

# Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo

## Intrinsec and extrinsec factors related to cutaneous aging



Alves, R.

Alves, R.\* , Castro Esteves, T.\* , Trelles, M.A.\*\*

### Resumen

El envejecimiento es la pérdida progresiva y gradual de nuestras funciones fisiológicas debido al paso de los años; conduce a una disminución de la salud y de la sensación de bienestar, aumentando el riesgo de contraer enfermedades y la probabilidad de muerte.

En la actualidad hay cada vez más interés en el estudio del envejecimiento humano y surgen muchas preguntas, que necesitan respuestas que nos hagan comprender mejor el complejo proceso que lleva a la senectud.

El envejecimiento es un proceso complejo y multifactorial que resulta de la acumulación de varios cambios funcionales y estéticos en el organismo que se producen en el tiempo. La piel también se ve afectada por estos cambios a través de factores intrínsecos y extrínsecos. La percepción de la edad, así como la belleza, dependen en gran medida de la exposición de la piel al medio ambiente. El envejecimiento intrínseco o el envejecimiento biológico es un proceso inevitable, genéticamente determinado, que progresa lentamente a medida que avanzamos en edad, pero puede acelerarse por factores ambientales. Los principales factores responsables del envejecimiento extrínseco son la exposición solar y el consumo de tabaco. No se trata solo, por tanto, de procesos celulares, sino que es también una respuesta al proceso de adaptación a los factores externos propios del medio ambiente.

El objetivo de esta revisión es conocer mejor cuáles son los mecanismos responsables del envejecimiento intrínseco e identificar los principales factores extrínsecos que influyen en el mismo, y cómo éstos pueden acelerar los procesos celulares biológicos.

**Palabras clave** Envejecimiento, Envejecimiento intrínseco, Envejecimiento extrínseco, Fotoenvejecimiento.

**Código numérico** 101-104

### Abstract

As human life expectancy increases, more interesting studies arise in order to better understand the complex process that aging involves. The perception of age is largely dependent on the appearance of exposed skin.

Aging is a complex and multifactorial process resulting in the accumulation of several functional and aesthetic changes in an organism over time. The skin is also affected by these changes through intrinsic and extrinsic factors. Intrinsic aging or biological aging is an inevitable process, genetically determined that progresses slowly over the years as we age. It can be accelerated by environmental factors. The main factors responsible for extrinsic aging are primarily cumulative sun-exposure and tobacco smoke. Aging is not only about the cellular processes involved, but it is also a response to the adaptation of environmental stressors.

The focus of this review is to better understand the mechanisms responsible for the intrinsic aging and to identify the principal extrinsic factors and how they can accelerate the cellular processes.

**Key words** Aging, Intrinsic aging, Extrinsic aging, Photoaging.

**Numeral Code** 101-104

\* Dermatólogo, Departamento de Dermatología Hospital Central de Funchal, Portugal.

\*\* Cirujano Plástico, Instituto Médico Vilafortuny, Fundación Antoni de Gimbernat, Cambrils, Tarragona, España.

## Introducción

El envejecimiento es un proceso continuo y multifactorial que puede ser considerado como la acumulación de diferentes cambios perjudiciales en las células y en los tejidos. Hace referencia a la disminución de las funciones biológicas y a la capacidad del organismo para adaptarse al estrés metabólico en el tiempo adecuado (1). Los procesos biológicos involucrados en el mismo conducen a la reducción de la función y de la capacidad de tolerar las lesiones.

El envejecimiento cutáneo es la consecuencia de una serie de procesos intrínsecos y extrínsecos. El envejecimiento intrínseco o biológico es inevitable, está determinado genéticamente, se produce naturalmente en el cuerpo, incluso en la piel fotoprottegida. Además, es exacerbado por el envejecimiento extrínseco que a su vez es inducido por factores ambientales (2).

El envejecimiento extrínseco se produce como resultado de la exposición diaria a los radicales libres procedentes de fuentes variadas tales como: exposición a la radiación ultravioleta, al humo de tabaco y a la polución. Estos radicales libres dañan lípidos, proteínas y ADN, lo cual limita la capacidad de las células para funcionar y para mantener su integridad.

Nuestra percepción de la edad, así como la belleza, depende en gran medida la apariencia que presente la piel expuesta (1).

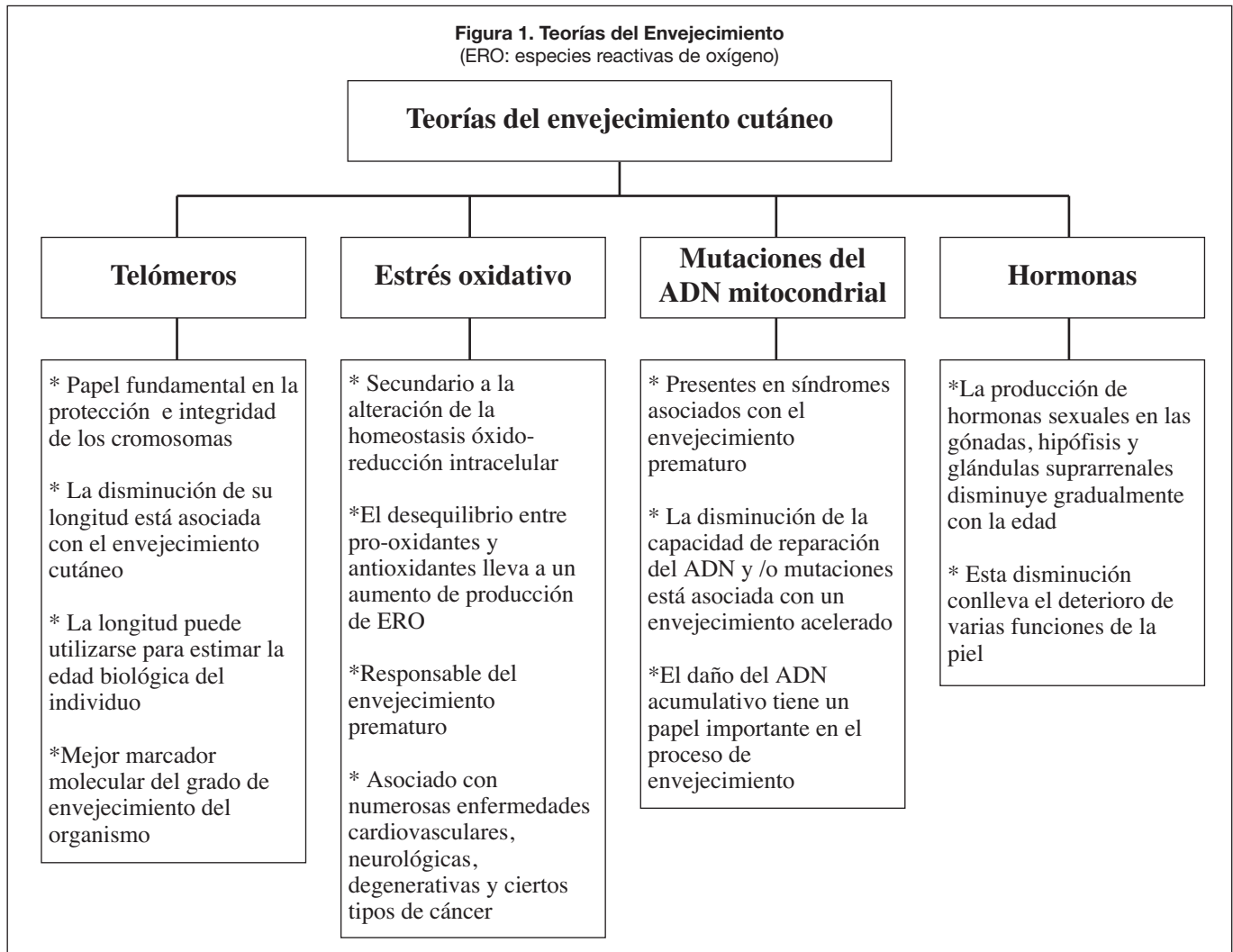
### Teorías del envejecimiento cutáneo

Se han propuesto varias teorías para intentar explicar el progresivo proceso de envejecimiento. Las características que definen las 4 teorías más importantes se detallan en el algoritmo de la figura 1. La genética, el envejecimiento celular, el acortamiento de los telómeros, el estrés oxidativo, las mutaciones del ADN mitocondrial y la disminución de los niveles de varias hormonas, están implicados en estas teorías del envejecimiento (2).

### Telómeros

Los cromosomas son estructuras condensadas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que contienen la información básica sobre la que se construye y organiza la vida. Los telómeros son los extremos de los cromosomas, que desempeñan un papel fundamental en la protección de su integridad.

