral como medida profilática (começando no dia do tratamento) para minimizar o risco de reativação do vírus. Os efeitos colaterais mais comuns e esperados do tratamento incluem eritema leve, inchaço localizado e descamação da pele, que normalmente se resolve dentro de 48 a 72 horas. O sangramento pontual é autolimitado e desaparece minutos após o procedimento com pressão manual suave e gaze embebida em água gelada. O uso de medicamentos tópicos com ou imediatamente após o procedimento de microagulhamento pode aumentar a incidência de efeitos adversos devido à criação de canais dentro da epiderme e derme que atuam como porta de entrada para o organismo permitindo o desenvolvimento de uma resposta imune a partículas imunogênicas. Portanto, é imperativo aconselhar os pacientes a evitar produtos de cuidados com a pele sem receita médica na primeira semana após o procedimento de microagulhamento, pois podem induzir uma reação de hipersensibilidade local ou sistêmica.

A eficácia e tolerância do tratamento de microagulhamento na pele da face melhoram de forma significativa rugas, linhas finas, flacidez e textura da pele, numa avaliação feita entre 90 a 150 dias após o primeiro tratamento. Esse resultado foi apresentado por Ablon (2018) numa experiência com 48 indivíduos com idade entre 35 e 75 anos. O protocolo de tratamento utilizado foi de quatro sessões com intervalos de 30 dias. Os efeitos colaterais foram mínimos e facilmente controlados quando comparados a terapias mais invasivas como laser e radiofrequência. O tratamento foi bem tolerado com o mínimo de dor, desconforto e tempo de recuperação.

Um estudo foi realizado na Universidade Al-Minya no Egito por El-Domyati et al. (2015) com o objetivo de analisar a eficácia, aliada à avaliação quantitativa, das alterações histológicas depois de múltiplas sessões de microagulhamento no tratamento do envelhecimento cutâneo. Os pacientes tinham rugas de Fitzpatrick tipo III e IV e Glogau classe II a III, com idade variando de 38 a 60 anos. Eles foram submetidos a seis sessões de microagulhamento cutâneo em intervalos de 2 semanas. Fotografias padrão e amostras de biópsia de pele foram obtidas com um mês e três meses após o início do tratamento. O resultado mostrou que o microagulhamento cutâneo produziu uma notável melhora clínica da pele fotoenvelhecida, confirmada também a nível histológico. Comparado com a linha de base, os tipos de colágeno I, III e VII, bem como o colágeno recém-sintetizado junto com a tropoelastina, mostraram um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) em resposta ao tratamento, enquanto o nível médio de elastina total diminuiu significativamente ($p < 0,05$) após o tratamento. Observou-se que o microagulhamento cutâneo é uma opção promissora para tratamento minimamente invasivo com a vantagem de aumentar a produção de colágeno. No entanto, geralmente são necessárias várias sessões para manter a melhora alcançada.

O microagulhamento é um tratamento seguro e eficaz tanto para as rugas causadas pelo envelhecimento natural como pelas rugas causadas pelo tabagismo. Esta foi a conclusão de um estudo realizado por Armed et al. (2018) onde quarenta pacientes foram examinados: vinte homens todos tabagistas (dos quais só oito aceitaram participar do estudo) e vinte mulheres com rugas faciais e não-fumantes (todas aceitaram participar do estudo). Os pacientes selecionados foram submetidos a seis sessões de dermapen, com intervalo de duas semanas entre sessões. Todos apresentaram melhora dos sinais de envelhecimento sem efeitos colaterais, exceto edema e vermelhidão que desapareceram entre 2 e 3 dias.

