

ANTIOXIDANTES COMO FORMA DE PREVENÇÃO CONTRA A AÇÃO DOS RADICAIS LIVRES NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

ANTIOXIDANTS AS A WAY OF PREVENTING THE ACTION OF FREE RADICALS IN THE SKIN AGING PROCESS

Bárbara Cristina Rabelo Gomes¹
Camila Fernandes Nascimento²
Isabela Lima Lage³
Juliana Mara Malta Perdigão Caricati⁴
Lidiane Aparecida de Sena Silva⁵
Marisa Júnia Carola dos Santos⁶
Shara Roscely Alves Silva⁷
Vanessa Luciana de Souza Almeida⁸
Lorran Miranda Andrade de Freitas⁹

RESUMO: O envelhecimento cutâneo é um processo irreversível, lento e gradativo, influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os organismos desenvolveram mecanismos de proteção antioxidante, responsáveis por manter o equilíbrio entre a produção e a neutralização de radicais livres. Os radicais livres são moléculas instáveis que se originam a partir de reações de óxido-redução que ocorrem no citoplasma, na mitocôndria e na membrana celular. Entretanto, inúmeros fatores externos podem influenciar na produção dos mesmos, como por exemplo, o efeito do sol, ingestão de bebidas alcoólicas, tabagismo, estresse, dieta e medicamentos antitumorais, acelerando o processo de envelhecimento. Além da produção natural dos antioxidantes endógenos, existem fontes exógenas que podem ser adquiridas por dieta ou através do uso tópico. Dessa forma, no presente artigo de revisão bibliográfica, foi evidenciado a importância dos antioxidantes para a prevenção contra a ação dos radicais livres no processo de envelhecimento cutâneo, a fim de amenizar os processos oxidativos e minimizar os danos causados nas células.

Palavras-chave: Envelhecimento Cutâneo, Radicais Livres, Estresse Oxidativo, Antioxidantes.

ABSTRACT: Skin aging is an irreversible, slow and gradual process, influenced by intrinsic and extrinsic factors. The organisms have developed antioxidant protection mechanisms, responsible for maintaining the balance between the production and neutralization of free radicals. Free radicals are unstable molecules that originate from oxide-reduction reactions that occur in the cytoplasm, mitochondria and cell membrane. However, numerous external factors can influence their production, such as the effect of the sun, alcohol consumption, smoking, stress, diet and anti-tumor

¹ Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. barbara.cristinarabelo37@gmail.com.

² Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. camilafnascimento81297@gmail.com

³ Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. isabelalage2010@hotmail.com

⁴ Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. juumara77@gmail.com

⁵ Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. lidy.sdp@hotmail.com

⁶ Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. marisasantos006@hotmail.com

⁷ Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. shararoscely-10@hotmail.com

⁸ Discente de Biomedicina, pela Faculdade Única de Ipatinga. vanessa_s02@hotmail.com

⁹ Bacharel em Biomedicina pela Universidade Presidente Antônio Carlos. Mestre em Biologia Molecular pela Universidade Federal de Ouro Preto. Doutor em Bioquímica Estrutural e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Ouro Preto. Docente da Faculdade Única de Ipatinga. lorranmiranda@gmail.com

drugs, accelerating the aging process. In addition to the natural production of endogenous antioxidants, there are exogenous sources that can be acquired through diet or through topical use. Thus, in this bibliographic review article, the importance of antioxidants for preventing the action of free radicals in the skin aging process was evidenced, in order to soften oxidative processes and minimize damage to cells.