Cada vez que una célula se divide, la información presente en el ADN se copia. Cuando el proceso no copia toda la información del ADN, los telómeros que no se co-



pian pierden una parte de su longitud (3). La función de los telómeros es proteger los extremos de los cromosomas de las actividades de reparación y degradación del ADN, asegurando, por tanto, la correcta funcionalidad y viabilidad de las células. Su longitud, a una determinada edad, es uno de los mejores marcadores moleculares (biomarcadores) del grado de envejecimiento del organismo, y por tanto puede utilizarse para estimar la edad biológica del mismo (3). La longitud de las repeticiones teloméricas se erosiona progresivamente con el incremento de la edad del organismo como consecuencia de la multiplicación celular necesaria para regenerar los tejidos. Por lo tanto, los telómeros parecen servir como reloj biológico determinante de la vida proliferativa de la célula (3).

#### ***Estrés oxidativo y mutaciones del ADN mitocondrial***

La oxidación es un proceso bioquímico de pérdida de electrones asociado a otro de captación (reducción). Es fundamental para la vida, pues participa en la obtención de la energía celular. El estrés oxidativo aparece cuando se altera la homeostasis óxido-reducción intracelular. Este desequilibrio entre pro-oxidantes y antioxidantes se puede producir por una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (ERO).

La principal fuente endógena de ERO son las mitocondrias, que afectan a los componentes celulares tales como membranas, enzimas, ADN, conduciendo al daño celular, de órganos y tejidos (2,5). Los cambios se producen en parte como resultado del daño acumulativo endógeno debido a la formación continua de ERO, que son generadas por el metabolismo oxidativo celular. El estrés oxidativo es responsable del envejecimiento prematuro y está involucrado en numerosas enfermedades (cardiovasculares, neurológicas, degenerativas y ciertos tipos de cáncer).

Las mutaciones del ADN mitocondrial son importantes en síndromes tales como el de Cockayne, Ataxia-telangiectasia y Progeria (5). Estos síndromes, asociados con el envejecimiento prematuro sugieren que la disminución de la capacidad de reparación del ADN se rela-

ciona con un envejecimiento acelerado y que el daño del ADN acumulativo tiene un papel importante en el proceso de envejecer.

#### ***Hormonas***

El envejecimiento intrínseco de la piel está fuertemente influenciado por alteraciones hormonales (2,6). La producción de las hormonas sexuales en las gónadas, hipófisis y glándulas suprarrenales disminuye gradualmente con la edad. Las mejor conocidas son la disminución de estrógenos, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y su éster sulfato (DHEAS) (6).

El estrógeno ejerce sus acciones a través de receptores en la piel donde actúa sobre los fibroblastos. Además, se ha demostrado que disminuye el tejido de degradación de las metaloproteinasas (6). Después de la menopausia, su producción es mínima, lo que conlleva efectos deletéreos en varios órganos y sistemas (5,6). Junto con la progesterona contribuyen al mantenimiento de la fibra elástica, por lo que su deficiencia causa diversas alteraciones cutáneas tales como arrugas, sequedad, atrofia, degradación del colágeno, laxitud, mala cicatrización de heridas y atrofia vulvar.

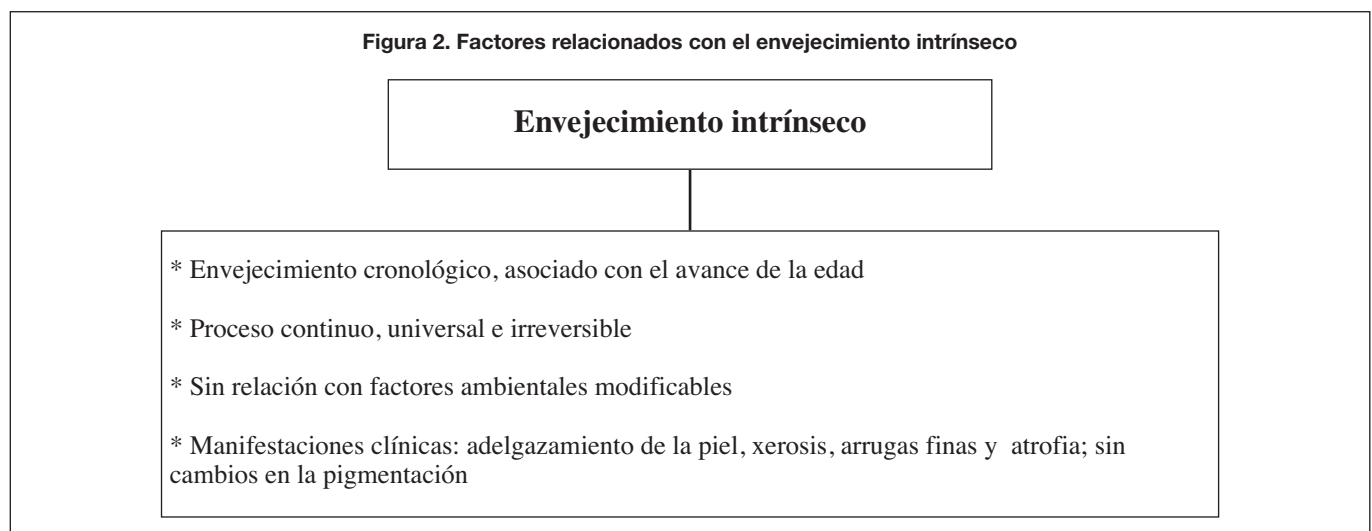
La disminución de otras hormonas como la melatonina, la insulina, el cortisol, la tiroxina y la hormona del crecimiento, también conduce al deterioro de diversas funciones de la piel (6,7).

#### ***Envejecimiento Intrínseco o Biológico***

El envejecimiento es un proceso continuo, universal e irreversible que determina una pérdida progresiva de la capacidad de adaptación. El envejecimiento intrínseco o biológico no se debe a factores ambientales modificables, pero se asocia al avance de la edad (Fig. 2), con el que se producen, incluso en la piel protegida del sol, cambios clínicos, histológicos y fisiológicos.

Las manifestaciones clínicas del envejecimiento intrínseco o biológico incluyen el adelgazamiento de la piel, xerosis, laxitud, arrugas y atrofia, que da lugar a la

**Figura 2. Factores relacionados con el envejecimiento intrínseco**



prominencia de la vasos sanguíneos, a la pérdida de elasticidad y a una mayor fragilidad cutánea (2,7).

Hay características histológicas que acompañan a estos cambios. El estrato córneo permanece relativamente sin cambios, pero se afina la epidermis y se produce una estabilización de la unión dermoepidérmica (7). En la dermis, hay una disminución considerable de su espesor así como de la vascularización, y una reducción en el número y en la capacidad de biosíntesis de los fibroblastos, y, con ello, una disminución del nivel de colágeno (tipo I y tipo III) (8).

Otros factores que contribuyen a la formación de arrugas incluyen cambios en los músculos, la pérdida de grasa del tejido subcutáneo, las fuerzas gravitacionales y la pérdida de sustancia de los huesos faciales y del cartílago.

A medida que la piel envejece se vuelve laxa y el soporte de tejido blando se ve disminuido. Los efectos de la gravedad se hacen evidentes alrededor de los 50 años, que es cuando la elasticidad de la piel disminuye drásticamente. De esta forma, el envejecimiento cronológico de la piel se caracteriza por laxitud y arrugas finas, así como por el desarrollo de tumores benignos tales como queratosis seborreicas, telangiectasias y angiomas, pero no está asociado con cambios en la pigmentación o a arrugas, que son características de la piel expuesta al sol (9).

### Envejecimiento extrínseco

El envejecimiento extrínseco de la piel es un proceso de evolución distinta, causado por factores ambientales

(Fig. 3). Se produce como resultado de la exposición diaria a una variedad de fuentes que incrementan la producción de radicales libres que a su vez dañan lípidos, proteínas y ADN y conducen al estrés oxidativo, con la consiguiente incapacidad de las células para mantener su integridad y función.

De todas las causas extrínsecas, la que tiene más efectos negativos documentados sobre la piel es la exposición a la radiación ultravioleta. El 80% del envejecimiento de la piel de la cara se atribuye a exposición solar (1,7,8). Otros factores relevantes son la exposición al humo del tabaco y la contaminación. El consumo de tabaco aumenta la producción de radicales libres y puede disminuir la producción de colágeno y elastina. Los daños producidos por la contaminación sobre la piel aumentan también la producción de radicales libres e incrementan los efectos de la radiación ultravioleta (RUV) (2,9). De esta forma, los factores ambientales pueden dañar los telómeros y las ERO llevan a la inducción de la senescencia celular. Años de estrés ambiental acumulado en las estructuras celulares tienen como resultado un envejecimiento prematuro de la piel.