Em um estudo piloto, Travers et al. (2019) testaram a capacidade da terapia de microagulhamento em regular os níveis dérmicos de IGF-1 e normalizar a resposta UVB pró-carcinogênica aguda, reduzindo assim a incidência de câncer de pele não melanoma associado ao envelhecimento, pois a pele geriátrica responde à radiação UVB pró-carcinogênica de uma maneira que permite o desenvolvimento de células tumorais. Voluntários geriátricos foram tratados com um dispositivo de microagulhamento na pele das nádegas e 3 meses depois os níveis de IGF-1 e as

respostas a UVB foram testadas na pele lesionada e na pele controle. As feridas de microagulhamento resultaram em diminuição no número de fibroblastos senescentes, aumento dos níveis dérmicos de colágeno tipo I e IGF- I e aumento da proteção contra queratinócitos com lesões de DNA, causadas pela radiação UVB.

Segundo Devgan et al. (2019), pacientes que se submeteram à terapia de microagulhamento relataram 80% a 85% de satisfação geral com os resultados obtidos e defendem que é o procedimento de escolha para os indivíduos que desejam tratar a pele com uma exposição mínima a produtos químicos, sentindo pouca dor e com curto tempo de recuperação.

2.5 MICROAGULHAMENTO ASSOCIADO AO USO DA VITAMINA C

A pele é uma barreira físico-química de múltiplas camadas que protege o corpo humano. O estrato córneo é a camada queratinizada mais externa da pele através da qual apenas moléculas com tamanho menor ou igual a 500 Da (Dalton) podem se mover livremente através dela. Essa propriedade somada à baixa permeabilidade da Vitamina C é um fator que limita a sua entrega no interior do tecido cutâneo, restringindo uma variedade de funções biológicas, farmacêuticas e dermatológicas. Portanto, várias tecnologias não invasivas, dentre elas o microagulhamento, além de intensificar a penetração química, foram desenvolvidas para contornar ou modular a barreira da pele por meios físicos. Esse processo que une o microagulhamento à aplicação tópica de um ativo na superfície da pele dá-se o nome de *drug delivery* (LEE et al., 2016).

Palheta et al. (2018) avaliaram em um estudo o efeito do uso de óleo de andiroba em comparação a Vitamina C como *drug delivery* no procedimento de microagulhamento em pele de ratos. Utilizaram 31 ratos machos divididos em cinco grupos: GPi (piloto), com três animais; GM (microagulhamento); GMA (microagulhamento + andiroba); GMV (microagulhamento + vitamina C); e GOM (microagulhamento + óleo mineral), com sete animais em cada grupo. Os animais foram submetidos à técnica do microagulhamento no D0 (dia 0) e à aplicação da substância do seu respectivo grupo, na pele, pela manhã, durante sete dias. O resultado obtido mostrou que o grupo que recebeu o óleo de andiroba obteve resultados inferiores quando comparado à vitamina C. Nos animais em que foi utilizada a vitamina C observou-se maior espessura dérmica, maior proliferação de fibras colágenas e fibroblastos e melhor angiogênese.

As cicatrizes de acne ocorrem majoritariamente no rosto e impactam na auto estima das pessoas, isso explica a grande procura por profissionais que tratam essas marcas. O microagulhamento por sua propriedade de indução de colágeno tem sido muito utilizado como terapia para cicatrizes de acne. Chawla, S. (2014) conduziu um estudo onde avaliou clinicamente os resultados, de um lado do rosto de voluntários, do Microagulhamento associado ao Plasma Rico em Plaquetas (PRP) e do lado

oposto o Microagulhamento com Vitamina C à 15%. A conclusão foi que o microagulhamento associado ao PRP tem resultado superior ao microagulhamento com Vitamina C.

A combinação da mesoterapia com micro agulhas e produtos à base de Vitamina C tem sido utilizada para tratar peles maduras que apresentam desidratação, hiperpigmentação e perda da elasticidade. O microagulhamento potencializa a absorção da substância na pele e essa terapia mostrou melhoria no grau de firmeza, hidratação e tom da pele. Foi a conclusão a que chegaram Markiewicz et al. (2018) ao analisarem os resultados da aplicação de uma solução de ácido L- ascórbico a 20% (pH 3,5) preparada imediatamente antes do uso. Para esse fim colaboraram dezessete voluntários, com idade que variavam de 45 a 70 anos, onde foram realizadas 4 aplicações da terapia, uma a cada 10 dias, utilizando dispositivos com microagulhas de 0,5mm de comprimento.