Keywords: Skin Aging, Free Radicals, Oxidative Stress, Antioxidants.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento pode ser descrito como um conjunto de alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas indispensáveis que ocorrem progressivamente no organismo. No decorrer do processo de envelhecimento, a pele perde uma de suas grandes propriedades, a elasticidade, associado à perda de colágeno redução de hidratação, tornando-a seca. O envelhecimento pode ser classificado de duas formas básicas, o envelhecimento intrínseco e o extrínseco. Fatores como radiação ultravioleta, radicais livres, temperatura, tabaco, poluição, genética e cor da pele contribuem para que este processo aconteça (Teston; Nardino; Pivato, 2010) ¹. No processo de envelhecimento, o ser humano apresenta uma série de mudanças psicológicas, as quais podem resultar em dificuldade de adaptação e baixa- autoestima (Fechine; Trompieri, 2012) ².

Oxidações químicas e enzimáticas envolvendo a formação de radicais livres (RL) aceleram o processo de envelhecimento. A formação de RL conduz ao estresse oxidativo, processo que dará início a uma cadeia de reações, originando alterações em proteínas extracelulares e a modificações celulares (Hirata; Sato; Santos, 2004) ³. A formação constante de radicais livres durante o processo metabólico, faz com que o corpo desenvolva vários mecanismos de defesa antioxidantes para assegurar baixos níveis intracelulares de RL, visando neutralizar possíveis danos celulares. As consequências das reações oxidativas podem ser retardadas pela ingestão de antioxidantes naturais encontrados em alguns alimentos (Rolim; Pereira; Eskelsen, 2013) ⁴.

Atualmente, devido ao culto à estética, o número de procedimentos estéticos realizados tem aumentado frequentemente. Adolescentes, adultos jovens e idosos buscam por uma imagem perfeita, não medindo consequências para alcançar os seus objetivos, muitas vezes com procedimentos sem nenhuma ética. Assim, a importância do uso de antioxidantes como prevenção contra a ação dos radicais livres no processo de envelhecimento surge como alternativa menos drástica para esses indivíduos, auxiliando na formação de um pensamento prevencionista e na promoção do bem-estar social (Ribeiro; Oliveira, 2011) ⁵.

METODOLOGIA

As obras utilizadas foram obtidas a partir de plataformas de busca como Google acadêmico, Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Pubmed, dando preferência pela utilização de artigos indexados, que tratam do tema abordado, publicados entre 2016 e 2020. Obras com datas anteriores a 2016 também foram incluídas devido a sua importante contribuição para o tema, sendo utilizados os artigos originais.

DESENVOLVIMENTO

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A pele é um órgão complexo, formado por diferentes estruturas e diversos tipos celulares, que atuam como uma barreira protetora dos órgãos internos ao ambiente (Oliveira *et al.*, 2018) ⁶. É o maior órgão do corpo humano, e possui a finalidade de impedir perda de fluidos corpóreos essenciais, a invasão de agentes tóxicos, microrganismos, assim como proteger contra quantidades intensas de radiação ultravioleta, forças mecânicas e diferenças de temperaturas, auxiliando na manutenção da homeostasia (Bernardo; Santos; Silva, 2019) ⁷.

A pele é composta por três principais camadas sendo duas delas a epiderme e a derme, de forma que são separadas por uma membrana basal. Na derme localiza-se a matriz extracelular (MEC), constituída por complexas fibras proteicas, sintetizada por fibroblastos, e fibras elásticas submersas em estruturas poliméricas denominadas de glucosaminoglicanos (Parrinha, 2014) ⁸.

O envelhecimento intrínseco pode ser designado como verdadeiro ou cronológico, sendo o verdadeiro aquele já esperado e inevitável, ocorre progressivamente com o tempo em todos os indivíduos, independente da exposição a fatores externos, sendo determinado por fatores genéticos. Eventos moleculares diversos são considerados característicos do processo de envelhecimento intrínseco da pele, como a diminuição da capacidade de divisão celular mediada pelo encurtamento dos telômeros (Pavani; Fernandes, 2017 ⁹; Silva; Brito, 2017 ¹⁰). Os telômeros são as porções terminais dos cromossomos. Na divisão celular, a DNA-polimerase não consegue transcreever a sequência final das bases existentes na fita do DNA no decorrer da replicação, desta forma o comprimento dos telômeros reduz a cada mitose (Dieamant *et al.*, 2012) ¹¹.

