

Bruna Rodrigues de Magalhães

**Processos degenerativos do tecido cutâneo: fisiopatologia,
prevenção e tratamento**



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2016.

Bruna Rodrigues de Magalhães

**Processos degenerativos do tecido cutâneo: fisiologia, prevenção e
tratamento**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2016.

Bruna Rodrigues de Magalhães

Processos degenerativos do tecido cutâneo: fisiologia, prevenção e tratamento

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção de grau de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Os processos degenerativos do tecido cutâneo estão amplamente associados ao seu envelhecimento natural, onde se verifica perda de tecido fibroso, renovação celular mais lenta e redução da rede vascular e glandular da pele. Alguns fatores externos ao organismo podem contudo acelerar estes processos, como por exemplo a exposição solar, consumo excessivo de álcool e tabaco, poluição ambiental e aumento de peso.

De entre estes processos destacam-se o processo descamativo, um fenómeno natural do mecanismo de diferenciação dos queratinócitos. É um processo complexo que envolve essencialmente a degradação da coesão entre células da pele.

A lipodistrofia ginóide é outro destes processos, comumente denominado de celulite, e que se caracteriza como uma distrofia celular complexa, com alterações do metabolismo hídrico que conferem uma aparência de "casca de laranja" à pele.

A flacidez é um processo resultante da atrofia tecidual, onde se verifica a perda progressiva de massa muscular que é substituída por tecido adiposo. Está diretamente relacionada com a redução da produção de fibras de colagénio e fibras elásticas no tecido subcutâneo.

Por fim, insuficiência venosa é um termo utilizado para caracterizar um processo que afeta o sistema venoso dos membros inferiores, que se desenvolve por aumento da pressão venosa em combinação com um retorno venoso ineficiente.

Embora ainda não exista compreensão total destes mecanismos, já é possível encontrar uma série de tratamentos que visam minimizar ou mesmo tratá-los, de modo a que não se agravem e representem um risco sério para a saúde.

Palavras-chave: Degeneração cutânea, Lipodistrofia gonóide, Descamação, Flacidez e Insuficiência venosa.

Abstract

The degenerative processes of the skin are widely associated with its natural aging, where occurs loss of fibrous tissue, slower cell turnover and reduce vascular network and glandular skin. Some factors outside the body can accelerate these processes, such as sun exposure, excessive alcohol and tobacco, environmental pollution and weight gain.

These processes include the desquamation process, a natural phenomenon described as a stage of keratinocyte differentiation mechanism. It is a complex process that essentially involves the degradation of the cohesion of skin cells.

The gynoid lipodystrophy is another process, characterized as a complex cellular dystrophy, with changes of water metabolism that leads to the appearance of "orange peel" skin.

The sagging is a process resulting from tissue atrophy, where there is the progressive loss of muscle mass that is replaced by adipose tissue. It is directly related to the reduced production of collagen and elastic fibers in the subcutaneous tissue.

Finally, venous insufficiency is a term used to describe a process that affects the venous system of the lower limbs, which involves an increased venous pressure in combination with an inefficient venous return.

Although there is still no full understanding of these mechanisms, it is possible to find treatments to minimizing or even treat them so it doesn't become worst or a serious health risk.

Keywords: skin degeneration, gynoid lipodystrophy, desquamation, Sagging and venous insufficiency.

Dedicatórias:

Primeiramente, à minha mãe que sempre foi um incentivo e um apoio para que chegasse à realização deste trabalho. Que sonhou junto comigo e acreditou, por vezes, mais do que eu na concretização desta etapa da minha vida. É para ela e por ela que hoje me torno mestre em Ciências Farmacêuticas. Ao meu pai que, embora ausente fisicamente, estaria certamente orgulhoso do caminho que percorri e da pessoa que me tornei. Que ele saiba, onde quer que esteja, que a força que ele me deu foi essencial para tudo que hoje conquisto. Gostaria também de dedicá-lo aos meus irmãos, Mariana e Henrique, que sempre torceram por mim e que mesmo ao longe se fizeram irmãos diariamente. Ao meu amado António Pinto que me deu força, que esteve sempre presente e entendeu os momentos mais difíceis que enfrentei. Aos meus padrinhos, Manuela e Arnaldo, que me receberam e acolheram como filha e sem os quais não poderia ter concretizado este sonho. Às amigas brasileiras, Ana Paula Scapinello e Fernanda Machado, que se mantiveram amigas mesmo com a distância e ausência constante. Às queridas colegas da UFP, com quem aprendi e cresci nestes últimos cinco anos de convivências diárias.