Em outro estudo (MENON et al., 2020) verificou a ação da vitamina C sobre o melasma que é um distúrbio pigmentar que acomete a face e que não apresenta tratamento fácil. Sua patogênese não está definida, embora alguns fatores de risco já tenham sido identificados. Este estudo fez uma comparação do microagulhamento com Vitamina C foi realizado, só que dessa vez a comparação foi com o ácido tranexâmico (TXA). O estudo durou 8 semanas onde a face de 30 pacientes do sexo feminino com melasma, foi dividida para aplicação dos dois tipos de tratamento. O resultado mostrou que tanto o ácido tranexâmico quanto a vitamina C são eficazes para o tratamento do melasma. No entanto, o TXA se mostrou mais eficaz, embora essa melhora não seja estatisticamente significativa.

Tahoun et al. (2021) também estudaram a eficiência do ácido tranexâmico *versus* a vitamina C, ambos associados à terapia de microagulhamento. Em conclusão, as duas modalidades terapêuticas se mostraram bem-sucedidas e bem toleradas para o tratamento do melasma com o mínimo de efeitos colaterais. O ácido tranexâmico supera o resultado da vitamina C com relação ao componente vascular do melasma, pois através de dermatoscopia é possível visualizar o desaparecimento de vasos sanguíneos telangiectásicos. A vitamina C, no entanto, lidera onde a pigmentação é o fator principal. A sugestão é realizar tratamentos sequenciais de TXA e vitamina C com microagulhamento para aumentar o efeito terapêutico.

3 DISCUTINDO OS DADOS

O processo de envelhecimento é inevitável. Todas as células do corpo sofrem modificações que afetam toda a fisiologia dos tecidos e, na pele, não é diferente. Diversos autores (CHIARELLI-NETO, 2014; LADAU et al., 2007; MESA ARANGO et al., 2017; PARK, 2015; SILVA e FERRARI, 2011) relacionam o processo de envelhecimento cutâneo à ação das EROs.

Normalmente as EROs possuem uma função essencial para o organismo pois possibilitam diversas reações bioquímicas para a fisiologia dos tecidos, dentre estas reações pode-se destacar a formação do ATP, importante molécula geradora de energia para a célula (COSTA et al., 2015). Porém,

com o processo de envelhecimento, as EROs começam a apresentar efeitos pouco desejáveis causando prejuízos ao metabolismo celular tais como mutações, diminuição da função de proteínas, diminuição do transporte celular e da sinalização transmembrana (LADAU et al., 2007).

O processo de envelhecimento cutâneo se dá através de fatores intrínsecos – associados às características genéticas do indivíduo e extrínsecos – associados às condições ambientais em que vivemos e ao estilo de vida (BARONI et al., 2012; MESA-ARANGO, 2017). No entanto, pelos relatos de diversos autores (CHIARELLI NETO, 2014; MESA-ARANGO, 2017; PARK, 2015; SANDER et al., 2002), talvez a radiação solar seja o principal representante dos fatores extrínsecos para o envelhecimento cutâneo. É tanto que, muitas vezes, ao se referirem ao envelhecimento, utilizam “fotoenvelhecimento” como um termo integrante ao processo.

Desta forma, além do processo fisiológico senescente ser capaz de gerar EROS, a radiação solar também é capaz. Os prejuízos que podem ser observados neste processo incluem alterações nas fibrilas de colágeno dérmico, achatamento da junção epidérmica-dérmica, melanócitos desordenados, acúmulo de fibroblastos senescentes, aumento de volume dos corneócitos e das células da camada granulosa da pele devido à maior lentidão da renovação celular (COSTA et al., 2015; GREF et al., 2020; SAUERMAN et al., 2004; SHAO et al., 2018; WLASCHEK et al., 2021). Clinicamente, a pele envelhecida, ou fotoenvelhecida, apresenta, dentre outros achados, fragilidade e rugas (SHAO et al.; 2018).

