



Mecanismos do Envelhecimento Cutâneo: Revisão das Principais Teorias

Ana Carolina Angelini Grillo¹, Ana Carolina Cárnio Perales¹, Isabella Pimentel Mello Padovani¹, Júlia Casaroto Jodas Gardel¹, Camilla Herrera Marfil¹, Adélia Castilho dos Santos¹, Júlia Carletto de Paula e Silva¹, Giovana Araújo Misailidis¹, Giovanna Rosa Françoso¹, Ana Carolina Rossa Burato², Leticia Burato Wessler².



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p1559-1577>

Artigo recebido em 08 de Fevereiro e publicado em 18 de Março de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial influenciado por mecanismos intrínsecos e extrínsecos. Diversas teorias explicam esse fenômeno, incluindo a teoria dos radicais livres, que atribui o envelhecimento ao estresse oxidativo causado pelas espécies reativas de oxigênio (EROs); a teoria genética, que destaca o encurtamento dos telômeros e a senescência celular; e a teoria da glicação, que associa alterações estruturais do colágeno à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Além disso, a teoria inflamatória (inflammaging) relaciona o envelhecimento cutâneo a um estado inflamatório crônico de baixo grau, enquanto a teoria do declínio hormonal o associa à redução da síntese de colágeno e elastina. Outros mecanismos incluem a disfunção mitocondrial, a ineficiência no reparo do DNA, o desequilíbrio da microbiota cutânea, a sinalização por vesículas extracelulares e a mecano-senescência, que compromete a integridade da matriz extracelular. Fatores externos, como radiação ultravioleta, poluição e tabagismo, aceleram esses processos. Estratégias preventivas, como fotoproteção, uso de antioxidantes tópicos e uma alimentação equilibrada, são essenciais para minimizar os danos e favorecer o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes na dermatologia e na cosmetologia.

Palavras-chave: envelhecimento cutâneo, radicais livres, fotoenvelhecimento, inflamação, colágeno.

Mechanisms of Skin Aging: A Review of the Main Theories

ABSTRACT

Cutaneous aging is a multifactorial process influenced by intrinsic and extrinsic mechanisms. Several theories explain this phenomenon, including the free radical theory, which attributes aging to oxidative stress caused by reactive oxygen species (ROS); the genetic theory, which highlights telomere shortening and cellular senescence; and the glycation theory, which links structural alterations in collagen to the formation of advanced glycation end products (AGEs). Additionally, the inflammatory theory (inflammaging) associates cutaneous aging with a low-grade chronic inflammatory state, while the hormonal decline theory relates it to the reduced synthesis of collagen and elastin. Other mechanisms include mitochondrial dysfunction, inefficient DNA repair, imbalance of the skin microbiota, extracellular vesicle signaling, and mechano-senescence, which compromises the integrity of the extracellular matrix. External factors such as ultraviolet radiation, pollution, and smoking accelerate these processes. Preventive strategies, including photoprotection, topical antioxidants, and a balanced diet, are essential to minimize damage and support the development of effective therapeutic approaches in dermatology and cosmetology.

Keywords: cutaneous aging, free radicals, photoaging, inflammation, collagen.

Instituição afiliada –

¹ Faculdade São Leopoldo Mandic – Campinas

² Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC

Autor correspondente: Leticia Burato Wessler. leticia.wessler@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo complexo influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, resultando em alterações estruturais e funcionais na pele. O envelhecimento intrínseco, também conhecido como envelhecimento cronológico, é determinado geneticamente e ocorre naturalmente ao longo do tempo, caracterizando-se pela redução progressiva da renovação celular, diminuição da produção de colágeno e elastina e alterações na hidratação e na função de barreira da pele. Já o envelhecimento extrínseco, também chamado de fotoenvelhecimento, está relacionado à exposição a fatores ambientais e hábitos de vida, como radiação ultravioleta (UV), poluição, tabagismo e dieta inadequada. A radiação UV, por exemplo, desencadeia a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), que promovem danos oxidativos às proteínas, lipídios e DNA celular, levando à degradação da matriz extracelular e ao aparecimento precoce de rugas, manchas e perda de elasticidade (Farage et al., 2008).

Embora o envelhecimento intrínseco e extrínseco tenham causas distintas, ambos os processos estão interligados e podem levar a modificações celulares e moleculares na pele, incluindo o aumento da inflamação crônica e o comprometimento dos mecanismos de reparo tecidual (Krutmann et al., 2017). Essas alterações contribuem para a perda progressiva da firmeza, hidratação e resiliência cutânea.