### Fotoenvejecimiento

Es el término utilizado para definir los cambios de la piel causados por la exposición crónica a la RUV. En la dermis, la RUV provoca una reacción molecular en cadena que promueve la expresión de metaloproteinasas de la matriz estimulando la producción de colagenasa en fi-

Figura 3. Factores relacionados con el envejecimiento extrínseco

### Envejecimiento extrínseco

- \* Asociado con factores externos ambientales: radiación ultravioleta, tabaco, contaminación, ingestión calórica
- \* Se produce como resultado de la exposición diaria a diversas fuentes que incrementan la producción de radicales libres
- \* El principal factor exógeno de envejecimiento es la exposición crónica a la radiación ultravioleta, responsable del fotoenvejecimiento
- \* La severidad del fotoenvejecimiento es proporcional a la exposición solar acumulada e inversamente relacionada con el grado de pigmentación de la piel
- \* El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para la aparición prematura de arrugas faciales, incluso controlando la exposición al sol, la edad, el sexo y la pigmentación de la piel
- \* La exposición a la contaminación atmosférica está correlacionada con signos cutáneos de envejecimiento extrínseco, como las alteraciones en la pigmentación, lo que indica que la contaminación puede también influir en envejecimiento cutáneo
- \* La restricción calórica está asociada a largo plazo con un menor daño oxidativo del ADN mitocondrial

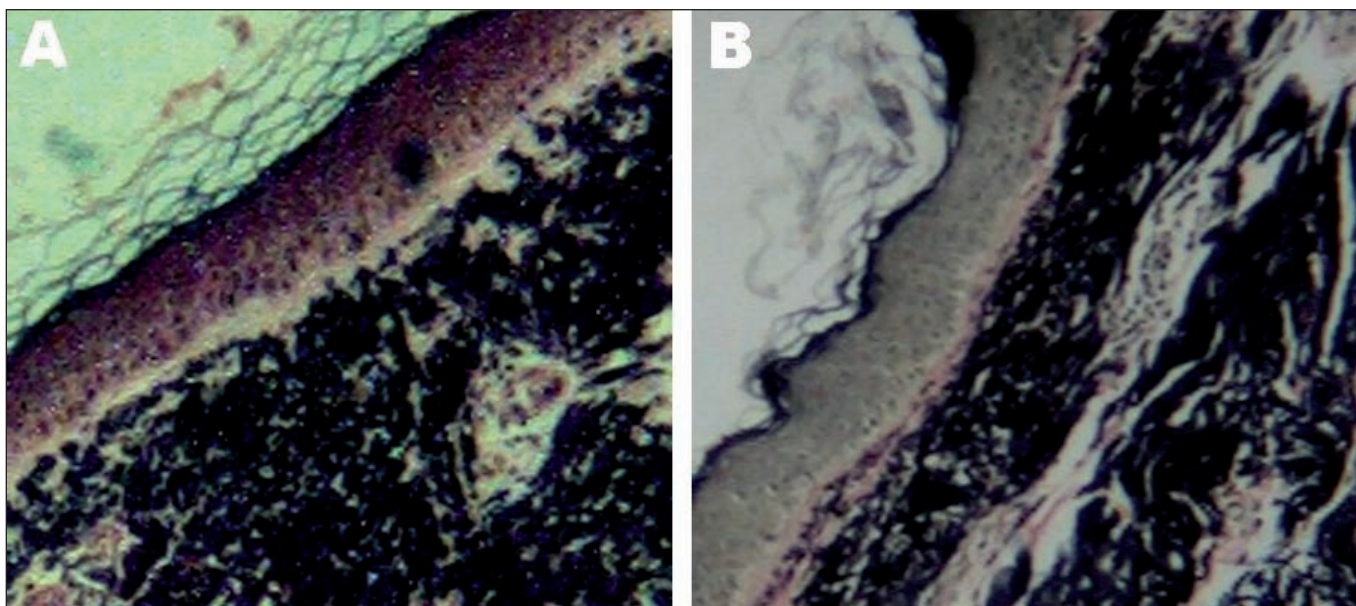


Fig. 4. A) Piel con signos evidentes de envejecimiento: epidermis plana y elastina en grumos y disgregada con pérdida de su arquitectura normal. B) Piel de características más joven, con epidermis ondulada y pequeñas papilas. Unión dermoepidérmica bien estructurada y elastina compacta y paralela a la unión dermoepidérmica y en buena estructura (semifinos x 200, tinción de Verheoff).

Fig. 4. A) Pele com sinais evidentes de envelhecimento. Epiderme plana e elastina desagregada com perda da sua arquitetura normal. B) Pele mais jovem, com epiderme ondulada e pequenas papilas. Junção dermo-epidérmica bem estruturada com presença de elastina compacta e paralela à junção dermo-epidérmica (semifina x 200, coloração de Verheoff).

Figura 5. Clasificación de Glogau

### Fotoenvejecimiento: clasificación de Glogau

#### \* Tipo I - sin arrugas (Medio)

- Fotoenvejecimiento temprano
- Cambios pigmentarios medios
- Sin queratosis
- Mínimas arrugas
- Edad del paciente entre 20 y 30 años
- Sin maquillaje o al mínimo

#### Tipo II - arrugas con movimiento (Moderado)

- Fotoenvejecimiento temprano a moderado
- Lentigos seniles visibles tempranamente
- Queratosis palpable pero no visible
- Comienzan a aparecer líneas paralelas a la sonrisa
- Edad del paciente entre 30 y 40 años
- Uso de maquillaje ligero.

#### Tipo III - arrugas en reposo (Avanzado)

- Fotoenvejecimiento avanzado
- Obvia discromía
- Telangiectasias
- Queratosis visibles
- Arrugas visibles aún sin movimiento
- Edad del paciente: 50 años o más
- Uso de base compacta

#### Tipo IV - arrugas (Severo)

- Severo fotoenvejecimiento
- Lesiones malignas de piel tempranas
- Arrugas por toda la cara
- No hay zonas de piel normal
- Edad del paciente entre 60 o 70 años
- El maquillaje no puede usarse

broblastos y queratinocitos, con lo cual disminuye la síntesis de procolágeno (3,5,9). Como respuesta a la agresión externa, el organismo desarrolla defensas antioxidantes enzimáticas y no enzimáticas, activa los procesos de reparación y la eliminación de las células dañadas, con el fin de mantener la estabilidad del genoma.

Debido a los efectos acumulativos de la RUV sobre la piel, la reparación del daño en el ADN mitocondrial de los fibroblastos se deteriora y conduce a la disminución de colágeno y elastina (9) (Fig.4).

En la piel fotoenvejecida, la producción de colágeno (tipo I y III) se reduce en aproximadamente un 40% en comparación con la piel no expuesta (9). Es probable que tales cambios en los precursores del colágeno puedan conducir a niveles reducidos y/o alteración de la organización de colágeno fibrilar, y por lo tanto, contribuir a la aparición de arrugas en la piel fotodañada (1).

En el fotoenvejecimiento están asociados cambios cutáneos e histológicos secundarios a exposición solar a largo plazo. Clínicamente, el fotoenvejecimiento cutáneo se caracteriza por elastosis solar, cambios en el color de la piel y en su textura, mayor rugosidad, así como desarrollo precoz de arrugas más profundas, queratosis, lentigos solares y aparición gradual de telangiectasias y purpura (4,8,9). Estos cambios se producen con mayor frecuencia en áreas expuestas al sol, tales como la cara, el cuello, el escote, las manos y los antebrazos. Glogau y col. (4) desarrollaron una "escala de arrugas" que describe el envejecimiento cutáneo provocado por la exposición crónica a la RUV (Fig.5).

La severidad del fotoenvejecimiento es proporcional a la exposición solar acumulada e inversamente relacionada con el grado de pigmentación de la piel (Fig. 6).

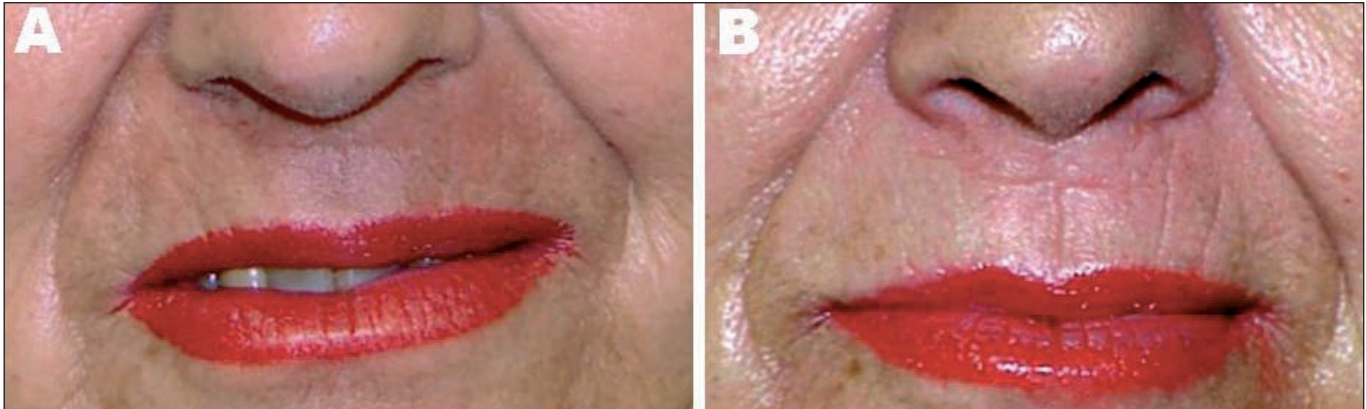


Fig. 6. A) Labios con eritema crónico por sobre-exposición solar. El labio superior presenta líneas y pequeñas lesiones actínicas. Arrugas grado I en la escala de Glogau. B) La misma paciente 6 años después. Las arrugas son evidentes, Grado II en la escala de Glogau.  
Fig. 6. A) Lábios com eritema crónico secundário a excesso de exposição solar. O lábio superior apresenta linhas e pequenas lesões actínicas. Rugas grau I, segundo a Escala de Glogau. B) A mesma paciente após 6 anos. As rugas são evidentes, Grau II da escala de Glogau.