Agradecimentos:

Primeiramente gostaria de agradecer à Professora Doutora Rita Oliveira que me auxiliou incansavelmente na construção deste trabalho de conclusão curso. Agradeço não só pela sua orientação científica, mas também pela disponibilidade e, principalmente, pela confiança depositada em mim. Sem ela este trabalho não teria sido concluído com tamanha competência.

À Universidade Fernando Pessoa, um muito obrigada por ter me acolhido e por ter sido a minha segunda casa nos últimos cinco anos. E por me proporcionar a oportunidade de fazer parte de uma instituição que busca sempre apoiar e incentivar os seus alunos.

À família, aos amigos e ao meu namorado, António Pinto, por sempre me apoiarem, por estarem ao meu lado e por acreditar na realização deste sonho, tanto ou mais do que eu. Tenham a certeza que o vosso incentivo foi peça fundamental para o desenvolvimento e, principalmente, conclusão deste trabalho.

E, por fim, ao Hospital-Escola da Universidade Fernando Pessoa que, apesar de entidade patronal, compreendeu sempre e apoiou as minhas necessidades enquanto aluna, o que foi essencial para a finalização desta etapa.

Índice

I. Introdução:	1
1. Anatomia da pele	1
<i>i. Epiderme:</i>	2
<i>ii. Derme</i>	2
<i>iii. Hipoderme</i>	3
2. Bioquímica da pele	3
<i>i. Queratina</i>	3
<i>ii. Melanina</i>	3
<i>iii. Colagénio</i>	4
<i>iv. Glicosaminoglicanos (GAGs)</i>	4
<i>v. Vitamina D</i>	5
3. Processos degenerativos.....	5
<i>i. Fatores Intrínsecos</i>	6
<i>ii. Fatores Extrínsecos</i>	6
II. Processo descamativo	8
1. <i>Fisiopatologia</i>	9
2. <i>Tratamento</i>	12
<i>i. Ingredientes ativos utilizados</i>	13
<i>ii. Tratamentos não farmacológicos</i>	14

III. Lipodistrofia ginóide	16
1. <i>Fisiopatologia</i>	16
2. <i>Tratamento</i>	20
i. Ingredientes ativos utilizados	20
ii. Tratamentos não farmacológicos	22
IV. Atrofia e flacidez cutânea.....	25
1. <i>Fisiopatologia</i>	25
2. <i>Tratamento</i>	28
i. Ingredientes ativos utilizados	28
ii. Tratamentos não farmacológicos	30
V. Insuficiência venosa cutânea e periférica	32
1. <i>Fisiopatologia</i>	32
2. <i>Tratamento</i>	36
i. Ingredientes ativos utilizados	36
ii. Tratamentos não farmacológicos	38
VI. Conclusão	40
VII. Referências bibliográficas.....	41