Dessa forma, compreender os mecanismos que regem o envelhecimento cutâneo é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes na sua prevenção e tratamento. Esta revisão aborda as principais teorias do envelhecimento cutâneo, analisando seus fundamentos e implicações na saúde da pele.

METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão narrativa da literatura, com foco nos mecanismos biológicos do envelhecimento cutâneo. A seleção dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar, utilizando os seguintes descritores: "envelhecimento cutâneo" (skin aging), "estresse oxidativo" (oxidative stress), "senescência celular" (cellular senescence), "glicação avançada" (advanced

glycation), "microbioma cutâneo" (skin microbiome) e "mecano-senescência" (mechanosenescence). Foram incluídos estudos publicados em periódicos revisados por pares, priorizando artigos dos últimos 20 anos, embora estudos clássicos tenham sido considerados para contextualização teórica.

Os critérios de inclusão envolveram artigos que abordam as principais teorias do envelhecimento cutâneo e seus mecanismos moleculares, enquanto artigos irrelevantes ao escopo da pesquisa foram excluídos. A seleção foi baseada na relevância científica, rigor metodológico e impacto das publicações, com o objetivo de oferecer uma visão abrangente e atualizada sobre os fatores envolvidos no envelhecimento da pele.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Teorias do Envelhecimento Cutâneo

As teorias do envelhecimento cutâneo oferecem uma visão abrangente sobre os mecanismos biológicos que contribuem para a deterioração progressiva da pele. Fatores como estresse oxidativo, glicação, inflamação crônica, disfunção mitocondrial e alterações hormonais desempenham um papel central nesse processo, resultando na degradação da matriz extracelular e na perda da integridade cutânea. Além disso, influências externas, como exposição à radiação ultravioleta, poluição e hábitos de vida, intensificam esses efeitos. A seguir, demonstramos as principais teorias que explicam os processos envolvidos no envelhecimento da pele, destacando seus impactos e implicações para a saúde cutânea.

Teoria dos Radicais Livres

A teoria Originalmente revisada e ampliada por Halliwell e Gutteridge (1999), a teoria dos radicais livres postula que o envelhecimento cutâneo decorre do acúmulo progressivo de espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais promovem danos estruturais às células. Esse processo ocorre devido a um desequilíbrio entre a produção excessiva de radicais livres e a eficiência reduzida do sistema antioxidante em neutralizá-los, resultando em estresse oxidativo. A exposição à radiação ultravioleta (UV)

intensifica significativamente a produção de EROs, desencadeando a peroxidação lipídica, a degradação das fibras colágenas e elásticas e a ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs), fatores que promovem a formação de rugas e a redução da firmeza cutânea (Shanbhag et al., 2019). Além disso, as EROs estimulam vias pró-inflamatórias, como a ativação do NF- κ B, que aumenta a expressão de citocinas inflamatórias e acelera a senescência celular.

Estudos indicam que a pele envelhecida apresenta diminuição da capacidade antioxidante, associada à redução da atividade enzimática de superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx). Essa deficiência potencializa o estresse oxidativo e está implicada no desenvolvimento de diversas condições cutâneas, como hiperpigmentação, dermatites e câncer de pele (Pandel et al., 2013). Além da radiação UV, outros fatores ambientais, como poluição e tabagismo, também intensificam a formação de radicais livres, acelerando o envelhecimento da pele. Nesse contexto, o uso de antioxidantes tópicos e sistêmicos tem sido apontado como uma estratégia eficaz para minimizar os danos oxidativos e preservar a integridade cutânea (Chen et al., 2022; Jomova et al., 2023).

Teoria da Glicação

A teoria da glicação sugere que os produtos finais da glicação avançada (AGEs, do inglês Advanced Glycation End Products) desempenham um papel central no envelhecimento cutâneo. Esses compostos se acumulam principalmente nas fibras de colágeno e elastina da derme, promovendo ligações cruzadas que resultam em perda de elasticidade, aumento da rigidez e formação de rugas mais profundas. Além de comprometerem a estrutura da pele, os AGEs podem se ligar aos seus receptores específicos, os RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), desencadeando uma cascata de eventos que incluem estresse oxidativo, inflamação crônica e degradação da matriz extracelular. A formação dessas moléculas pode ocorrer tanto de maneira endógena, como parte do metabolismo celular normal, quanto de forma exógena, por meio do consumo de alimentos ricos em AGEs—especialmente aqueles submetidos a altas temperaturas, como frituras e grelhados—além da exposição a fatores ambientais, como tabagismo, poluição e radiação ultravioleta. Os efeitos

deletérios dos AGEs no tecido cutâneo incluem redução da hidratação, alterações na matriz extracelular, pigmentação irregular e desorganização do colágeno, comprometendo a integridade da pele (Iwamura et al., 2016; Serban et al., 2016; Franceschi et al., 2018; Perrone et al., 2020; Chen et al., 2022).