Se em um determinado momento, as EROs excedem a capacidade do nosso organismo se defender, pode-se lançar mão de substâncias antioxidantes que promovam sua neutralização. Uma dessas substâncias é a vitamina C. Além da ação antiinflamatória e antioxidante, a vitamina C, por ser um co-fator para a síntese de colágeno, estimula a síntese desta substância pelo fibroblasto e pode ser utilizada de forma sistêmica ou tópica (COSTA et al., 2015). Durante o processo de envelhecimento, a estimulação da produção do colágeno é extremamente importante para devolver à pele suas características clínicas desejáveis, pois é o principal componente da derme, cerca de 70% a 80% de sua composição, é o colágeno do tipo I e III o qual confere resistência ao tecido (BARCAUI et al., 2014; CESTARI, 2018).

Apesar da pele normal conter altas concentrações de vitamina C (PULLAR et al., 2017), humanos não são capazes de sintetizá-la e devem obtê-la da dieta, do contrário, podem desenvolver severas manifestações clínicas que podem até ser letais (PADAYATTY et al., 2013). Desta forma, além do uso da vitamina C como terapia para o envelhecimento cutâneo, não se deve esquecer sua importância para a fisiologia de todo o corpo sendo necessária para a saúde geral do paciente.

Alguns autores (GREF et al., 2020; LIPP e WEISS, 2019; PULLAR et al., 2017) apontam a dificuldade da vitamina C transpor a barreira epidérmica quando utilizada topicamente, porém ESCOBAR et al (2020) defendem que a aplicação da vitamina C em produtos cosméticos possibilita

níveis que não seriam possíveis alcançar através da dieta ou suplementação oral e que, quando formulada em pH baixo e como complexo peptídico biológico hidrolisado de di e tripeptídeo apresenta maior biodisponibilidade, assimilação pelos queratinócitos e passagem pela barreira cutânea.

É bem reconhecido o efeito antienvhecimento da Vitamina C na pele, não só como um potente antioxidante e mediador de fotodanos e melanogênese, mas também como indutor à biossíntese e estabilidade do colágeno, que proporcionam efeitos renovadores e anti-inflamatórios (AKATHAR e YAZAN, 2008; DEPHILLIPO et al., 2018; ESCOBAR et al., 2020; PARK, 2015; RATTANAWIWATTPONG et al., 2020). Assim, o uso da vitamina C poderia ser uma estratégia inteligente quando associada a uma outra técnica que proponha o tratamento do envelhecimento cutâneo como o microagulhamento.

Como já mencionado, a vitamina C possui uma característica limitante que é a sua baixa permeabilidade cutânea (GREF et al., 2020; LIPP e WEISS, 2019; PULLAR et al., 2017). Assim, o microagulhamento que é uma técnica que, além de estimular os mecanismos regenerativos do próprio organismo incluindo o rejuvenescimento (ALSTER e GRAHAM, 2015), propicia a formação de minúsculos canais na pele (FABROCINI et al., 2009; FERNANDES e SIGINIORI, 2007) que podem levar a VC até profundidades que não alcançaria sozinha quando aplicada topicamente (LEE et al., 2016).

Diversos autores (MARKIEWICZ et al., 2018; MENON et al., 2020; MUSTAFA et al., 2021; PALHETA et al., 2018) relataram o efeito sinérgico da associação entre VC e microagulhamento. O *drug delivery* da VC proporcionado pelo microagulhamento, que é uma técnica não invasiva e com pouco risco de causar intercorrências graves, é capaz de promover efeitos eficazes no tratamento do envelhecimento cutâneo diminuindo a flacidez e rugas superficiais e melhorando a textura da pele.

Estudos (MENON et al., 2020; MUSTAFA et al., 2021) também indicam o uso da VC associada ao microagulhamento para o tratamento do melasma. Como o envelhecimento cutâneo extrínseco pela irradiação UV a qual desencadeia o aumento da expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs 1, 3, 8 e 9) e extinguem a expressão do fator de crescimento transformador (TGF- β), o envelhecimento apresenta, dentre outros achados clínicos, pigmentação cutânea (PARK, 2015) que pode ser também atenuada através do *drug delivery* da VC.