Em consequência à redução da junção dermoepidérmica, a camada da pele apresenta-se mais fina, desta forma a pele fica frágil e a transferência de nutrientes entre a derme e a epiderme torna-se reduzida (Alves, 2015) ¹². Por conseguinte, a redução na síntese da matriz dérmica está correlacionada à diminuição do número de fibroblastos, assim como de colágeno e elastina (Pavani; Fernandes, 2017) ⁹. As células Langerhans apresentam-se exauridas e as poucas que restam estão menos ativas, isso implica em um sistema de defesa menos eficiente com diminuição na resposta imunológica (Hirata; Sato; Santos, 2004) ³. As alterações causadas pelo envelhecimento cronológico se expressam evidenciando uma pele mais fina, frágil, seca, com rugas finas e inelásticas. Ocorre redução dos elementos presentes na epiderme e conseqüentemente de sua espessura (Teston; Nardino; Pivato, 2010) ¹.

Por sua vez, o principal fator extrínseco é o fotoenvelhecimento, no qual as alterações surgem devido à exposição crônica a radiação ultravioleta e se sobrepõem ao envelhecimento intrínseco (Silva; Brito, 2017) ¹⁰. Possui características únicas e distintas do envelhecimento normal. As rugas são mais profundas e a pele apresenta manchas escuras (lentigo actínio) ou hipopigmentação (Machado; Cavalière, 2012) ¹³. O envelhecimento exógeno corresponde às alterações ocorridas na pele em consequência ao estilo de vida, influenciado, sobretudo, pela radiação ultravioleta (UV), seguida por produtos químicos, tabagismo, calor e pela poluição (Dieamant *et al.*, 2012) ¹¹. A exposição ao sol é responsável por 80 a 90% do envelhecimento da pele. Os raios ultravioletas UVA e UVB, por meio de ações diretas e indiretas, provocam mutações danificando o DNA mitocondrial de fibroblastos, levando à diminuição de colágeno e elastina (Pavani; Fernandes, 2017) ⁹.

RADICAIS LIVRES

O termo radical livre refere-se a um átomo que se encontra altamente reativo, ou seja, contém número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. Quando ocorre o não emparelhamento de elétrons na última camada do átomo, o mesmo se torna reativo. Os radicais livres são formados a partir de reações de óxido-redução, cedendo um elétron por oxidação, ou recebendo um elétron por redução (Ferreira; Matsubara, 2007) ¹⁴.

A formação de RL ocorre na mitocôndria durante a produção de energia a partir de moléculas orgânicas, sendo normalmente neutralizados imediatamente por processos enzimáticos. Para uma ótima atividade de tais enzimas, há necessidade da presença de diversos minerais como ferro e manganês. Quando ocorre uma deficiência significativa desses minerais, há um aumento no número de radicais livres que podem sair do interior da mitocôndria para o citosol, danificando moléculas celulares (Becerra; Arevalo, 2000, *apud* Gava; Zanoni, 2005, p. 43 ¹⁵).

Essas moléculas instáveis também podem ser formadas pelos efeitos do sol, contaminação por tabaco, bebida alcoólica, estresse, dieta e medicamentos antitumorais, podendo danificar as membranas das células, provocando efeitos negativos sobre a pele e acelerando o processo do envelhecimento, devido à morte ou ao mau funcionamento das mesmas (Chorilli; Leonardi; Salgado, 2007) ¹⁶.