Diante desse impacto, diversas estratégias têm sido investigadas para minimizar os danos associados à glicação. Entre elas, destacam-se intervenções dietéticas voltadas para a redução do consumo de AGEs, o uso de antioxidantes, a inibição da interação AGE-RAGE e a estimulação da renovação celular por meio de abordagens dermatológicas, como peelings químicos e outros tratamentos regenerativos.

Teoria da Inflamação

Estudos recentes indicam que o envelhecimento cutâneo está diretamente relacionado a um estado inflamatório crônico de baixa intensidade e longa duração, denominado inflammaging (Franceschi et al., 2018). Esse processo decorre da ativação persistente do sistema imunológico inato, levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 β e TNF- α , que promovem estresse oxidativo e danos estruturais na pele. A inflamação crônica desempenha um papel crucial na degradação do colágeno e no aumento da atividade das metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas responsáveis pela quebra de componentes essenciais da matriz extracelular, como colágeno tipo I e elastina. Como consequência, há uma redução progressiva da firmeza e elasticidade cutânea (Serban et al., 2016; Franceschi et al., 2018; Chen et al., 2022).

Outro aspecto relevante do inflammaging é sua associação com o acúmulo de células senescentes, que secretam mediadores inflamatórios em um ciclo contínuo de degradação tecidual, caracterizado pelo senescence-associated secretory phenotype (SASP). Esse mecanismo amplifica o envelhecimento cutâneo e agrava os sinais clínicos da senescência celular (Ohtani, 2022). Além dos fatores biológicos, estímulos ambientais, como radiação ultravioleta, poluição e tabagismo, intensificam o processo inflamatório e aceleram a degradação da pele. Como estratégias para mitigar esses efeitos, estudos sugerem que compostos com ação antioxidante e anti-inflamatória, incluindo polifenóis, flavonoides e ácidos graxos essenciais, podem modular a

inflamação e atenuar os impactos do inflammaging na pele (Franceschi et al., 2018; Lee et al., 2021; Li et al., 2023).

Teoria hormonal

A teoria do declínio hormonal postula que a redução progressiva dos hormônios sexuais, como estrogênio e testosterona, desempenha um papel significativo no envelhecimento cutâneo. O estrogênio é essencial para a manutenção da estrutura da pele, pois regula a síntese de colágeno e elastina, influencia a espessura cutânea e contribui para a retenção de água. Durante a menopausa, a diminuição dos níveis desse hormônio resulta em atrofia da pele, perda de elasticidade e formação acentuada de rugas (Brincat et al., 1987a,b; Varila et al., 1995; Brincat et al., 2005; Farage et al., 2008; Carneiro et al., 2023).

De forma semelhante, a testosterona participa da produção de sebo e da manutenção da barreira cutânea, e sua redução está associada a um aumento do ressecamento e da sensibilidade a fatores ambientais (Brincat et al., 1987a,b; Varila et al., 1995; Brincat et al., 2005).

Além dos hormônios sexuais, outros sistemas endócrinos influenciam o envelhecimento da pele. A queda nos níveis do hormônio do crescimento está relacionada à redução da regeneração celular e ao aumento do estresse oxidativo, enquanto a melatonina, um potente antioxidante, sofre um declínio natural com o avanço da idade, comprometendo sua capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio (EROs) na pele (Póvoa e Diniz, 2011; Fischer et al., 2012).

A terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido estudada como uma alternativa para amenizar os efeitos do envelhecimento cutâneo. Evidências sugerem que a TRH pode estimular a produção de colágeno, melhorar a hidratação da pele e reduzir a profundidade das rugas (Brincat et al., 1987a,b; Varila et al., 1995; Brincat et al., 2005; Carneiro et al., 2023). No entanto, seu uso requer cautela, pois pode aumentar a predisposição a certos tipos de câncer. Como opções mais seguras, investiga-se o uso de fitoestrógenos e moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (SERMs), que podem mitigar os impactos do declínio hormonal sobre a pele (Carneiro et al., 2023).