Índice de figuras

Figura 1 - Estrutura geral da pele.	1
Figura 2 - Estrutura da epiderme.	2
Figura 3 - Ligação de GAGs a proteínas.	4
Figura 4 - Diferenciação normal de queratinócitos	9
Figura 5 - Fisiopatologia do processo descamativo.	10
Figura 6 - Influência dos lípidos no processo descamativo.....	12
Figura 7 - Fisiopatologia da celulite	17
Figura 8 - Diferenças estruturais na pele de homens e mulheres	18
Figura 9 - Expansão do tecido adiposo quando exposto à pressão.....	18
Figura 10 - Classificação da celulite: Grau 2 normal (i.a) e com contração (i.b), Grau 3 normal (ii.a) e com contração (ii.b) e Grau 4 normal (iii.a) e com contração (iii.b).....	19
Figura 11 - Benefícios do uso conjugado de Anti-celulíticos vegetais com Ácido linoléico: (a): redução da circunferência da coxa de mulheres no fim do tratamento (b): porcentagem de mulheres em que se evidenciou uma melhora no grau de celulite.....	22
Figura 12 - Fisiopatologia da flacidez	25
Figura 13 - Estruturas de sustentação da pele.....	26
Figura 14 - Imagem da malha de fibras elásticas em pele não exposta (a) e pele exposta (b) à radiação	27
Figura 15 - Mecanismo de ação das radiações na flacidez cutânea.....	28
Figura 16 - Aumento da produção de pro-colagénio após tratamento com fórmula contendo ácido fólico e creatina	30

Figura 17 - Efeito da Radiofrequência na flacidez cutânea.....	31
Figura 18 - Fisiopatologia da insuficiência venosa	33
Figura 19 - Complicações associadas à insuficiência venosa.....	35
Figura 20 - Úlcera antes (A) e após 1 (B), 4 (C) e 8 semanas (D) de tratamento.	36
Figura 21 - Melhoras demonstradas em pacientes com Insuficiência venosa em tratamento com Pycogenol em relação a um Placebo.	37
Figura 22 - Indivíduo com insuficiência venosa antes (A) e depois (B) do tratamento com espuma esclerosante.....	38

Índice de tabelas

Tabela 1 - Tipos de colagénio encontrados na pele.....	4
Tabela 2 - Funções da Vitamina D no organismo	5
Tabela 3 - Proteases envolvidas no processo descamativo.....	11
Tabela 4 - Classificação CEAP	34

I. Introdução:

A pele é o maior órgão do corpo humano e é caracterizada por ser um órgão dinâmico, uma vez que suas células estão em constante renovação (as células das camadas mais internas vão maturando e passam para as camadas externas onde são eliminadas). Apresenta inúmeras funções para o nosso organismo, sendo a mais importante delas ser uma barreira de proteção contra microrganismos patogênicos, danos mecânicos, substâncias tóxicas e contra a perda excessiva de água, eletrólitos e outras substâncias. Além disso é uma barreira protetora fisiológica contra as radiações UV, às quais estamos expostos diariamente. (Oliveira e Santos, 2011; Gawkrödger, 2002)

As outras funções associadas à pele são: recepção de estímulos nervosos relacionados com a dor e temperatura, regulação térmica do organismo, regulação hemodinâmica e, apresenta ainda, um papel imunológico importante. (Oliveira e Santos, 2011; Gawkrödger, 2002)

1. Anatomia da pele

Estruturalmente, a pele é constituída por duas camadas distintas: a epiderme e a derme, sendo esta última seguida pela hipoderme. A epiderme é a camada mais externa e é considerada a barreira física e química entre o interior do organismo e ambiente externo; a derme é a camada mais profunda e fornece suporte estrutural à epiderme; abaixo da derme, encontramos a hipoderme, um importante local de armazenamento de tecido adiposo (figura 1) (Prista *et al*, 2011; Gawkrödger, 2002).

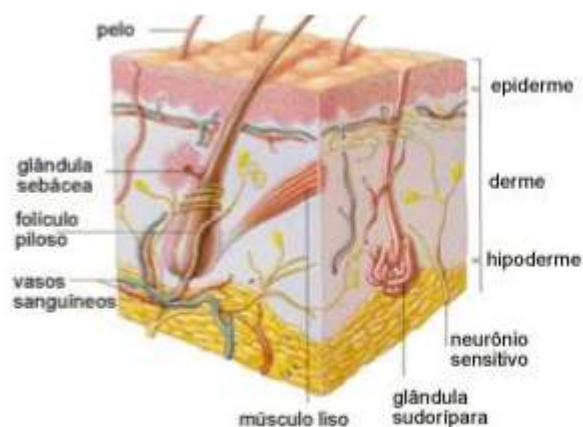


Figura 1 - Estrutura geral da pele (adaptado de <http://www.saopaulo.com.br/dermatologia-pele-anexos-cutaneos/>).