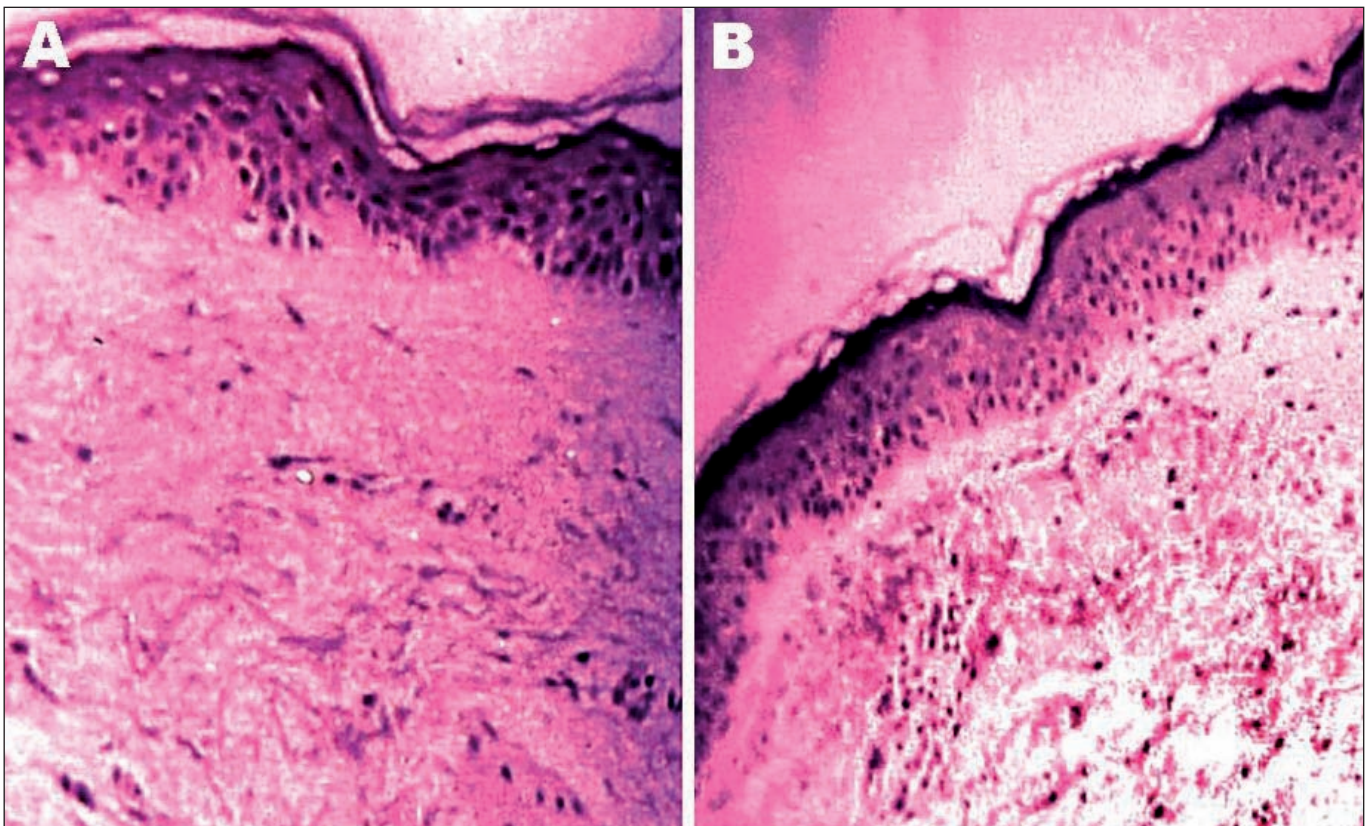


Fig. 7. A) Tejido con característicos efectos de daño solar crónico y envejecimiento: epidermis firme de pocas capas celulares, y dermis laxa con notables espacios interfibrilares. B) Piel más joven con epidermis multicelular y fibras en dermis mejor constituidas (Piel x 200, tinción con Hematoxilina/Eosina).  
Fig. 7. A) Pele com características típicas de lesão solar crônica e envelhecimento. Presença de epiderme firme com poucas camadas celulares e derme laxa com evidentes espaços interfibrilares B) Pele mais jovem, com epiderme multicelular e derme com fibras elásticas bem constituídas (Pele x 200, coloração de Hematoxilina/Eosina).

Hay características histológicas que acompañan a los cambios clínicos del fotoenvejecimiento: aunque el espesor de la epidermis disminuye con la edad, es mayor en la piel expuesta al sol (7,10) (Fig. 7); hay un aplastamiento de la unión dermo-epidérmica que puede conducir a la aparición de atrofia (10) y, la característica clave de la piel fotoenvejecida es la acumulación de elastina amorfa con degradación de la fibrina que se encuentra debajo de la unión dermo-epidérmica (7,10) (Fig. 8).

La desorganización de la elastina, debida a los efectos de la inflamación crónica, suele ser más grave en la piel fotoenvejecida en comparación con la piel cronológica-

mente envejecida. El colágeno, que compone más del 90% de las proteínas totales de la piel, se desorganiza, observándose una disminución acentuada en el colágeno tipo I y tipo III en la piel expuesta al sol (7).

La exposición a la RUV acelera el envejecimiento intrínseco directamente a través del daño del ADN y la formación de ERO, e indirectamente, interfiriendo con las enzimas involucradas en la reparación del ADN.

#### Fotocarcinogénesis

La RUV está asociada con la carcinogénesis y se considera un factor de riesgo importante para el desarrollo

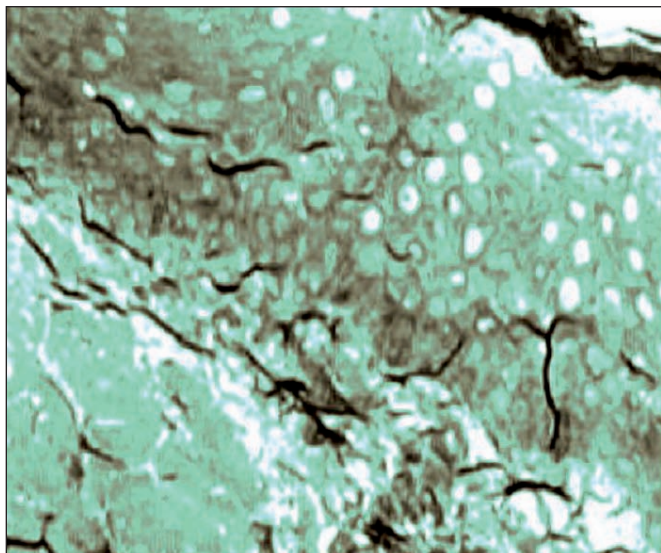


Fig. 8. Piel con signos de envejecimiento; en epidermis puentes intercelulares que pierden su homogeneidad; la unión dermoepidérmica aparece fracturada (semifinos x 400, tinción con Tricrónico de Masson).

Fig. 8. Pele com sinais de envelhecimento. Na epiderme as pontes intercelulares perdem a sua homogeneidade e a junção dermo-epidérmica aparece fracturada (semifina x 400, Tri-cromo de Masson).

de tumores cutáneos malignos como el melanoma, el carcinoma de células escamosas (CCE) y el carcinoma basocelular (CBC). El más reconocido carcinógeno ambiental es la luz solar. La exposición acumulada a la RUV conduce directamente al daño del ADN con formación de mutaciones que pueden inducir carcinogénesis y que promueven el crecimiento de tumores a través de procesos inflamatorios. El aumento de la población anciana, la exposición a la luz solar, las actividades al aire libre y las personas con tipos de piel clara, suponen un incremento en la incidencia de tumores cutáneos

Los factores de riesgo relacionados con el melanoma son: marcadores genéticos (mutación *CDKN2A*), antecedentes familiares y personales de nevus displásicos o melanoma, nevus congénito, síndrome de nevus atípico, el número (> 50) y el tamaño (> 5 mm) de nevus melanocíticos (11,12). Existe un mayor riesgo si se han padecido quemaduras solares en la infancia, se ha estado sometido a exposición intermitente al sol y si la piel es clara (12). Sin embargo, el melanoma puede surgir a cualquier edad y en individuos sin antecedentes de exposición solar importante. Como en todas las neoplasias, el pronóstico depende de la etapa en el momento del diagnóstico.