Teoria da Autofagia

A teoria da autofagia propõe que a redução progressiva desse mecanismo celular ao longo do envelhecimento compromete a capacidade das células de eliminar componentes danificados, resultando no acúmulo de proteínas mal dobradas e organelas disfuncionais. Esse processo leva ao aumento do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação, fatores que contribuem para a degradação da matriz extracelular e a senescência celular (Cuervo, 2008). No contexto cutâneo, a diminuição da autofagia está associada à perda da função da barreira epidérmica, redução da renovação celular e formação de rugas, tornando esse mecanismo um elemento central no envelhecimento da pele (Young et al., 2021).

Pesquisas sugerem que a ativação da autofagia pode exercer um efeito protetor contra o envelhecimento cutâneo. Compostos como a rapamicina, um inibidor da via mTOR, demonstraram potencial para estimular a autofagia e melhorar a homeostase da pele, reduzindo os sinais do envelhecimento (Yorimitsu e Klionsky, 2005; Cuervo, 2008; Mizushima, Yoshimori e Ohsumi, 2011). Além disso, a suplementação com compostos bioativos, como coenzima Q-10 e resveratrol, tem sido associada ao estímulo da autofagia, promovendo a renovação celular e a integridade da matriz extracelular (Mostafa et al., 2021).

A autofagia também desempenha um papel essencial na modulação da inflamação cutânea, reduzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias relacionadas ao senescence-associated secretory phenotype (SASP). Isso ajuda a atenuar o inflammaging e a retardar a degradação do colágeno e da elastina, contribuindo para a manutenção da estrutura cutânea (Cuervo, 2008; Franceschi et al., 2018; Ohtani, 2022). Além disso, sua interação com a resposta ao estresse oxidativo sugere que terapias antioxidantes associadas a indutores da autofagia podem representar abordagens inovadoras para dermatologia regenerativa e cosmetologia (Guaratini et al., 2007; Silva, 2015).

Entretanto, apesar do seu potencial terapêutico, a ativação desregulada da autofagia pode ter efeitos adversos, como a indução da apoptose e degradação excessiva de componentes celulares essenciais, resultando em morte celular (Su et al., 2015). Dessa forma, compreender os mecanismos que regulam esse processo e

desenvolver estratégias terapêuticas que garantam um equilíbrio entre degradação e renovação celular são desafios fundamentais para o avanço dos tratamentos voltados ao envelhecimento cutâneo.

Teoria do Microbioma Cutâneo

A teoria do microbioma cutâneo sugere que o equilíbrio da microbiota da pele desempenha um papel fundamental na manutenção da integridade cutânea e na modulação do envelhecimento. A pele abriga uma diversidade de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, que interagem com o sistema imunológico e contribuem para a homeostase cutânea. No entanto, fatores como envelhecimento, poluição, dieta inadequada, uso excessivo de antibióticos e exposição a produtos químicos agressivos podem levar a disbiose – um desequilíbrio na composição microbiana – resultando em inflamação crônica, degradação da barreira cutânea e aceleração do envelhecimento da pele.

Estudos demonstram que a disbiose pode favorecer o aumento de bactérias pró-inflamatórias, como *Cutibacterium acnes* e *Staphylococcus aureus*, enquanto reduz espécies benéficas, como *Staphylococcus epidermidis*. Esse desequilíbrio pode desencadear a liberação de mediadores inflamatórios, estimulando a degradação do colágeno e da elastina, além de comprometer a renovação celular. Além disso, a microbiota cutânea interage com receptores do sistema imunológico inato, como os Toll-like receptors (TLRs), promovendo respostas pró-inflamatórias que contribuem para o processo de inflammaging, caracterizado pela inflamação crônica de baixo grau associada ao envelhecimento (Byrd et al., 2018; Rademacher et al., 2021).

A influência do microbioma no envelhecimento cutâneo também se relaciona com a produção de metabólitos bioativos, como ácidos graxos de cadeia curta, que modulam a resposta imunológica e preservam a função da barreira cutânea. A perda desses metabólitos devido à disbiose pode resultar em aumento da permeabilidade cutânea, maior suscetibilidade a agressões ambientais e intensificação do ressecamento da pele (Belkaid e Segre, 2014).

Para mitigar os efeitos do desequilíbrio microbiano no envelhecimento da pele, estratégias terapêuticas vêm sendo investigadas. O uso de prebióticos e probióticos

tópicos tem demonstrado potencial na restauração da microbiota saudável, promovendo um ambiente favorável para bactérias benéficas e reduzindo a inflamação. Além disso, abordagens como dieta equilibrada, uso moderado de produtos antimicrobianos e formulações dermatológicas contendo pós-bióticos têm sido exploradas como alternativas para preservar a homeostase do microbioma cutâneo e retardar o envelhecimento da pele (O'Neill et al., 2016; Salem et al., 2018; Teng et al., 2022).