i.Epiderme: é constituída por tecido epitelial pavimentoso estratificado, avascularizado e que, tem como principais células os queratinócitos responsáveis pela produção de queratina. Estes encontram-se ligados entre si por pontes proteicas - os desmossomas. Nesta camada cutânea existem outras células, como os melanócitos produtores de melanina, as células de Merckel que apresentam função sensorial e as células de Langerhans com funções imunitárias (Oliveira e Santos, 2011; Gawkrödger, 2002).

A epiderme é ainda subdividida em 4 outras camadas: o estrato basal - constituído por queratinoblastos e rica em cisteína (aminoácido precursor da queratina), o estrato espinhoso - é a camada mais espessa da epiderme, composta por várias camadas de células poliédricas-, o estrato granuloso - composto por células losangulares com numerosas granulações e o estrato córneo - formado por células desidratadas, anucleadas e cheias de queratina, os corneócitos. Nas zonas de pele mais espessa podemos ainda encontrar uma outra camada, o estrato lúcido (figura 2) (Oliveira e Santos, 2011).

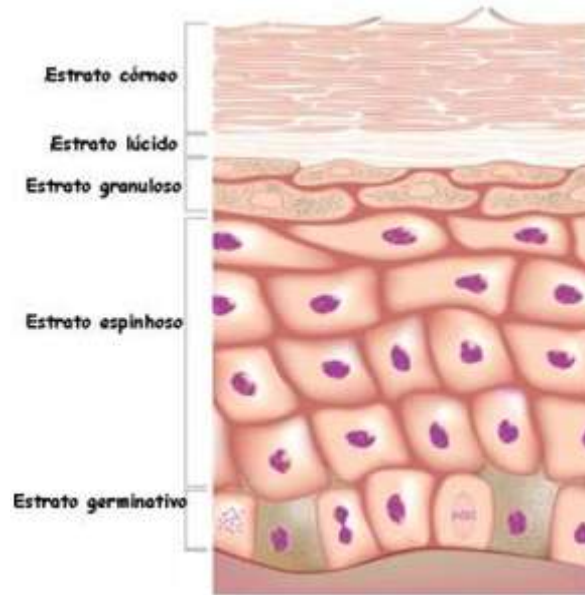


Figura 2 - Estrutura da epiderme (adaptado de <https://www.emaze.com/@ALCOOWLI/Integumentary-system>).

ii.Derme: é a camada mais profunda, constituída por tecido conjuntivo denso que serve como suporte à epiderme por possuir uma rede de vascularização que supre as suas necessidades. A derme é também composta por uma substância viscosa, rica em

mucopolissacarídeos denominada matriz extracelular que tem como função manter as células unidas e promover a difusão de nutrientes e oxigénio (Agostini e Silva, 2015).

Encontram-se na derme duas zonas distintas: a derme papilar que se situa logo abaixo da epiderme e é uma camada vascularizada que possui terminações nervosas livres. Abaixo desta, encontra-se a derme reticular constituída por uma rede de fibras de colagénio (Oliveira e Santos, 2011; Gawkrödger, 2002).

As principais células desta camada são os fibroblastos que produzem colagénio, elastina e substância amorfa (substância onde se encontram dispostas as células e fibras da derme). Existem ainda na derme mastócitos e macrófagos - que exercem funções imunitárias - e os anexos cutâneos, especificamente glândulas sudoríparas e sebáceas, folículo piloso e as unhas (Oliveira e Santos, 2011; Prista *et al.*, 2011).

iii. Hipoderme: encontra-se logo abaixo da derme e é constituída por tecido conjuntivo laxo e tecido adiposo. Encontra-se na hipoderme uma camada superficial fibro-adiposa e uma camada mais profunda fibrosa (Prista *et al.*, 2011; Gawkrödger, 2002).