El CBC es el cáncer de piel más común en los seres humanos, lo que representa aproximadamente el 75-80% de todos los tumores cutáneos malignos no melanoma (13). La exposición ultravioleta, la raza, la edad, el sexo y la disminución de la capacidad de reparación del ADN son los principales factores de riesgo para el desarrollo del CBC. La dosis acumulada de RUV recibida en el tiempo es un factor de riesgo significativo. El supresor de la proteína p53 se encuentra mutado en la mayoría de estos tumores. Un artículo publicado por Zhang y col.

(14) demuestra que los genes p53 y PTCH están implicados en el desarrollo de la aparición temprana de CBC, lo que sugiere que la exposición solar es un factor de riesgo importante en la aparición temprana de este tumor.

La mayoría de los CCE están asociados con exposición ultravioleta acumulativa y se producen con mayor frecuencia en áreas expuestas al sol, como la cabeza y el cuello (90%) (13).

### Tabaco

El consumo de tabaco puede causar o exacerbar una serie de enfermedades y acortar la esperanza de vida. El tabaquismo está fuertemente asociado al envejecimiento prematuro de la piel y a numerosas enfermedades dermatológicas, cicatrización deficiente de las heridas, CCE, psoriasis, lupus, carcinomas orales, entre otros (8,14).

El tabaquismo es un factor de riesgo independiente para la aparición prematura de arrugas faciales, incluso sin tener en cuenta la exposición al sol, la edad, el sexo y la pigmentación de la piel. Fumar conduce a la alteración de la función celular inflamatoria e induce la expresión de metaloproteinasas de matriz que degradan la matriz extracelular en la piel humana. Esto se cree que causa una cascada de efectos negativos en la función normal de las células inflamatorias mediante la atenuación de la fagocitosis y mecanismos bactericidas con aumento de la liberación de enzimas proteolíticas. Fumar también induce defectos en los mecanismos de reparación y en la progresión de la degradación extracelular de elastina y de la síntesis de colágeno (tipo I y III) (9). Algunos autores están de acuerdo en que el envejecimiento de la piel por efecto de fumar puede ser debido a una mayor producción de colagenasa (5).

El tabaquismo está fuertemente asociado con la elastosis cutánea en ambos sexos y con la aparición de telangiectasias en los hombres (9). Los efectos dañinos del tabaco en la piel son irreversibles, y es probable que se pueda evitar un deterioro mayor dejando de fumar.

### Otros factores exógenos

Aunque la exposición a la RUV y al humo del tabaco son los principales factores de riesgo del envejecimiento extrínseco, tenemos que considerar otros factores exógenos como la contaminación e ingesta de calorías que también son responsables, aunque en una escala menor, de acelerar el proceso de envejecimiento prematuro de la piel (15).

La contaminación se ha demostrado que tiene efectos negativos en órganos internos tales como el corazón, los pulmones y también sobre la piel (15). Se plantea la hipótesis de que las partículas del ambiente dañan la piel a través del aumento de la producción de radicales libres que conducen a un estrés oxidativo y a la formación de ERO. En su ensayo clínico, Vierkotter y col. (15) demuestran que la exposición a la contaminación atmosférica se correlaciona significativamente con signos cutá-

neos de envejecimiento extrínseco; en particular con alteraciones en la pigmentación, lo que indica que la contaminación puede también influir en el envejecimiento cutáneo.

Otro factor exógeno implicado en el envejecimiento es el consumo diario de calorías. Investigaciones realizadas durante los últimos años en roedores muestran claramente que la reducción de la ingesta calórica, disminuye a largo plazo los niveles de daño oxidativo celular. También, que la restricción calórica disminuye el daño oxidativo del ADN mitocondrial, ralentizando el metabolismo y por consiguiente la producción de ERO. A medida que envejecemos, hay una disminución de la máxima capacidad funcional y la restricción calórica des-acelera tal circunstancia. Por el contrario, la obesidad con consumo calórico alto conduce a la producción alta de especies de radicales libres que aceleran el proceso de envejecimiento e inducen un envejecimiento prematuro.

## Conclusiones

En las últimas décadas, la preocupación por el envejecimiento ha aumentado de manera significativa. Tratar de entender los mecanismos por los que se envejece y qué factores están implicados en el envejecimiento prematuro ha llevado a investigar el proceso de envejecimiento.

Se han formulado diversas teorías para tratar de explicar este proceso progresivo, como por ejemplo las que hacen referencia al acortamiento de los telómeros, al estrés oxidativo, a las mutaciones del ADN mitocondrial y al papel de diferentes hormonas.

El envejecimiento afecta a todos los órganos en proporciones muy variables. A medida que envejecemos, la piel sufre alteraciones características tanto por factores intrínsecos como extrínsecos. Si bien el envejecimiento es un proceso biológico determinado genéticamente e inevitable, que se produce lentamente en el cuerpo, el envejecimiento extrínseco se puede prevenir. Evitar la exposición al sol, eliminar el consumo de tabaco y seguir una correcta nutrición, ayudan a prevenir el envejecimiento prematuro de la piel.

La piel es un órgano visible, y la preocupación acerca de la belleza y la apariencia van en aumento. El conocimiento de los mecanismos del proceso de envejecimiento ayuda a prevenir y tratar el envejecimiento prematuro, lo que lleva a una mejor calidad de vida, a un aumento de la autoestima y de la felicidad.

## Dirección del autor

Dra. Rubina Alves  
Estrada Monumental, 364 3F,  
9000-100 Funchal, Portugal  
e-mail: rubinaalves@gmail.com

## Bibliografía

1. **Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ. Y col.:** Photoaging: Mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(1):1-19.
2. **Kohl J, Steinbauer M, Landthaler RM, Szeimies RM.:** Skin ageing. *JEADV* 2011;25(8):873-84.
3. **Kosmadaki MG, Gilchrist BA.:** The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron* 2004;35:155-159.
4. **Glogau RG.:** Systemic evaluation of the aging face. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2003. Pp: 2357-2360.
5. **Callaghan TM, Wilhelm KP.:** A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *Int J Cosmet Sci* 2008;30(5):313-322.
6. **Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M.:** Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med* 2001;17:661-672.
7. **El Domyati M, Attia S, Saleh F, Brown D. Y col.:** Intrinsic aging versus photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol* 2002;11:398-405.
8. **Kennedy C., Bastiaens M.T., Bajdik C.D. y col.:** Effect of Smoking and Sun on the Aging Skin. *J Invest Dermatol*. 2003;120(4):548-554.
9. **Farage MA, Miller KW, Elsner P, Malbach HI.:** Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(2):87-95.
10. **Callaghan TM, Wilhelm KP.** A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part 2: Clinical perspectives and clinical methods in the evaluation of ageing skin. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(5):323-332.
11. **Alves R, Esteves T, Marote J, Caldeira C. Y col.:** Malignant Melanoma: Review of 7 years (1998-2004) at Hospital Central of Funchal. *Skin Cancer* 2007;22:181-189.
12. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.** NCCN guidelines of Melanoma. Version 4.2011. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/melanoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf)
13. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.** NCCN guidelines of Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancer. Version 2.2011. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nmsc.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf)
14. **Zhang H, Ping XL, Lee PK, Wu XL y col.:** Role of PTCH and p53 genes in early-onset basal cell carcinoma. *Am J Pathol* 2001;158(2):381-385.
15. **Lanuti EL, Kirsner RS.:** Effects of Pollution on Skin Aging. *J Invest Dermatol* 2010;130(12):2696.



# Factores intrínsecos e extrínsecos implicados no envelhecimento cutâneo

Alves, R.\*, Castro Esteves, T.\*, Trelles, M.A.\*\*

\* Dermatologista, Serviço de Dermatologia de Hospital Central do Funchal, Portugal.

\*\* Cirurgião Plástico do Instituto Médico Vilafortuny, Fundación Antoni de Gimbernat, Cambrils, Tarragona, Espanha.

## RESUMO

O envelhecimento caracteriza-se pela perda progressiva e gradual das funções fisiológicas do organismo, devido ao passar do tempo. Actualmente há cada vez mais interesse no estudo do envelhecimento humano e surgem cada vez mais estudos que nos ajudam a compreender melhor este complexo processo que leva à senescência.

O envelhecimento é um processo complexo e multifactorial que resulta da acumulação de diversas alterações funcionais e estéticas no organismo, ao longo do tempo. A pele também é afectada por estes câmbios através de factores intrínsecos e extrínsecos. A percepção da idade assim como da beleza dependem em grande parte da aparência da pele, nas áreas expostas.