Os dados da literatura fazem perceber que há necessidade de se conduzir mais estudos que investiguem a ação da vitamina C e do microagulhamento sobre pigmentações adquiridas pelo processo de envelhecimento cutâneo, pois, como já mencionado, sua ação sobre o melasma já vem sendo pesquisada inclusive associando a VC com o ácido tranexâmico em aplicações seqüenciais para aumentar a eficácia terapêutica (MENON et al., 2020; MUSTAFA et al., 2021).



Inequivocamente, percebe-se que a vitamina C associada a microagulhamento é uma terapia indicada para o tratamento da pele envelhecida que apresenta desidratação, hiperpigmentação e perda da elasticidade (MARKIEWICZ et al., 2028).

E, seguindo a mesma linha de raciocínio, seria interessante a implementação de *home care* contendo a VC para a continuidade do tratamento ambulatorial pois possui a propriedade de estimular a síntese de colágeno nos tratamentos tópicos prolongados ativando os fibroblastos (AKATHAR e YAZAN, 2008). Apesar da limitação da VC em transpor a barreira cutânea, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo produtos com derivados lipídicos como excipientes antioxidantes para formulações tópicas contendo VC (GREF et al., 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O microagulhamento é um tratamento seguro e eficaz para tratar rugas, linhas finas, flacidez e melhorar a textura da pele, promovendo melhora clínica da pele envelhecida.

A vitamina C apresenta diversos efeitos no envelhecimento cutâneo. Além de ser um poderoso antioxidante capaz de atenuar os danos causados pela irradiação UV, desempenha a função de participar na biossíntese e estabilidade do colágeno que proporcionam efeitos rejuvenescedores.

A associação da vitamina C durante a Terapia de Microagulhamento é uma terapia sinérgica, onde a eficácia de cada elemento é somada para promover resultados potencializados na pele envelhecida que apresenta desidratação, hiperpigmentação e perda da elasticidade.



REFERÊNCIAS

ABLON, Glynis. Safety and Effectiveness of an Automated Microneedling Device in Improving the Signs of Aging Skin. *J Clin Aesthet Dermatol.*, v. 11, n. 8, p.29–34, 2018.

AKHTAR, Naveed; YAZAR, Yasemin. Formulation and in-vivo evaluation of a cosmetic multiple emulsion containing vitamin C and wheat protein. *Pak. J. Pharm. Sci.*, v. Vo.21, n. No.1, p. 45–50, 2008.

ALSTER, Tina S.; GRAHAM, Paul M. Microneedling. *Dermatologic Surgery*, v. 44, n. 3, p. 397–404, 2018.

AMER, Mohamed; FARAG, Fawzeya; AMER, Amin; *et al.* Dermapen in the treatment of wrinkles in cigarette smokers and skin aging effectively. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 17, n. 6, p. 1200–1204, 2018.

AZULAY, Ruben David. *Dermatologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2017.

BARCAUI, Elisa de Oliveira; CARVALHO, Antonio Carlos Pires; PIÑEIROMACEIRA, Juan; *et al.* Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. *Radiologia Brasileira*, v. 48, n. 5, p. 324–329, 2015.

BARONI, Eloina do Rocio Valenga; BIONDO-SIMÕES, Maria de Lourdes Pessole; AUERSVALD, André; *et al.* Influence of aging on the quality of the skin of white women: the role of collagen. *Acta Cirurgica Brasileira*, v. 27, n. 10, p. 736–740, 2012.

BOHJANEN, Kimberly. Estrutura e funções da Pele. Seção I / Bases para diagnóstico e tratamento. <https://www.booki.pt/userfiles/files/loja/preview/9788580553796.pdf>.

CESTARI, Silmara. *dermatologia pediátrica*. Atheneu, V. 2, p. 9-12, 2018.

CHAWLA, Simran. Split face comparative study of microneedling with PRP versus microneedling with vitamin C in treating atrophic post acne scars. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, v. 7, n. 4, p. 209, 2014.