Os efeitos maléficos induzidos pelos radicais livres podem interagir e danificar diversas moléculas como proteínas, lipídios de membrana e ácidos nucleicos. Constituintes do meio extracelular como ácido hialurônico e colágeno também são afetados. No entanto, quando são produzidos de forma equilibrada, os radicais livres auxiliam no processo de defesa do organismo, contribuindo para a ação de macrófagos e neutrófilos devido à sua atuação como bactericida, proveniente da degradação oxidativa dos segmentos microbianos (Teston; Nardino; Pivato, 2010) ¹. Quando há um desequilíbrio entre compostos antioxidantes e oxidantes em favor da formação exagerada de radicais livres ou uma diminuição da retirada dos mesmos, ocorre o processo de estresse oxidativo. A permanência desse processo implica em danos nas células que estão diretamente ligados ao desenvolvimento do envelhecimento cutâneo (Barbosa *et al.*, 2010) ¹⁷.

A relação entre os radicais livres e o envelhecimento foi citada pela primeira vez pelo médico norte americano Denham Harman no ano de 1956, que sugeria que o envelhecimento normal seria resultado de danos provocados nas células pelo excesso de RL. Em consequência de sua instabilidade os mesmos buscam retirar um elétron de partículas próximas a fim de recuperar estabilidade (Fries; Pereira, 2013) ¹⁸.

O processo de rearranjo dos RL utilizando moléculas saudáveis faz com que estas adquiram um grande potencial de ligação aos tecidos e conseqüentemente atuam sobre as células modificando características das membranas, oxidando componentes celulares e ocasionando disfunções que se acumulam até a apoptose. O fator idade é um interferente, pois com o passar dos anos esse processo tende a ocorrer com mais frequência e em uma maior quantidade de células, em razão de alterações e perdas de funções biológicas de proteínas como o colágeno, acarretando um aumento da flacidez da pele (Teston; Nardino; Pivato, 2010) ¹.

ANTIOXIDANTES

Os antioxidantes são um conjunto heterogêneo de substâncias formadas a partir de vitaminas, minerais, enzimas e outros compostos vegetais que agem atenuando os efeitos maléficos causados pelo excesso de radicais livres. Sua principal função é associada à capacidade de doar elétrons ao átomo desestabilizado com o objetivo de amenizar os processos oxidativos e, portanto, minimizar os danos moleculares nas células (Rocha; Sartori; Navarro, 2016) ¹⁹.

Os antioxidantes podem ser divididos quanto à suas classes. Os endógenos, formados a partir de enzimas e coenzimas sintetizadas pelo organismo e exógenos, compostos por substâncias como vitaminas que são adquiridos pela ingestão alimentar. A ação dos antioxidantes endógenos impede o início da oxidação, removendo compostos reativos de oxigênio. Os exógenos exercem interação com as moléculas de radicais livres, as quais são consumidas durante o processo. Conforme o modo de ação, são classificados em primários e secundários. Os primários atuam doando elétrons ou hidrogênio aos radicais livres tornando-os estáveis e os secundários agem adiando os estágios da autooxidação (otinguibaet *al.*, 2013) ²⁰.

A proteção ocasionada pelos antioxidantes atua em distintos níveis, sendo que o primeiro mecanismo de defesa consiste na inibição da formação de radicais livres, impossibilitando reações em cadeia com ferro e cobre. São ainda capazes de reter os radicais livres produzidos pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo a degradação de moléculas como lipídios, aminoácidos e ácidos nucleicos. E por fim, através de mecanismo de reparo de lesões causadas pelos radicais livres no qual ocorre restauração de membranas celulares deterioradas (Vasconcelos *et al.*, 2014) ²¹

Dentre os antioxidantes endógenos podem ser descritos: superóxidos dismutases citoplasmática e mitocondrial, catalase, glutathionaperoxidase, glutathionaredutase e tripeptídeo. Os mesmos atuam no controle e na inibição da formação de radicais livres por meio de mecanismos preventivos. Em alguns casos, é necessária a participação de cofatores e coenzimas como ácido lipóico, Q10, NADH, FADH2 dentre outras (Barbosa *et al.*, 2010) ¹⁷.