Teoria do Envelhecimento Celular por Exossomos

A teoria do envelhecimento celular por exossomos propõe que pequenas vesículas extracelulares, conhecidas como exossomos, desempenham um papel fundamental na propagação do envelhecimento cutâneo. Os exossomos são vesículas nanométricas liberadas por diversas células, incluindo fibroblastos, queratinócitos e células senescentes, e atuam como mediadores intercelulares transportando proteínas, lipídios, RNA mensageiro (mRNA), microRNA (miRNA) e outras moléculas bioativas. No contexto do envelhecimento cutâneo, exossomos derivados de células senescentes podem induzir um microambiente pró-inflamatório e pró-fibrótico, promovendo a degradação da matriz extracelular, o acúmulo de proteínas disfuncionais e a senescência das células vizinhas (Urbanelli et al., 2016; Théry et al., 2018; Wiklander et al., 2019).

Estudos indicam que os exossomos de células senescentes carregam um conteúdo alterado, incluindo fatores inflamatórios como interleucinas (IL-6, IL-8) e metaloproteinases de matriz (MMPs), que contribuem para a degradação do colágeno e da elastina, levando à perda da firmeza e elasticidade da pele. Além disso, essas vesículas também podem conter microRNAs que regulam a expressão gênica associada à senescência e ao estresse oxidativo, perpetuando um ciclo de envelhecimento celular e cutâneo (Zhang et al., 2020).

Outro mecanismo relevante é a participação dos exossomos na comunicação celular durante o fotoenvelhecimento. A exposição à radiação ultravioleta (UV) pode aumentar a liberação de exossomos contendo proteínas oxidativas e pró-inflamatórias, exacerbando o estresse oxidativo e acelerando os danos estruturais da pele. Evidências sugerem que exossomos liberados por queratinócitos expostos à radiação UV podem

transferir miRNAs pró-senescência para fibroblastos dérmicos, reduzindo sua capacidade proliferativa e favorecendo o envelhecimento precoce (Hoeijmakers, 2009;Lo Cicero et al., 2015; Roszkowski et al., 2024).

Dada a influência dos exossomos no envelhecimento cutâneo, abordagens terapêuticas têm sido exploradas para modular sua liberação e conteúdo. A utilização de exossomos derivados de células-tronco mesenquimais tem mostrado potencial regenerativo, promovendo a reparação da pele e a síntese de colágeno. Além disso, estratégias como o bloqueio seletivo de exossomos pró-senescência e a administração de antioxidantes podem ajudar a minimizar seus efeitos deletérios e retardar o envelhecimento cutâneo (Roszkowski et al., 2024; Wu et al., 2022).

Teoria do Reparador Ineficiente do DNA

A teoria do reparador ineficiente do DNA propõe que o envelhecimento cutâneo está diretamente relacionado ao acúmulo progressivo de danos ao DNA, decorrente de falhas nos mecanismos de reparo celular. O DNA das células da pele está constantemente exposto a agentes estressores, como radiação ultravioleta (UV), poluição ambiental, radicais livres e processos metabólicos internos, que podem causar mutações e quebras na dupla hélice. Quando esses danos não são adequadamente corrigidos pelos sistemas de reparo do DNA, ocorre um aumento da senescência celular, levando à apoptose e ao envelhecimento precoce da pele (Hoeijmakers, 2009)

Os principais mecanismos de reparo do DNA incluem a reparação por excisão de nucleotídeos (NER, Nucleotide Excision Repair), essencial para corrigir lesões induzidas por UV, como os dímeros de pirimidina; a reparação por excisão de bases (BER, Base Excision Repair), que atua na remoção de danos oxidativos; a reparação por recombinação homóloga (HR, Homologous Recombination) e a reparação por junção de extremidades não homólogas (NHEJ, Non-Homologous End Joining), responsáveis por corrigir quebras na fita dupla do DNA. A diminuição da eficiência dessas vias com o envelhecimento resulta no acúmulo de mutações e na instabilidade genômica, comprometendo a homeostase cutânea e promovendo a degradação da matriz extracelular (Gorbunova et al., 2007; Schumacher et al., 2021).