O envelhecimento intrínseco ou biológico é um processo inevitável, geneticamente predeterminado, que progride lentamente à medida que avançamos na idade. O envelhecimento intrínseco pode ser acelerado por factores ambientais ou extrínsecos. Os principais factores responsáveis pelo envelhecimento extrínseco são a exposição solar e o consumo de tabaco.

Assim, o envelhecimento, além de todos os processos celulares envolvidos é também uma resposta ao processo de adaptação do nosso organismo aos factores externos próprios do meio ambiente.

O objectivo desta revisão é conhecer melhor quais os mecanismos envolvidos no envelhecimento intrínseco, assim como identificar os principais factores extrínsecos e de que modo estes podem acelerar os processos biológicos celulares.

**PALAVRAS-CHAVE:** Envelhecimento, Envelhecimento intrínseco, Envelhecimento extrínseco, Foto-envelhecimento.

## Introdução

O envelhecimento é um processo contínuo e multifactorial que pode ser considerado como a acumulação de diferentes alterações prejudiciais nas células e tecidos. O envelhecimento refere-se à diminuição das funções biológicas e à capacidade do organismo em adaptar-se ao stress metabólico, num tempo adequado (1). Os processos biológicos envolvidos no envelhecimento levam à re-

dução da função celular e à menor capacidade de tolerar essas alterações.

O envelhecimento cutâneo surge como consequência de processos intrínsecos e extrínsecos.

O envelhecimento intrínseco ou biológico é um processo inevitável, determinado geneticamente, que se produz naturalmente em todo o corpo, incluindo na pele foto-protégida. É exacerbado pelo envelhecimento extrínseco, que por sua vez é induzido por factores ambientais (2).

O envelhecimento extrínseco surge como resultado de exposição diária a radicais livres, a partir de uma variedade de factores externos como a exposição à radiação ultravioleta, tabaco e poluição (1). Os radicais livres lesam os lípidos, proteínas e ADN, o qual limita a capacidade das células em manter a sua integridade.

A nossa percepção de idade, assim como de beleza depende em grande parte da aparência da pele exposta (1).

## Teorías del envelhecimento cutâneo

Foram propostas várias teorias para tentar explicar este processo progressivo que é o Envelhecimento. As características que definem as quatro teorias mais importantes se detalham no algoritmo (Fig. 1). A genética, o envelhecimento celular, o encurtamento dos telómeros, o stress oxidativo, as mutações do ADN mitocondrial assim como a diminuição dos níveis de várias hormonas estão implicadas nas teorias do envelhecimento (2).

### Telómeros

Os cromossomas são estruturas condensadas do ácido desoxirribonucleico (ADN), que contêm a informação básica sobre a qual se constrói e organiza a vida. Os telómeros são os extremos dos cromossomas, e desempenham um papel fundamental na protecção da sua integridade.

Cada vez que uma célula se divide, a informação presente no ADN é copiada. Quando o processo não copia toda a informação do ADN, os telómeros que não se copiam perdem um pouco da sua longitude (3).

A função dos telómeros é proteger os extremos dos cromossomas das actividades de reparação e degradação do ADN, assegurando assim a correcta funcionalidade e viabilidade das células.

A longitude dos telómeros, a uma determinada idade,

é um dos melhores marcadores moleculares (biomarcadores) do grau de envelhecimento do organismo, razão pela qual pode ser utilizada para estimar a idade biológica do mesmo (3). A longitude das repetições teloméricas lesam-se progressivamente com o aumento da idade do organismo, como consequência da multiplicação celular necessária para regenerar os tecidos.

Desta forma, os telómeros parecem servir como um relógio biológico que determina a vida proliferativa da célula (3).

**Stress oxidativo e mutações do ADN mitocondrial**

A oxidação é um processo bioquímico de perda de electrões, associado a outro de captação (redução). A oxidação é fundamental para a vida, uma vez que está implicada na obtenção da energia celular. O stress oxidativo surge quando se altera a homeostasia oxidação-redução intracelular. Este desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes pode-se desenvolver por uma excessiva produção de espécies reactivas de oxigénio (ERO).

A principal fonte endógena de ERO são as mitocôndrias, que afectam os componentes celulares, tais como membranas, enzimas, ADN e conduzem à lesão celular, em órgãos e tecidos (2,5). As alterações produzem-se em

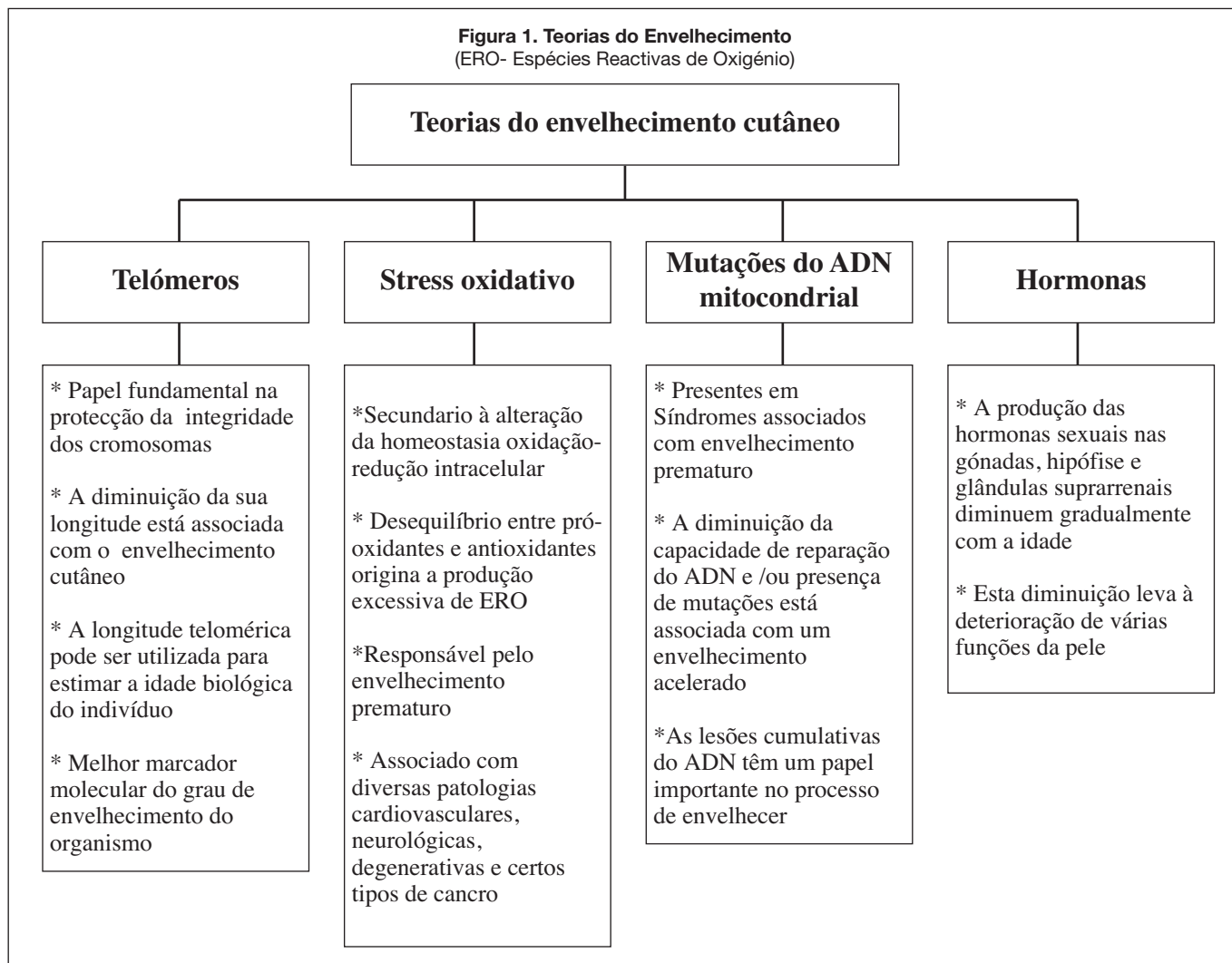
parte como o resultado da lesão endógena cumulativa devido à formação contínua de espécies reactivas de oxigénio, que são geradas pelo metabolismo oxidativo celular.

O stress oxidativo é responsável pelo envelhecimento prematuro e está envolvido em numerosas patologias (cardiovasculares, neurológicas, degenerativas e certos tipos de neoplasias).

As mutações do ADN mitocondrial são importantes em determinados síndromes tais como síndrome de Cockayne, Ataxia-telangiectasia e Progeria. Estes síndromes, associados com o envelhecimento prematuro, sugerem que a diminuição da capacidade de reparação do ADN está associada com um envelhecimento acelerado, e que a lesão cumulativa do ADN tem um papel importante no processo de envelhecer.