2. Bioquímica da pele

A pele é responsável pela produção de diversas moléculas que são essenciais para o nosso organismo, entre as quais se destacam a queratina, a melanina, glicosaminoglicanos (GAGs), colagénio e vitamina D (Gawkrödger, 2002).

i. Queratina: é produzida pelos queratinócitos e é o principal constituinte do estrato córneo, das unhas e do cabelo. Encontramos, nas diferentes camadas da pele, diferentes tipos de queratina dependendo do estado de diferenciação desta molécula (Gawkrödger, 2002).

ii. Melanina: é produzida pelos melanócitos, a partir da tirosina. Distinguem-se duas formas desta molécula: eumelanina e feomelanina, sendo a primeira responsável por uma pigmentação acastanhada e a segunda por uma coloração amarela ou vermelha, menos comum (Gawkrödger, 2002).

iii. Colagénio: é sintetizado pelos fibroblastos e corresponde à maior proteína estrutural da derme. Seus constituintes são os aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina. Existem diversos tipos de colagénio, mas pelo menos 5 encontram-se na pele: Tipo I, Tipo III, Tipo IV, Tipo VII e Tipo VIII (Gawkrödger, 2002).

Tabela 1 - Tipos de colagénio encontrados na pele (adaptado de <http://pt.slideshare.net/achijoshi29/collagen-and-collagen-disorders>).

Tipo	Estrutura	Função
I	Fibrilar	Proporciona resistência ao tecido conjuntivo
III	Fibrilar	Proporciona resistência ao tecido conjuntivo
IV	Malha tridimensional	Forma uma malha na lâmina densa que proporciona suporte e filtração
VII	Malha tridimensional	Permite fixar a lâmina densa à lâmina reticular subjacente
VIII	Malha tridimensional	Proporciona resistência à compressão

iv. Glicosaminoglicanos (GAGs): correspondem à substância base da matriz extracelular, e são responsáveis por fornecer viscosidade e hidratação à pele. Estas moléculas são cadeias de polissacarídeos, compostos por unidades repetidas de dissacarídeos que se ligam covalentemente a proteínas, originando moléculas altamente hidrófilas (figura 3). O principal GAG na composição da derme é o sulfato de condroitina, sendo ainda encontrados sulfato de dermatano e ácido hialurónico (Gawkrödger, 2002(Agostini e Silva, 2015)).

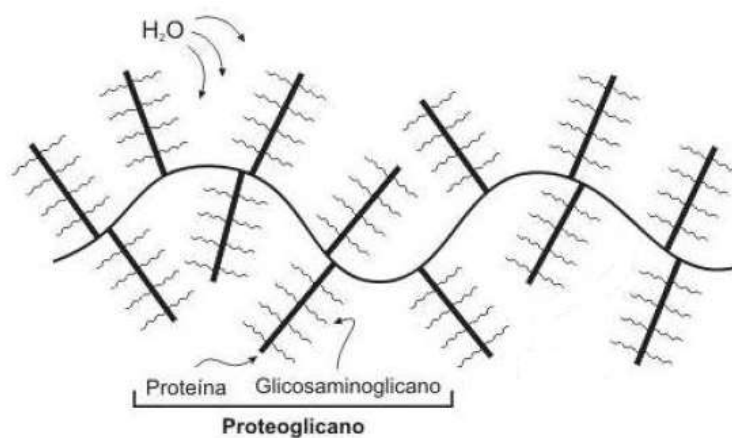


Figura 3 - Ligação de GAGs a proteínas (adaptado de (Agostini e Silva, 2015)).

v. *Vitamina D*: é produzida na derme, a partir de precursores ativados pelas radiações UV. Tem um papel fundamental na absorção de cálcio e nos processos de calcificação do organismo. Na pele, esta vitamina desempenha um importante papel na inibição da proliferação e estimulação da diferenciação dos queratinócitos. A Vitamina D possui ainda uma série de funções em diferentes órgãos do nosso organismo, os quais serão listados a seguir (Gawkrodger, 2002; Peters e Martini, 2014).