Com o objetivo de prevenir os danos causados pelo estresse oxidativo na pele, a aplicação de antioxidantes se tornou uma técnica fundamental, seja de forma tópica por meio da inserção em fórmulas aplicadas diretamente na pele, ou por via oral, onde há a ingestão de suplementos vitamínicos que atuam a nível endógeno. Além disso, podem ser utilizados concomitantemente a fim de obter maiores resultados (Guaratini; Medeiros; Colepicolo, 2007) ²².

Os antioxidantes de fontes exógenas agem promovendo mecanismos de regeneração, os quais auxiliam na proteção contra os radicais livres. Os principais são: carotenóides (precursor de vitamina A,) ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (precursor de vitamina E), compostos fenólicos e minerais (Pereira; Cardoso, 2012) ²³.

A vitamina A é conhecida como retinol e faz parte do grupo de vitaminas lipossolúveis de origem animal. As de origem vegetal são denominadas provitaminas A ou carotenóides. Apresenta funções importantes, incluindo auxílio na visão, manutenção de tecidos epiteliais, crescimento e imunidade. Os carotenóides possuem função de fotoproteção e ligação nos radicais livres, importante no processo de estresse oxidativo. Destaca-se como função antioxidante a capacidade dos carotenóides de desativar o oxigênio proveniente da formação de RL, diminuindo a oxidação. O betacaroteno atua sobre as células imunocompetentes, elevando os linfócitos T e as células Natural Killers. É relevante ressaltar que o

betacaroteno possui uma atuação antienvhecimento, agindo diretamente na pele, contribuindo para que esta se mantenha macia e flexível. Está associada ainda, com o aumento da elasticidade cutânea e redução da rugosidade da pele após exposição à radiação UV (Santos; Oliveira, 2014) ²⁴.

A aplicação regular de ácido retinóico por via tópica na forma de cremes (Vitamina A) diminui os sinais de envelhecimento precoce, uma vez que o mesmo possui uma citocina responsável pela síntese de colágeno. As fontes endógenas de vitamina A podem ser encontradas em alimentos como cenoura, mamão, batata-doce e fontes vegetais ou ingerida por via oral em forma de cápsulas.(Rocha; Sartori; Navarro, 2016) ¹⁹.

A vitamina C ou ácido ascórbico atua contribuindo para o retardamento do envelhecimento extrínseco. É solúvel em água o que possibilita a eliminação de RL que se encontram em meios aquosos. No processo de envelhecimento, age corrigindo perdas estruturais e funcionais da pele, regenerando a epiderme e atuando com efeito fotoprotetor. Além disso, possui outras finalidades, tais como controle da produção de melanina e estímulo da síntese de colágeno. O ácido ascórbico pode ser aplicado em diferentes concentrações por via tópica auxiliando na redução de eritema provenientes de radiações UVB, concedendo aos cosméticos uma ação fotoprotetora. Na forma oral a vitamina C pode ser encontrada em alimentos como acerola, repolho e frutas cítricas e ainda em cápsulas manipuladas (Cavalari; Sanches, 2018) ²⁵.

A vitamina E apresenta quatro isoformas: alfa, beta, gama e delta-tocoferol. Os tocoferóis são responsáveis por converter radicais livres em moléculas mais estáveis através da doação de um átomo de hidrogênio. Também exerce influência na proteção da membrana contra peroxidação lipídica causada pelos RL. Deste modo, a vitamina E atua bloqueando a sucessão de reações provenientes do estresse oxidativo, prevenindo os danos causados pelo mesmo nas membranas biológicas (Catania; Barros; Ferreira, 2009) ²⁶. Pode ser encontrada em produtos de uso tópico apresentando propriedades de inibição de eritema, fotoenvelhecimento cutâneo, queimaduras solares e ainda diminuição de manchas na pele. Alimentos como leite, fígado, óleo de gérmen e trigo e óleos vegetais possuem em sua composição a vitamina E, e quando administrados de forma equilibrada aumentam a eficácia da mesma no organismo (Rocha; Sartori; Navarro, 2016) ¹⁹.