**Hormonas**

O envelhecimento intrínseco da pele está fortemente influenciado por alterações hormonais (2,6). A produção das hormonas sexuais nas gónadas, hipófise e glândulas suprarrenais diminuem gradualmente com a idade. As mais conhecidas relativamente ao envelhecimento intrínseco são a diminuição de estrogénio, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e o seu éster sulfato (DHEAS) (6).



O estrogénio exerce as suas acções através de receptores na pele e dirige-se aos fibroblastos e tem demonstrado que diminui o tecido de degradação das metaloproteinases (6). Após o início da menopausa, a sua produção é mínima, o que resulta em efeitos deletérios em vários órgãos e sistemas(5,6).

O estrogénio e a progesterona contribuem para a manutenção da fibra elástica e a sua deficiência causa diversas alterações cutâneas tais como secura, atrofia, rugas, degradação do colagénio, laxidez, má cicatrização de feridas e atrofia vulvar.

Existem outras hormonas como a melatonina, insulina, cortisol, tiroxina, hormona do crescimento, cuja diminuição também conduzem à deterioração de várias funções da pele (6,7).

### Envelhecimento intrínseco ou biológico

O envelhecimento intrínseco ou biológico não se deve a factores ambientais modificáveis, é um processo contínuo, universal e irreversível e que determina uma perda progressiva da capacidade de adaptação. Com o aumento da idade, produzem-se, na pele protegida do sol, alterações clínicas, histológicas e fisiológicas, mas associa-se com o avanço da idade (Fig. 2).

As manifestações clínicas incluem uma pele mais fina, laxidez, xerose, rugas e a atrofia que levam à perda da elasticidade e a uma maior fragilidade cutânea (2, 7).

Há características histológicas que acompanham estas alterações: o estrato córneo mantém-se sem alterações, com diminuição discreta da espessura da epiderme e com uma estabilização da união dermoepidérmica (7).

Na derme, verifica-se uma diminuição considerável da espessura e da vascularização, assim como uma redução no número e na capacidade de biossíntese dos fibroblastos, levando desta forma a uma diminuição dos níveis de colagénio (tipo I e tipo III) (8).

Outros factores que contribuem para a formação de rugas são as alteração na musculatura, perda de gordura do tecido celular subcutâneo e as forças gravitacionais.

À medida que a pele envelhece torna-se laxa e o suporte dos tecidos moles está diminuído. Os efeitos da gravidade tornam-se mais evidentes por volta dos 50 anos, altura em que a elasticidade da pele diminui drasticamente.

O envelhecimento cronológico da pele também se caracteriza pelo desenvolvimento de tumores benignos, tais como queratoses seborreicas, telangiectasias e angiomas, no entanto, não está associado com alterações na pigmentação ou com a presença de rugas profundas, características da pele foto-exposta (8).

### Envelhecimento extrínseco

O envelhecimento extrínseco da pele é um processo de evolução distinto causado por factores externos ambientais (Fig.3). Produz-se como resultado da exposição diária a diversas fontes que aumentam a produção de radicais livres.

De todas as causas extrínsecas, a radiação ultravioleta é a que apresenta maior número de efeitos negativos documentados. Cerca de 80% do envelhecimento facial é secundário à exposição solar (1,7,8).

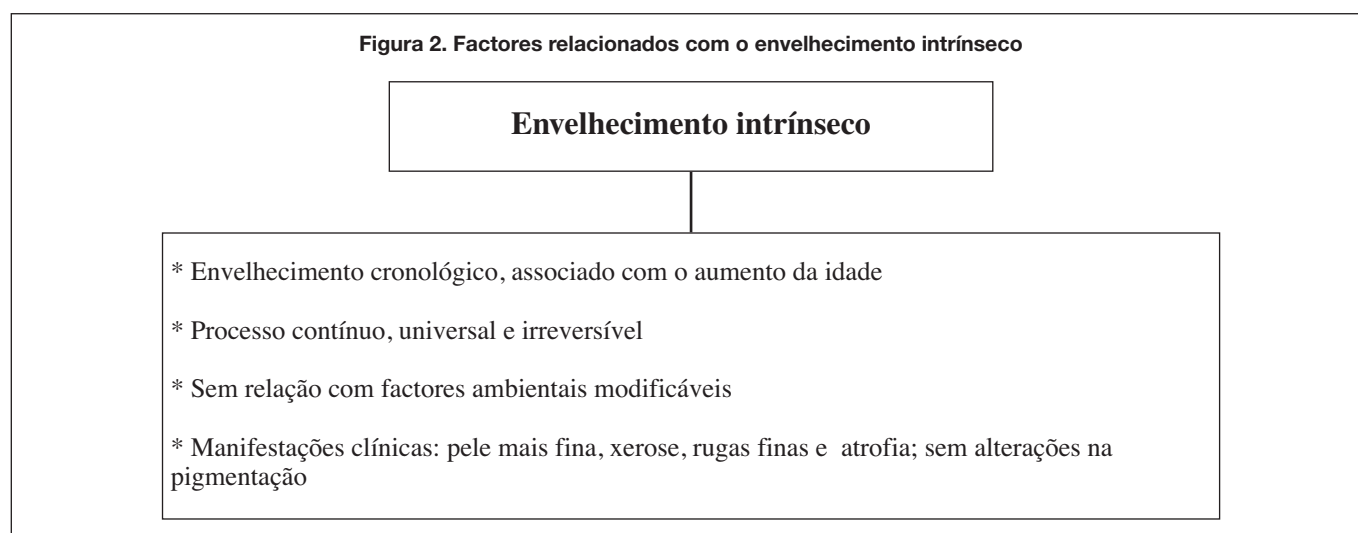
Outros factores relevantes são a consumo de tabaco e a contaminação. O consumo de tabaco aumenta a produção de radicais livres e pode diminuir a produção de colagénio e elastina. Os efeitos da contaminação na pele aumentam a produção de radicais livres assim como os efeitos da radiação UV (2,9). Assim, os factores ambientais podem lesar os telómeros e estimular a produção de espécies reactivas de oxigénio, levando à senescência celular. Anos de stress ambiental acumulado nas estruturas celulares têm como resultado um envelhecimento prematuro cutâneo.

### Foto-envelhecimento

O foto-envelhecimento é o termo utilizado para definir as alterações cutâneas causadas pela exposição crónica à radiação ultravioleta (RUV).

Na derme, a radiação ultravioleta provoca uma reacção em cadeia molecular que promove a expressão de metalo-

Figura 2. Factores relacionados com o envelhecimento intrínseco



proteínases da matriz, estimulando a produção de colagenase nos fibroblastos e queratinócitos, o que por sua vez, diminui a síntese de procologénio (3,5,9). Como resposta à agressão externa, o organismo desenvolve defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas, activando os processos de reparação e a eliminação das células lesadas com o fim de manter a estabilidade do genoma da RUV.

Devido aos efeitos cumulativos da radiação ultravioleta na pele, a reparação da lesão no ADN mitocondrial dos fibroblastos deteriora-se e conduz à diminuição de colagénio e de elastina (9) (Fig. 4). Na pele foto-envelhecida, a produção de colagénio (colagénio tipo I e III) está diminuída cerca de 40%, quando comparada com a pele não exposta (9). É provável que tais alterações nos precursores de colagénio possam levar a níveis reduzidos e/ou alteração da organização de colagénio fibrilar, e por isso contribuir para o aparecimento de rugas na pele fotoenvelhecida (1).

Existem alterações clínicas e histológicas características do foto-envelhecimento, que são secundárias à exposição solar cumulativa. Clinicamente, caracterizam-se por elastose solar, alterações na pigmentação e textura cutânea, maior rugosidade, aparecimento precoce de rugas mais profundas, queratoses, lântigos solares, e desenvolvimento gradual de telangiectasias e púrpura (4,8,9). Estas alterações surgem em áreas expostas ao sol, tais como a face, pescoço, decote, mãos e antebraços.

Glogau et al (4) desenvolveu uma “Escala de Rugas” que descreve o envelhecimento cutâneo provocado pela exposição crónica à radiação ultravioleta (Fig. 5).

A gravidade do foto-envelhecimento é directamente proporcional à exposição solar acumulada e inversamente relacionada com o grau de pigmentação da pele. (Fig.6)

As características histológicas principais que acompanham as alterações clínicas caracterizam-se por uma diminuição acentuada da espessura da epiderme (Fig.7), pelo aplanamento da união dermo-epidérmica e pela acumulação da elastina amorfa com consequente degradação da fibrina (7,10) (Fig.8). O colagénio, que compõe mais de 90% das proteínas totais da pele, desorganiza-se e verifica-se uma diminuição acentuada no colagénio tipo I y tipo III (7).

A exposição à radiação ultravioleta acelera o envelhecimento intrínseco directamente através da lesão do ADN e na formação de espécies reactivas de oxigénio (ERO) e indirectamente, interferindo com as enzimas envolvidas na reparação do ADN.