CHIARELLI-NETO, Orlando; FERREIRA, Alan Silva; MARTINS, Waleska Kerllen; *et al.* Melanin Photosensitization and the Effect of Visible Light on Epithelial Cells. *PLoS ONE*, v. 9, n. 11, 2014.

COSTA DE OLIVEIRA, Andressa; PINTO, Claudinéia; BABY, André. Effects of ascorbic acid against the skin aging. *BWS Journal.*, v. 1, p. 1–7, 2018.

COSTA, Adilson; PEGAS PEREIRA, Elisangela Samartin; ASSUMPÇÃO, Elvira Cancio; *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. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 8, p. 319–328, 2015.

DEPHILLIPO, Nicholas N.; AMAN, Zachary S.; KENNEDY, Mitchell I.; *et al.* Efficacy of Vitamin C Supplementation on Collagen Synthesis and Oxidative Stress After Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, v. 6, n. 10, 2018.

DEVGAN, Lara; SINGH, Priyanka; DURAIRAJ, Kamala. Minimally Invasive Facial Cosmetic Procedures. *Otolaryngologic Clinics of North America*, v. 52, n.3, p. 443–459, 2019.



EL-DOMYATI, Moetaz; BARAKAT, Manal; AWAD, Sherif. Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: an objective assessment. *International Journal of Dermatology*, v. 54, n. 10.111/ijd.12761, p. 1361–1369, 2015.

ELLINGER, Sabine; STEHLE, Peter. Efficacy of vitamin supplementation in situations with wound healing disorders: results from clinical intervention studies. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 12, n. 6, p. 588–595, 2009.

ESCOBAR, S.; VALOIS, A.; NIELSEN, M.; *et al.* Effectiveness of a formulation containing peptides and vitamin C in treating signs of facial ageing: three clinical studies. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 43, n. 2, p. 131–135, 2020.

EVANS, Jennifer R; LAWRENSEN, John G. Antioxidant vitamin and mineral supplements for preventing age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. No.:CD000253.,n. 7,2017.

FARRIS, Patricia K. Topical Vitamin C: A Useful Agent for Treating Photoaging and Other Dermatologic Conditions. *Dermatologic Surgery*, v. 31, p. 814–818, 2006.

FERNANDES, Desmond. Minimally Invasive Percutaneous Collagen Induction. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, v. 17, n. 1, p. 51–63, 2005.

FERNANDES, Desmond; SIGNORINI, Massimo. Combating photoaging with percutaneous collagen induction. *Clinics in Dermatology*, v. 26, n. 2, p. 192–199, 2008.

FERREIRA, Adriana Simões; GANDRA, Milena Ferreira; FREITAS, Carolinade Almeida; *et al.* Suplementação de colágeno e outras formas de tratamento no combate ao envelhecimento cutâneo. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, v. 12,p. e4653, 2020.

GARBIN, Artenio; WAKAYAMA; Saliba. Orofacial harmonization and its implications in dentistry. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 27, n. 2, p. 116–122, 2019.

GRAF, R.; DELOMÉNIE, C.; MAKSIMENKO, A.; *et al.* Vitamin C–squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 2020.

HIRATA, Lilian; SATO, Mayumi Eliza; COSTA, Cid Aimbiré. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. *Acta Farm. Bonaire's*, v. 23 (3), p. 418–24, 2004.

ISMAIL, Esraa Salah Ali; PATSATSI, Aikaterini; ABD EL-MAGED, Wafaa Mohammed; *et al.* Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 18, n. 5, p. 1342–1347, 2019.

JUNQUEIRA, Luis Carlos Uchoa. *Histologia Básica: texto e atlas*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

KISHIMOTO, Yuki; SAITO, Norikatsu; KURITA, Katsumi; *et al.* Ascorbic acid enhances the expression of type 1 and type 4 collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 430, n. 2, p. 579–584, 2013.

KWON, Soon-Hyo; CHOI, Ji-Young; AHN, Gun Young; *et al.* The efficacy and safety of microneedle monopolar radiofrequency for the treatment of periorbital wrinkles. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 32, n. 4, p. 460–464, 2019.