Os compostos fenólicos são substâncias encontradas em plantas que participam da composição de diversos vegetais, frutas e produtos industrializados,, como sérums faciais e cápsulas. Esses compostos agem como antioxidantes, devido a sua capacidade de doar hidrogênio ou elétrons, e ainda em razão de seus radicais intermediários estáveis, que impedem a oxidação de vários ingredientes do alimento, especialmente de lipídios. Esse grupo de compostos é bem diversificado e divide-se em flavonóides (polifenóis) e não-flavonóides (fenóis simples ou ácidos) (Silva *et al.*, 2010) ²⁷.

Os flavonóides são pigmentos naturais presente nos vegetais e apresentam um papel importante na proteção contra agentes oxidantes através da doação de elétrons e de suas estruturas químicas conjugadas em anel Beta, ou seja, ricas em grupos hidroxilas, que atuam como fator antioxidante devido a sua propriedade de oxirredução. Os flavonóides são encontrados em chás verde e preto, café, maçã, uva, cerveja, cebola e vinho tinto. Os principais compostos fenólicos não-flavonóides estão presentes em alimentos como pêra, cereja, morango, laranja, limão e tangerina (Rocha; Sartori; Navarro, 2016) ¹⁹.

Os minerais antioxidantes fazem parte do processo de redução dos efeitos do estresse oxidativo. Tais resultados podem ser obtidos por diferentes meios de ação tais como, impedimento da formação dos radicais livres ou a neutralização da ação desses no organismo e ainda propiciando o reparo e a reconstituição das estruturas biológicas lesadas. Além de auxiliarem na prevenção do estresse oxidativo, esses minerais induzem de maneira benéfica a saúde e a beleza da pele, exercendo ação eficaz na proteção solar, cicatrização, prevenção do envelhecimento, melhora na elasticidade e prevenção de rugas. Os principais minerais com ativos antioxidantes são: zinco, selênio, cobre e magnésio, encontrados no mercado principalmente em forma de cápsulas de ingestão oral (Catania; Barros; Ferreira, 2009) ²⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A fim de amenizar os processos oxidativos e minimizar os danos causados nas células, os antioxidantes agem de forma benéfica no organismo atenuando os efeitos causados pelo excesso de radicais livres. Porém em razão do grande número de variações desses tipos de radicais livres e suas diferentes formas de atuação, é inviável relacionar a concentração exata de antioxidantes necessária para obtenção de resultados satisfatórios. É fundamental ressaltar a importância da administração destes compostos no intuito de prevenir o envelhecimento cutâneo precoce, uma vez que é evidente que a sociedade atual possui uma incessante busca de aparentar-se jovem por mais tempo, já que o fato de envelhecer pode ser desesperador de uma forma geral, influenciando principalmente na autoestima. Dessa forma, uma alimentação diversificada, contendo alimentos antioxidantes, aplicação tópica de compostos com atividade antioxidante associados a uma vida saudável e equilibrada são de suma importância para retardar ou minimizar os sinais do envelhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1]Teston, A.P.; Nardino, D.; Pivato, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **UNINGÁ Review**, vol. 1, p. 71-94, janeiro, 2010. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/451/110>> Acesso em: 25 abril 2019.

[2]Fechine, B.R.A.; Trompieri, N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Revista científica internacional**, Cidade, v. 1, n. 7, p.106-194, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.fonovim.com.br/arquivos/534ca4b0b3855f1a4003d09b77ee4138-modifica----es-fisiol--gicas-normais-no-sistema-nervoso-do-idoso.pdf>>.Acesso em: 02 jun. 2019.

[3]Hirata, L.L.; Sato, M.E.O.; Santos, C.A.M. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo, **Acta FarmacéuticaBonaerense** - vol. 23 n° 3, 2004. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/3/LAJOP_23_3_6_1_7IT93QRE42.pdf>. Acesso em: 02 junho 2019.