Tabela 2 - Funções da Vitamina D no organismo (adaptado de (Peters e Martini, 2014)).

Sistema Fisiológico	Função
Celular	Regulação do ciclo celular Inibição da proliferação celular
Homeostase do cálcio	Absorção intestinal do cálcio Remodelação óssea
Sistema Imune	Estimula a síntese de péptidos antimicrobianos Estimula a função de células T e dendríticas
Células β -pancreáticas	Estimula a secreção de insulina
Cardiovascular	Regula o sistema renina-angiotensina, coagulação, fibrinólise, função do músculo cardíaco
Muscular	Promove desenvolvimento normal do músculo esquelético, melhora a força muscular

3.Processos degenerativos

Ao longo dos anos, é normal que a pele sofra processos degenerativos que estão claramente associados ao seu envelhecimento natural. Fisiologicamente, identificamos perda de tecido fibroso, a renovação celular torna-se mais lenta, há uma redução da rede vascular e glandular da pele e fica-se muito mais suscetível à desidratação, uma vez que a barreira contra a perda de água que é a pele não se encontra 100% funcional. Estes processos estão associados, normalmente, à genética, às hormonas e ao stress oxidativo, ou seja, processos intrínsecos e que diferem entre os indivíduos. Existem, porém,

fatores que podem acelerar estes processos, dentre os quais destacam-se: a exposição solar, consumo excessivo de álcool e tabaco, poluição ambiental, aumento do peso corporal, entre outros, que são os denominados fatores extrínsecos (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2014).

i.Fatores Intrínsecos: São aqueles que estão diretamente associados com os processos fisiológicos do nosso organismo, mas que podem ser afetados por fatores extrínsecos, acelerando processos degenerativos normais. Estes tipos de processos originam, durante os anos, as linhas de expressão, diminuição da espessura e da hidratação da pele (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2014).

Destacam-se nos fatores intrínsecos: a genética, uma vez que as células tendem a perder a capacidade de replicação com o passar do tempo, não somente pelo progredir da idade, mas devido também ao contacto diário com radiações UV e toxinas. Também as hormonas, por saber-se que a sua secreção diminui com a idade e estar comprovado que esta diminuição afeta o tecido cutâneo; stress oxidativo que, além de alterar a renovação celular, é responsável por causar danos ao DNA originando determinadas doenças inflamatórias na pele (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2014).

ii.Fatores Extrínsecos: são aqueles a que estamos expostos, como as radiações UV, tabaco, álcool e outros fatores ambientais. Estes fatores também diferem de indivíduo para indivíduo, pelo tipo e tempo de exposição de cada um podendo acelerar certos processos degenerativos fisiológicos da pele (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2014).

Entre os fatores extrínsecos encontram-se a radiação solar que é um dos mais importantes e é responsável por originar desde queimaduras até cancros e alterações de pigmentação cutânea; o tabaco que é um acelerador do envelhecimento da pele e provoca a perda de elasticidade da pele, promove a alteração do fluxo sanguíneo do tecido cutâneo o que dificulta a sua oxigenação; o álcool que atua estimulando a produção de radicais livres (responsáveis pelo stress oxidativo) e a alimentação, uma vez que uma alimentação equilibrada serve para repor e fornecer certos nutrientes essenciais ao organismo e, sem eles, o envelhecimento da pele torna-se acelerado (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2014).

Para elaborar este trabalho, recorreu-se à pesquisa e análise de artigos científicos publicados no Pubmed, B-on, Google Académico e Science Direct. As palavras-chave utilizadas durante a pesquisa foram: “skin aging”, “gynoid lipodystrophy”, “skin sagging”, “xerosis”, “cellulitis”, “venous insufficiency”, “cutaneous flaccidity”, "skin desquamation". A pesquisa realizou-se no espaço temporal compreendido entre 2000 e 2016.