Além disso, algumas doenças genéticas associadas a defeitos nos mecanismos

de reparo do DNA, como a xeroderma pigmentoso (XP) e a síndrome de Cockayne (CS), demonstram a relação entre falhas na reparação do DNA e o envelhecimento cutâneo acelerado. Pacientes com XP apresentam mutações nos genes responsáveis pelo NER, tornando a pele extremamente sensível à radiação UV e predisposta ao desenvolvimento precoce de rugas, manchas e cânceres cutâneos (DiGiovanna e Kraemer, 2012).

Estudos recentes também sugerem que a ativação de proteínas associadas ao reparo do DNA, como p53, PARP-1 e sirtuínas (SIRT1, SIRT6), pode ter um papel protetor contra o envelhecimento cutâneo. Estratégias terapêuticas baseadas na modulação dessas vias estão sendo exploradas, incluindo o uso de compostos antioxidantes, inibidores de PARP para proteção contra estresse oxidativo e ativadores de sirtuínas para promover a longevidade celular (Imai e Guarente, 2014; Garinis, 2008).

Teoria da Mecano-Senescência

A Teoria da Mecano-Senescência propõe que o envelhecimento cutâneo está relacionado à perda progressiva da mecanotransdução celular, ou seja, à capacidade das células da pele de perceber e responder a estímulos mecânicos, como tensão e pressão. Esse processo está intimamente ligado à integridade da matriz extracelular e ao funcionamento de estruturas como fibroblastos e queratinócitos, que desempenham um papel essencial na manutenção da elasticidade e firmeza da pele (Wu et al., 2009).

Os fibroblastos são células fundamentais na síntese de colágeno, elastina e outras proteínas da matriz extracelular. Eles interagem com o ambiente mecânico por meio de proteínas especializadas que transmitem sinais para o citoesqueleto celular e regulam a atividade transcricional. Com o envelhecimento, a mecanotransdução se torna menos eficiente, reduzindo a resposta celular aos estímulos mecânicos e levando à diminuição da produção de colágeno e ao aumento da degradação da matriz extracelular por metaloproteinases (MMPs). Como consequência, a pele perde firmeza, tornando-se mais flácida e propensa à formação de rugas (Gosain e DiPietro, 2004; Tschumperlin et al., 2018).

Fatores extrínsecos, como radiação ultravioleta (UV), tabagismo e poluição, também impactam a mecanotransdução, agravando a degradação do colágeno e

promovendo inflamação crônica. Estratégias terapêuticas para minimizar os efeitos da mecanossenescência incluem a aplicação de bioestimuladores dérmicos (como ácido polilático e hidroxiapatita de cálcio), uso de retinoides e antioxidantes, além de procedimentos como microagulhamento e ultrassom microfocado, que estimulam a produção de colágeno ao recrutar mecanismos celulares de resposta ao estresse mecânico (Tschumperlin et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial, influenciado tanto por fatores intrínsecos quanto extrínsecos. As diversas teorias apresentadas nesta revisão demonstram a complexidade desse fenômeno e a inter-relação entre mecanismos celulares e moleculares que levam à degradação progressiva da pele. A compreensão detalhada dessas vias biológicas é essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes, que possam retardar os sinais do envelhecimento e preservar a integridade cutânea. Investigações futuras sobre novas abordagens, incluindo terapias antioxidantes, modulação da microbiota cutânea e estímulo de mecanismos regenerativos, podem contribuir significativamente para a dermatologia e cosmetologia, promovendo avanços no cuidado da pele ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

1. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014 Nov 21;346(6212):954-9. doi: 10.1126/science.1260144. PMID: 25414304.
2. Brincat M, Kabalan S, Studd JW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1987a;70:840–5
3. Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, de Trafford J, Studd JW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987b;70:123–7
4. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric*. 2005 Jun;8(2):110-23. doi: 10.1080/13697130500118100. PMID: 16096167.

5. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018 Mar;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29332945.
6. Carneiro JL; Haddad A; Righi IB; Ferreira LM. Alternativa promissora para peles maduras: os efeitos dos fitoestrógenos na pele humana e seu uso tópico. *Rev Bras Cir Plást.* 2023;38(2). doi: 10.5935/2177-1235.2023RBCP0685-PT.
7. Chen CY, Zhang JQ, Li L, Guo MM, He YF, Dong YM, Meng H, Yi F. Advanced Glycation End Products in the Skin: Molecular Mechanisms, Methods of Measurement, and Inhibitory Pathways. *Front Med (Lausanne).* 2022 May 11;9:837222. doi: 10.3389/fmed.2022.837222. PMID: 35646963; PMCID: PMC9131003.
8. Cuervo AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working. *Trends Genet.* 2008 Dec;24(12):604-12. doi: 10.1016/j.tig.2008.10.002. Epub 2008 Nov 5. PMID: 18992957; PMCID: PMC2745226.
9. DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 2):785-96. doi: 10.1038/jid.2011.426. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22217736; PMCID: PMC3279615.
10. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci.* 2008 Apr;30(2):87-95. doi: 10.1111/j.1468-2494.2007.00415.x. PMID: 18377617.
11. Fischer TW, Kleszczyński K, Hardkop LH, Kruse N, Zillikens D. Melatonin enhances antioxidative enzyme gene expression (CAT, GPx, SOD), prevents their UVR-induced depletion, and protects against the formation of DNA damage (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) in ex vivo human skin. *J Pineal Res.* 2013 Apr;54(3):303-12. doi: 10.1111/jpi.12018. Epub 2012 Oct 30. PMID: 23110400.
12. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4. PMID: 30046148.
13. Garinis GA. Nucleotide excision repair deficiencies and the somatotrophic axis in aging. *Hormones (Athens).* 2008 Jan-Mar;7(1):9-16. doi: 10.14310/horm.2002.1111032. PMID: 18359739.
14. Gorbunova V, Seluanov A, Mao Z, Hine C. Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(22):7466-74. doi: 10.1093/nar/gkm756. Epub 2007 Oct 2. PMID: 17913742; PMCID: PMC2190694.

15. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):321-6. doi: 10.1007/s00268-003-7397-6. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14961191.
16. Guaratini T, Medeiros MHG, Colepicolo P. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia. *Quím Nova.* 2007 Feb;30(1). doi: 10.1590/S0100-40422007000100033.
17. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
18. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med.* 2009 Oct 8;361(15):1475-85. doi: 10.1056/NEJMr0804615. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19812404.
19. Imai S, Guarente L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol.* 2014 Aug;24(8):464-71. doi: 10.1016/j.tcb.2014.04.002. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24786309; PMCID: PMC4112140.
20. Iwamura M, Yamamoto Y, Kitayama Y, Higuchi K, Fujimura T, Hase T, Yamamoto H. Epidermal expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to inflammation and apoptosis in human skin. *Exp Dermatol.* 2016 Mar;25(3):235-7. doi: 10.1111/exd.12899. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26566598.
21. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023 Oct;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37597078; PMCID: PMC10475008.
22. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017 Mar;85(3):152-161. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.09.015. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27720464.
23. Lee YI, Choi S, Roh WS, Lee JH, Kim TG. Cellular Senescence and Inflammaging in the Skin Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 8;22(8):3849. doi: 10.3390/ijms22083849. PMID: 33917737; PMCID: PMC8068194.
24. Li X, Li C, Zhang W, Wang Y, Qian P, Huang H. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Jun 8;8(1):239. doi: 10.1038/s41392-023-01502-8. PMID: 37291105; PMCID: PMC10248351.
25. Lo Cicero A, Stahl PD, Raposo G. Extracellular vesicles shuffling intercellular messages: for good or for bad. *Curr Opin Cell Biol.* 2015 Aug;35:69-77. doi: 10.1016/j.ceb.2015.04.013. Epub 2015 May 19. PMID: 26001269.

26. Mizushima N, Yoshimori T, Ohsumi Y. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011;27:107-32. doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21801009.
27. Mostafa DK, Omar SI, Abdellatif AA, Sorour OA, Nayel OA, Abod Al Obaidi MR. Differential Modulation of Autophagy Contributes to the Protective Effects of Resveratrol and Co-Enzyme Q10 in Photoaged Mice. *Curr Mol Pharmacol.* 2021;14(3):458-468. doi: 10.2174/1874467213666200730114547. PMID: 32744981.
28. Ohtani N. The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): can it be controlled by senolysis? *Inflamm Regen.* 2022 Apr 2;42(1):11. doi: 10.1186/s41232-022-00197-8. PMID: 35365245; PMCID: PMC8976373.
29. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays.* 2016 Nov;38(11):1167-1176. doi: 10.1002/bies.201600008. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27554239.
30. Pandel R, Poljšak B, Godic A, Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol.* 2013 Sep 12;2013:930164. doi: 10.1155/2013/930164. PMID: 24159392; PMCID: PMC3789494.
31. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Mar 18;2020:3818196. doi: 10.1155/2020/3818196. PMID: 32256950; PMCID: PMC7104326.
32. Póvoa G, Diniz LM. O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele. *An Bras Dermatol.* 2011;81(6):567-80. doi:10.1590/S0365-05962006000600002.
33. Rademacher F, Gläser R, Harder J. Antimicrobial peptides and proteins: Interaction with the skin microbiota. *Exp Dermatol.* 2021 Oct;30(10):1496-1508. doi: 10.1111/exd.14433. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34310774.
34. Roszkowski S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for regenerative medicine applications. *Clin Exp Med.* 2024 Mar 1;24(1):46. doi: 10.1007/s10238-023-01282-z. PMID: 38427086; PMCID: PMC10907468.
35. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol.* 2018 Jul 10;9:1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459. PMID: 30042740; PMCID: PMC6048199.
36. Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers JHJ. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature.* 2021 Apr;592(7856):695-703. doi: 10.1038/s41586-021-03307-

7. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33911272; PMCID: PMC9844150.
37. Serban AI, Stanca L, Geicu OI, Munteanu MC, Dinischiotu A. RAGE and TGF- β 1 Cross-Talk Regulate Extracellular Matrix Turnover and Cytokine Synthesis in AGEs Exposed Fibroblast Cells. *PLoS One*. 2016 Mar 25;11(3):e0152376. doi: 10.1371/journal.pone.0152376. PMID: 27015414; PMCID: PMC4807770.
38. Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Adv Pharm Bull*. 2019 Aug;9(3):348-359. doi: 10.15171/apb.2019.042. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31592127; PMCID: PMC6773941.
39. Silva CM. Autofagocitose e estresse oxidativo no sistema nervoso central de ratos idosos submetidos ao exercício físico moderado [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-09062015-144939/publico/CarollinyMouradaSilva.pdf>.
40. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer*. 2015 Feb 21;14:48. doi: 10.1186/s12943-015-0321-5. PMID: 25743109; PMCID: PMC4343053.
41. Teng Y, Huang Y, Danfeng X, Tao X, Fan Y. The Role of Probiotics in Skin Photoaging and Related Mechanisms: A Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Nov 16;15:2455-2464. doi: 10.2147/CCID.S388954. PMID: 36420112; PMCID: PMC9677255.
42. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*. 2018;7(1):1535750.
43. Tschumperlin DJ, Ligresti G, Hilscher MB, Shah VH. Mechanosensing and fibrosis. *J Clin Invest*. 2018 Jan 2;128(1):74-84. doi: 10.1172/JCI93561. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29293092; PMCID: PMC5749510.
44. Urbanelli L, Buratta S, Sagini K, Tancini B, Emiliani C. Extracellular Vesicles as New Players in Cellular Senescence. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 26;17(9):1408. doi: 10.3390/ijms17091408. PMID: 27571072; PMCID: PMC5037688.
45. Varila E, Rantala I, Oikarinen A, et al. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:985–9
46. Wiklander OP, Nordin JZ, O'Loughlin A, et al. Extracellular vesicle in vivo biodistribution is determined by cell source, route of administration and targeting. *J Extracell Vesicles*. 2019;8(1):1603524.
47. Wu JY, Wu SN, Zhang LP, Zhao XS, Li Y, Yang QY, Yuan RY, Liu JL, Mao HJ, Zhu NW. Stem

- Cell-Derived Exosomes: A New Method for Reversing Skin Aging. *Tissue Eng Regen Med.* 2022 Oct;19(5):961-968. doi: 10.1007/s13770-022-00461-5. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35809187; PMCID: PMC9477989.
48. Wu M, Fannin J, Rice KM, Wang B, Blough ER. Effect of aging on cellular mechanotransduction. *Ageing Res Rev.* 2011 Jan;10(1):1-15. doi: 10.1016/j.arr.2009.11.002. Epub 2009 Nov 20. PMID: 19932197; PMCID: PMC2888727.
49. Yorimitsu T, Klionsky DJ. Autophagy: molecular machinery for self-eating. *Cell Death Differ.* 2005;12:1542–1552. doi: 10.1038/sj.cdd.4401765.
50. Young ARJ, Cassidy LD, Narita M. Autophagy and senescence, converging roles in pathophysiology as seen through mouse models. *Adv Cancer Res.* 2021;150:113-145. doi: 10.1016/bs.acr.2021.02.001. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33858595.
51. Zhang W, Wang Y, Kong Y, et al. Extracellular vesicles in aging and aging-related diseases. *J Extracell Vesicles.* 2020;9(1):1802456.
52. Zhu P, Ren M, Yang C, Hu YX, Ran JM, Yan L. Involvement of RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in AGEs-induced MMP-9 activation in HaCaT keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2012 Feb;21(2):123-9. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01408.x. PMID: 22229442.