### **Fotocarcinogénese**

A radiação ultravioleta está associada com a carcinogénese e considera-se um factor de risco importante para o desenvolvimento de tumores cutâneos malignos como o Melanoma, Carcinoma Espinocelular (CEC) e o Carcinoma Basocelular (CBC). O principal carcinogénio é a luz solar. A exposição cumulativa à radiação ultravioleta conduz directamente à lesão do ADN com formação de mutações que podem promover o crescimento de tumores através dos processos inflamatórios.

A maioria dos factores de risco relacionados com o

**Figura 3. Factores relacionados com o envelhecimento extrínseco**

### **Envelhecimento extrínseco**

- \* Associado com factores externos ambientais: radiação ultravioleta, tabaco, contaminação, ingestão calórica
- \* Surge como resultado da exposição diária a uma variedade de fontes que aumentam a produção de radicais livres
- \* O principal factor exógeno de envelhecimento é a exposição crónica à radiação ultravioleta, responsável pelo foto-envelhecimento
- \* A gravidade do foto-envelhecimento é directamente proporcional à exposição solar acumulada e inversamente relacionada com o grau de pigmentação da pele
- \* O tabagismo é um factor de risco independente para o aparecimento prematuro de rugas faciais, mesmo depois de controlada a exposição solar, a idade, o sexo e a pigmentação da pele<sup>55</sup>
- \* A exposição à contaminação atmosférica está correlacionada com alterações cutâneas do envelhecimento extrínseco, nomeadamente, com alterações na pigmentação, o que indica que a contaminação de partículas pode também influenciar no envelhecimento cutâneo
- \* A restrição calórica a longo prazo diminui o stress oxidativo do ADN mitocondrial, lentificando o metabolismo e diminuindo a produção de espécies reactivas de oxigénio

Melanoma são: marcadores genéticos (mutação CDKN2A), antecedentes pessoais e familiares de nevos displásicos ou melanoma, nevo congénito, síndrome de nevos atípicos assim como o número (> 50) e o tamanho (> 5 mm) de nevos melanocíticos (11,12). Os pacientes com história prévia de queimaduras solares na infância, de exposição intermitente ao sol e pele clara têm um risco superior de desenvolver neoplasias (12). No entanto, é importante referir que o melanoma pode surgir em qualquer idade e em pessoas sem antecedentes de exposição solar importante. Como em todas as neoplasias, o prognóstico depende do momento do diagnóstico.

O Carcinoma Basocelular (CBC) é a neoplasia cutânea mais comum e representa aproximadamente 75-80% de todos os Tumores Cutâneos Malignos Não-Melanoma (TCNM) (13). O Carcinoma Espinocelular (CEC) representa cerca de 15% dos TCNM. A exposição ultravioleta, raça, idade, sexo e diminuição da capacidade de reparação do ADN são os principais factores de risco para o desenvolvimento do CBC e do CEC. O supressor

da proteína p53 encontra-se mutado na maioria destes tumores. A maioria destes tumores surgem com maior frequência em áreas expostas ao sol, como cabeça e pescoço (90%)(13).

No artigo publicado por Zhang et al (14), verifica-se que os genes p53 y PTCH estão implicados no desenvolvimento de Carcinomas Basocelulares, o que sugere que a exposição solar é um factor de risco importante no aparecimento precoce deste tumor.

A radiação ultravioleta está associada com a carcinogénese e considera-se um factor de risco importante para o desenvolvimento de tumores na pele. Um aumento do número de idosos, a exposição à luz solar, actividades ao ar livre e pessoas com fototipos baixos têm uma incidência aumentada de tumores cutâneos.

### Tabaco

O consumo de tabaco pode causar ou exacerbar uma série de patologias e diminuir a esperança de vida. O tabagismo está fortemente associado com diversas patologias dermatológicas, como o envelhecimento prematuro da pele, cicatrização deficiente de feridas, carcinoma espinocelular, psoríase, lúpus, carcinomas orais, entre outros (8,14).

O tabagismo é considerado um factor de risco independente para o aparecimento prematuro de rugas faciais, mesmo depois de controlada a exposição solar, a idade, o sexo e a pigmentação da pele.

Fumar conduz à alteração da função celular inflamatória e origina um aumento de metaloproteinases que degradam a matriz extracelular na pele humana. Isto deve-se a uma cascata de efeitos negativos na função normal das células inflamatórias, mediante a diminuição da fagocitose e mecanismos bactericidas, com aumento da libertação de enzimas proteolíticas. Fumar também induz defeitos nos mecanismos de reparação e conduz à progressão da degradação extracelular de elastina e da síntese de colagénio (tipo I y III) (5,9).

O tabagismo está fortemente associado com a elastose cutânea em ambos os sexos, e com telangiectasias em homens (9). Os efeitos deletérios do tabaco na pele são irreversíveis.

### Outros factores exógenos

Embora a exposição à radiação ultravioleta e ao fumo do tabaco são os principais factores de risco do envelhecimento extrínseco, temos que considerar outros factores exógenos como a contaminação e ingestão de calorías que também são responsáveis (numa escala menor), em acelerar o processo de envelhecimento prematuro da pele (15).

Relativamente à contaminação, existem estudos que demonstram os efeitos negativos em órgãos internos como o coração, pulmões e pele (15). Coloca-se a hipótese de que as partículas do meio ambiente lesam a pele através do aumento da produção de radicais livres que conduzem a um stress oxidativo e à formação de espécies reactivas de oxigénio.

Figura 5. Clasificación de Glogau

#### Foto-Envelhecimento: classificação de Glogau

##### \* Tipo I - sem rugas (Medio)

- Foto-envelhecimento ligeiro
- Alterações pigmentares médias
- Sem queratoses
- Rugas mínimas
- Idade do paciente entre 20 e 30 anos
- Sem maquilhagem ou mínima

##### Tipo II - rugas com movimento (Moderado)

- Foto-envelhecimento ligeiro a moderado
- Lêntigos seniles visíveis precocemente
- Queratoses palpáveis, não visíveis
- Início de linhas paralelas que surgem com o sorriso
- Idade do paciente entre 30 e 40 anos
- Uso de maquilhagem ligeira

##### Tipo III - rugas em repouso (Avançado)

- Foto-envelhecimento avançado
- Óbvia discromia
- Telangiectasias
- Queratoses visíveis
- Rugas visíveis mesmo sem movimento
- Idade do paciente: mais de 50 anos
- Uso de base compacta

##### Tipo IV - rugas (Severo)

- Foto-envelhecimento severo
- Lesões cutâneas malignas
- Rugas em toda a face
- Ausência de áreas com pele normal
- Idade do paciente entre 60 e 70 anos
- Não se consegue utilizar maquilhagem

Num ensaio clínico, Vierkotter et al (15) demonstram que a exposição à contaminação atmosférica se correlacionou significativamente com aspectos cutâneos do envelhecimento extrínseco, nomeadamente, com alterações na pigmentação, o que indica que a contaminação de partículas pode também influenciar no envelhecimento cutâneo.

Outro factor exógeno implicado no envelhecimento é o consumo diário de calorias. Investigações realizadas durante os últimos anos, mostram claramente que a diminuição da ingestão calórica a longo prazo, diminui os níveis de lesão oxidativo celular.

Estas investigações mostraram que a restrição calórica diminui o stress oxidativo do ADN mitocondrial, lentificando o metabolismo e consequentemente diminuindo a produção de ERO. À medida que envelhecemos, há uma diminuição da máxima capacidade funcional celular e a restrição calórica é responsável por desacelerar esse processo.

A obesidade, por outro lado, associada a um consumo calórico elevado conduz à produção aumentada de ERO, que aceleram o processo de envelhecimento e induzem o envelhecimento prematuro.

## Conclusão

Nas últimas décadas, a preocupação pelo envelhecimento tem aumentado de maneira significativa. Tentar entender os mecanismos porque se envelhece e que factores estão direta ou indiretamente implicados, levaram à realização de diversos estudos sobre o processo de envelhecimento.

Foram formuladas algumas teorias que tentam explicar este processo progressivo, tais como o encurtamento dos telómeros, o stress oxidativo, as mutações no ADN mitocondrial e o papel de várias hormonas.

O envelhecimento afecta todos os órgãos e tecidos. À medida que envelhecemos, a pele sofre alterações características tanto de factores intrínsecos como extrínsecos. Embora o envelhecimento intrínseco seja um processo biológico determinado geneticamente e inevitável que se produz lentamente em todo o organismo, o envelhecimento extrínseco pode ser prevenido.

Evitar a exposição ao sol, eliminando o consumo de tabaco e seguir uma correta nutrição com baixa ingestão calórica, ajuda a prevenir o envelhecimento prematuro da pele.

O conhecimento de todos os mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento ajuda a prevenir e a tratar os aspectos característicos do envelhecimento prematuro, o que leva a uma melhor qualidade de vida, aumento da autoestima e da felicidade.

## Endereço

---

Dra. Rubina Alves  
Estrada Monumental, 364 3F, 9000-100 Funchal, Portugal  
E-mail: rubinaalves@gmail.com