[4]Rolim, M.E.S.; Pereira, M.A.; Eskelsen, M.W. Envelhecimento cutâneo “versus” efeitos do resveratrol: uma revisão de literatura. **Revista eletrônica Estácio saúde**, Santa Catarina, v. 2, n. 1, p. 69-82, 2013. Disponível em: <<http://revistaadmmade.estacio.br/index.php/saudesantacatarina/article/view/431/330>>. Acesso em: 02 junho 2019.

[5]Ribeiro, P.C.P.; Oliveira, P.B.R. Culto ao corpo: beleza ou doença?. **Revista oficial do núcleo de estudos da saúde do adolescente**, v. 8, n. 3, p. 63-69, jul. 2011. Disponível em: <http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=287>. Acesso em: 02 jun. 2019.

[6]Oliveira, P.A.N.; Silva, A.S.; Silva, L.Q.; Chaves, I.F.G.M.; Pessoa, C.V. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E O TRATAMENTO COM NEUROCOSMÉTICOS. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 4, n. 1, 2018. Disponível em <<http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/1993>> Acesso em 11 jun. 2020.

[7]Bernardo, A.F.C.; Dos Santos, K.; Da Silva, D.P. PELE: ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO NASCIMENTO À MATURIDADE. **Revista Saúde em Foco – Edição nº 11 – Ano: 2019**. Disponível em ><http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERA%C3%87%C3%95ES-ANAT%C3%94MICAS-E-FISIOLOGICAS-DO-NASCIMENTO-%C3%80-MATURIDADE-1.pdf>> Acesso em 11 jun. 2020.

[8]Parrinha, A.R.G. Novas Tendências em Cosmética Anti-Envelhecimento. **Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**. Lisboa. 2014. Disponível em: <<http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/5852/Tese%20Final%20corrigida%20.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 30 maio 2019.

[9]Pavani, A.A.; Fernandes, T.R.L. Plasma Rico Em Plaquetas No Rejuvenescimento Cutâneo Facial: Uma Revisão De Literatura. **Revista UNINGÁ Review**. Vol.29, n.1, p.227-236, 2017. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1943/1539>>. Acesso em: 30 maio 2019.

[10]Silva, O.M.; Brito, J.Q.A. O Avanço da Estética No Processo De Envelhecimento: Uma Revisão de Literatura. Artigo de Revisão. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. Vol 11, n. 35, Maio, 2017. Acesso em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/740/1051>>. Acesso em: 30 maio 2019.

[11]Dieamant, G.; Costa, A., Bechelli, L.; Tiberio, J.; Pereira, C. Avaliação In Vitro Do Perfil De Segurança De Cosmecêuticos Contendo Fatores De Crescimento E Seus Análogos. **SurgCosmetDermatol**, vol. 4, p. 229-236, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/74031/2-s2.0-84872871156.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 30 maio 2019.

[12]Alves, A.R.D.S. Envelhecimento Da Pele: O Papel Da Fitoterapia. Universidade de Coimbra. 2015. Disponível em: < <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/79807>> . Acesso em: 30 maio 2019.

[13] Machado, R.M.L.; Cavalière, S.L.O Envelhecimento e Seus Reflexos Biopsicossociais. **Cadernos UNISUAM de Pesquisa e Extensão**. v. 2, n. 1, p. 110-120, jun. 2012. Disponível em: < <http://apl.unisuam.edu.br/revistas/index.php/cadernosunisuam/article/view/116/301>>. Acesso em: 30 maio 2019.

[14]Ferreira, A.L.A.; Matsubara, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da associação médica brasileira**, São paulo, v. 43, n. 1, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0104-42301997000100014&script=sci_arttext>.Acesso em: 22 abr. 2019.

[15]Gava, A.A.; Zanoni, J.N. Envelhecimento celular. **Arq. ciênc. saúdeunipar**, Umuarama, v. 9, n. 1, p. 41-46, 2005. Disponível em: <<http://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/viewfile/218/192>>.Acesso em: 22 abr. 2019.