- LANDAU, Marina. Exogenous factors in skin aging. *Current problems in dermatology*, v. 35, p. 1–13, 2007.
- LEE, Young in; KIM, Eunbin; LEE, Dong Won; *et al.* Synergistic Effect of 300 µm Needle-Depth Fractional Microneedling Radiofrequency on the Treatment of Senescence-Induced Aging Hyperpigmentation of the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 14, p. 7480, 2021.
- LINS, Vânia Feitosa; BRANDÃO, Diogo Gomes; ROCHA, Stela Maris Wanderley. A utilização da fibrina rica em plaquetas em procedimentos estéticos orofaciais: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 3, p. e27910313477, 2021.
- LIPP, Michael; WEISS, Eduardo. Nonsurgical Treatments for Infraorbital Rejuvenation. *Dermatologic Surgery*, v. 45, n. 5, p. 700–710, 2019.
- MANDL, J; SZARKA, A; BÁNHEGYI, G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, v. 157, n. 7, p. 1097–1110, 2009.
- MANELA-AZULAY, Mônica; MANDARIM-DE-LACERDA, Carlos Alberto; PEREZ, Maurício de Andrade; *et al.* Vitamina C. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 78, p. 265–272, 2003.
- MARKIEWICZ, Agata; ZASADA, Malwina; ERKIERT-POLGUJ, Anna; *et al.* An evaluation of the antiaging properties of strawberry hydrolysate treatment enriched with L-ascorbic acid applied with microneedle mesotherapy. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 18, n. 1, p. 129–135, 2018.
- MESA-ARANGO AC, Flórez-Muñoz SV, Sanclemente G. Mechanisms of skin aging. *Iatreia*. Abr-Jun;30(2):160-170. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n2a05, 2017.
- NOVAIS, Maíra de Jesus Araujo; SOUZA, Érika Pereira de. Utilização de Tratamentos Estéticos no Retardo do Envelhecimento Cutâneo: Revisão Integrativa / Use of Aesthetic Treatments to Delay Cutaneous Aging: Integrative Review. ID online REVISTA DE PSICOLOGIA, v. 14, n. 53, p. 950–961, 2020.
- NUSGENS, Betty V.; COLIGE, Alain C.; LAMBERT, Charles A.; *et al.* Topically Applied Vitamin C Enhances the mRNA Level of Collagens I and III, Their Processing Enzymes and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 1 in the Human Dermis. Part of this work was presented in poster form at the American Academy of Dermatology, San Francisco, CA, March 10–15, 2000. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 116, n. 6, p. 853–859, 2001.
- PADAYATTY, SJ; LEVINE, M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Diseases*, v. 22, n. 6, p. 463–493, 2016.
- PALHETA, Caroline da Silva Alves; SILVA, Paulo Ricardo Garcia da; OLIVEIRA, Ana Carolina Maués de; *et al.* Efeitos da andiroba associada ao microagulhamento na pele de ratos. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 10, n. 4, 2018.
- PAPANAGIOTOU, V.D. Skin aging and Photoaging. 2nd Department of dermatology and Venereology University of Athens. Greece., v. vol. 4, p. 57–65, 2009.
- PARK, Kyungho. Role of Micronutrients in Skin Health and Function. *Biomolecules & Therapeutics*, v. 23, n. 3, p. 207–217, 2015.



PEREIRA, Amanda Charlois; MARTINS, Francine Stefany; BARBOSA, Lidiane. Indução percutânea de colágeno associada ao ácido ascórbico no tratamento de rejuvenescimento facial. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 8, p. e58310817645, 2021.

PINNEL, Sheldon; YANG, Huanshu; OMAR, Mustafa. Topical L-Ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *DERMATOL SURG*, v. 27, p. 137–142, 2001. PULLAR, Juliet M.; CARR, Anitra C.; VISSERS, Margreet C. M. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*, v. 9, n. 8, p. 866, 2017.