[16]Chorilli, M.; Leonardi, G.R.; Salgado, H.R.N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Rev. bras. farm.**,Sãopaulo, v. 88, n. 3,p. 113-118, 2007. Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/pag_113a118_radicais.pdf>.Acesso em: 22 abr. 2019.

[17]Barbosa, K.B.F.; Costa, N.M.B.; Alfenas, R.C.G.; De Paula, S.O.; Minim, V. P.R.; Bressan, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Ver. Nutr.**,Campinas, vol. 23, p. 629-643, jul/ago., 2010. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732010000400013>. Acesso em: 05 junho 2019.

[18]Fries, A.T.; Pereira, D.C. Teorias do envelhecimento humano. **Revista contexto & saúde**, Ijuí, v. 11, n. 20, p. 507-514, 2013. Disponível em: <<https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1571>>.Acesso em: 22 abr. 2019.

[19]Rocha, E.C.; Sartori, C.A.; Navarro, F.F. A aplicação de alimentos antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Revista Científica da FHO|UNIARARAS** v. 4, n. 1, 2016. Disponível em: <http://www.uniararas.br/revistacientifica/_documentos/art.020-2016.pdf>. Acesso em: 02 junho 2019.

[20]Cotinguiba, G.G.; Silva, J.R.N.; Azevedo, R.R.S.; Rocha, T.J.M.; Santos, A.F. Método de Avaliação da Defesa Antioxidante: Uma Revisão de Literatura. **UNOPAR CientCiêncBiol Saúde**, vol.15, p. 231-237, março 2013. Disponível em:<<http://revista.pgsskroton.com.br/index.php/JHealthSci/article/view/684/653>>. Acesso em: 26 mai. 2019.

[21] Vasconcelos, T.B.; Cardoso, A.R.N.R.; Josinoc, J.B.; Macena, R.H.M.; Bastos, V.P.D. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo? **UNOPAR CiencBiol Saúde**, vol. 16, p. 213-219, junho 2014. Disponível em: <<http://revista.pgsskroton.com.br/index.php/JHealthSci/article/view/449/419>>. Acesso em: 26 maio 2019.

[22] Guaratini, T; Medeiros, M.HG.; Colepicolo, P.. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia. *Química Nova*, v. 30, n. 1, p. 206-213, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422007000100033&script=sci_arttext> . Acesso em: 26 maio 2019.

[23] Pereira, R.J.; Cardoso, M.G. Metabolitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **J.Biotec. Biodivers.**, vol.3, p.146-152, novembro 2012. Disponível em: <<https://www.todafruta.com.br/wp-content/uploads/2016/09/Metab%C3%B3litos-secund%C3%A1rios-ARTIGO.pdf>>. Acesso em: 05 junho 2019.

[24] Santos, M.P.; Oliveira, N.R.F. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **DisciplinarumScientia**. Vol. 15, p.75-89, Santa Maria, Julho, 2014. Disponível em: <<https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/1067/1011>>. Acesso em: 26 maio 2019

[25] Cavalari, T.G.F.; Sanches, R.A. OS EFEITOS DA VITAMINA C, **Revista Saúde em Foco**. P. 749-765, 2018. Disponível em: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2018/09/086_Os_efeitos_da_vitamina_C.pdf>. Acesso em 09 junho 2019.

[26] Catania, A.S.; Barros, C.R.; Ferreira, S.R.G. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. **Arq Bras Endocrinol Metab**. V.53/5, p. 550-559, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n5/08.pdf>>. Acesso em: 02 jun. 2019.

[27] Silva, M.L.C.; Costa, R.S.; Santana, A.S.; Koblitz, M.G.B. Compostos fenólicos, carotenóides e atividade antioxidante em produtos vegetais. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 31, n. 3, p. 669-682, jul./set. 2010. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/viewFile/6510/5926>> Acesso em: 06 junho 2019.