RAMAUT, Lisa; HOEKSEMA, Henk; PIRAYESH, Ali; *et al.* Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, v. 71, n. 1, p. 1–14, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1748681517302504>>.

RATTANAWIWATPONG, Pattarawan; WANITPHAKDEEDECHA, RungsimaBU MRUNGPERT, Akkarach; *et al.* Anti-aging and brightening effects of a topical treatment containing vitamin C, vitamin E, and raspberry leaf cell culture extract: A split-face, randomized controlled trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 19, n.3, p. 671–676, 2020.

RAZA, Musarrat Hussain; IFTIKHAR, Nadia; ANWAR, Ayesha; *et al.* Split-face comparative analysis of micro-needling with tranexamic acid vs vitamin C serum in melasma. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, v. 34, n. 1, p. 169–172, 2022.

SANDER, Christina S.; CHANG, Hong; SALZMANN, Susann; *et al.* Photoaging is Associated with Protein Oxidation in Human Skin In Vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 118, n. 4, p. 618–625, 2002.

SANZ, Alberto; STEFANATOS, Rhoda K.A. The Mitochondrial Free Radical Theory of Aging: A Critical View. *Current Aging Science*, v. 1, n. 1, p. 10–21, 2008. SAUERMAN, Kirsten; JASPERS, Sören; KOOP, Urte; *et al.* Topically applied vitamin C increases the density of dermal papillae in aged human skin. *BMC Dermatology*, v. 4, n. 1, 2004.

SCHMITT, Laurenz; MARQUARDT, Yvonne; AMANN, Philipp; *et al.* Comprehensive molecular characterization of microneedling therapy in a human three-dimensional skin model. *PLOS ONE*, v. 13, n. 9, p. e0204318, 2018.

SHAO, Yuan; QIN, Zhaoping; ALEXANDER WILKS, James; *et al.* Physical properties of the photodamaged human skin dermis: Rougher collagen surface and stiffer/harder mechanical properties. *Experimental Dermatology*, v. 28, n. 8, p. 914–921, 2018.

SHIBUYA, Shuichi; OZAWA, Yusuke; TODA, Toshihiko; *et al.* Collagen peptide and vitamin C additively attenuate age-related skin atrophy in Sod1-deficient mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 78, n. 7, p. 1212–1220, 2014.

SILVA, Wallison; FERRARI, Carlos. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. Rio de Janeiro*, v. 14, n. 3, p. 41–45, 2011.

TAHOUN, Asmaa Ibrahim; MOSTAFA, Wedad Zoheir ; AMER, Marwa Ahmed. Dermoscopic evaluation of tranexamic acid versus Vitamin C, with microneedling in the treatment of melasma: a comparative, split-face, single-blinded study. *Journal of Dermatological Treatment*, p. 1–7, 2021.



TRIVERS, Jeffrey B.; KEMP, Michael G.; WEIR, Nathan M.; *et al.* Wounding with a microneedling device corrects the inappropriate ultraviolet B radiation response in geriatric skin. *Archives of Dermatological Research*, v. 312, n. 1, p. 1–4, 2019.

USTUNER, Pelin; BALEVI, Ali; OZDEMIR, Mustafa. A split-face, investigator blinded comparative study on the efficacy and safety of Q-switched Nd:YAG laser plus microneedling with vitamin C versus Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of recalcitrant melisma. *J. of Cosmetic and Laser Therapy*. 19, n. 7, p. 383–390, 2017.

WANG, Kaiqin; JIANG, Hui; LI, Wenshuang; *et al.* Role of Vitamin C in Skin Diseases. *Frontiers in Physiology*, v. 9, 2018.

WLASCHEK, Meinhard; MAITY, Pallab; MAKRANTONAKI, Evgenia; *et al.* Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 141, n. 4, p. 985–992, 2021.

ZEITTER, S.; SIKORA, Z.; JAHN, S.; *et al.* Microneedling: Matching the results of medical needling and repetitive treatments to maximize potential for skin regeneration. *Burns*, v. 40, n. 5, p. 966–973, 2014.