II. Processo descamativo

O processo descamativo da epiderme, especificamente do estrato córneo, é um fenómeno que ocorre normalmente em todos os mamíferos e, por isso, muitas vezes este é desmerecido. A descamação só chama atenção e torna-se preocupante quando passa a ser excessiva e, portanto, perceptível (Milstone, 2004).

As alterações do processo natural de descamação podem ser classificadas de moderadas a muito acentuadas, indo de uma descamação pouco visível com sensação de aspereza e secura da pele, até um quadro mais severo onde se verifica a acumulação de escamas espessas e quebradiças à sua superfície. Para além disso, a descamação excessiva pode representar um grave problema na qualidade de vida por originar prurido, desconforto e constrangimento pelo aspeto da pele (Egelrud, 2000; Moncrieff *et al.*, 2013).

Os estudos referentes a este processo ainda são poucos, mas já são referidos alguns fatores que contribuem para o desenvolvimento da descamação. Entre estes fatores, destacam-se (Milstone, 2004):

- Tamanho das escamas: alguns autores verificaram que o diâmetro das escamas produzidas durante o processo é inversamente proporcional à velocidade de descamação.
- Sexo: alguns estudos demonstram que nas mulheres o processo descamativo origina "escamas" com tamanho maior do que nos homens, indicando um processo mais lento no sexo feminino.
- Coesão do estrato córneo: dito um fator determinante e o mais importante deste processo e também se verifica que no sexo feminino existe uma coesão maior.

São também descritos alguns fatores para os quais não há explicação científica reportada, como por exemplo o fato de afro-americanos apresentarem taxas de descamação maiores do que caucasianos ou orientais (Milstone, 2004).

1. Fisiopatologia

O processo descamativo é descrito como um processo ativo que caracteriza a fase final do mecanismo de diferenciação dos queratinócitos e ocorre de forma espontânea sem requerer fricção ou secura extrema da pele. É um fenómeno que demora entre duas a quatro semanas para completar o seu ciclo e, ainda hoje, é considerado um processo complexo (figura 4) (Milstone, 2004; Egelrud, 2000).

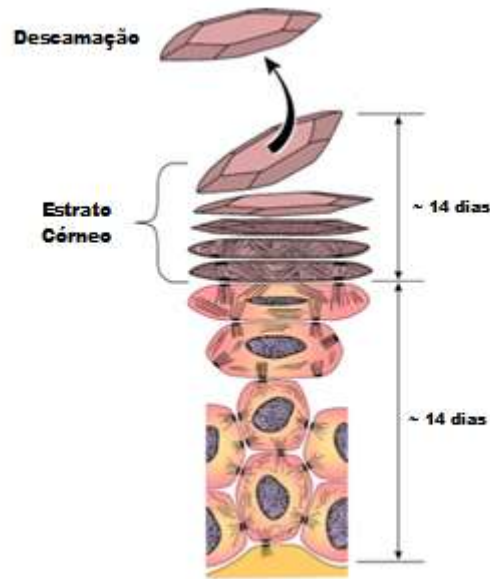


Figura 4 - Diferenciação normal de queratinócitos.
(adaptado de (Milstone, L. M. (2004))

Neste processo, ocorrem diversas reações enzimáticas (principalmente vias proteolíticas) que garantem que a perda de corneócitos nas camadas mais superficiais da pele ocorra de forma ordenada e imperceptível. Estes corneócitos são repostos através da constante diferenciação dos queratinócitos nas camadas mais profundas da pele (Rawlings e Voegeli, 2012).

Um fenómeno fundamental no processo descamativo cutâneo é a degradação da coesão entre os corneócitos que está fundamentalmente relacionada com os desmossomas. Estudos na estrutura da pele demonstraram que à medida que os corneócitos se diferenciam e aproximam-se do estrato córneo, há uma redução no tamanho e na distribuição de desmossomas, o que representa também uma menor força de adesão entre as células permitindo, desta forma, a descamação cutânea (figura5). (Milstone, 2004; Egelrud, 2000; Rawlings e Voegeli, 2012).

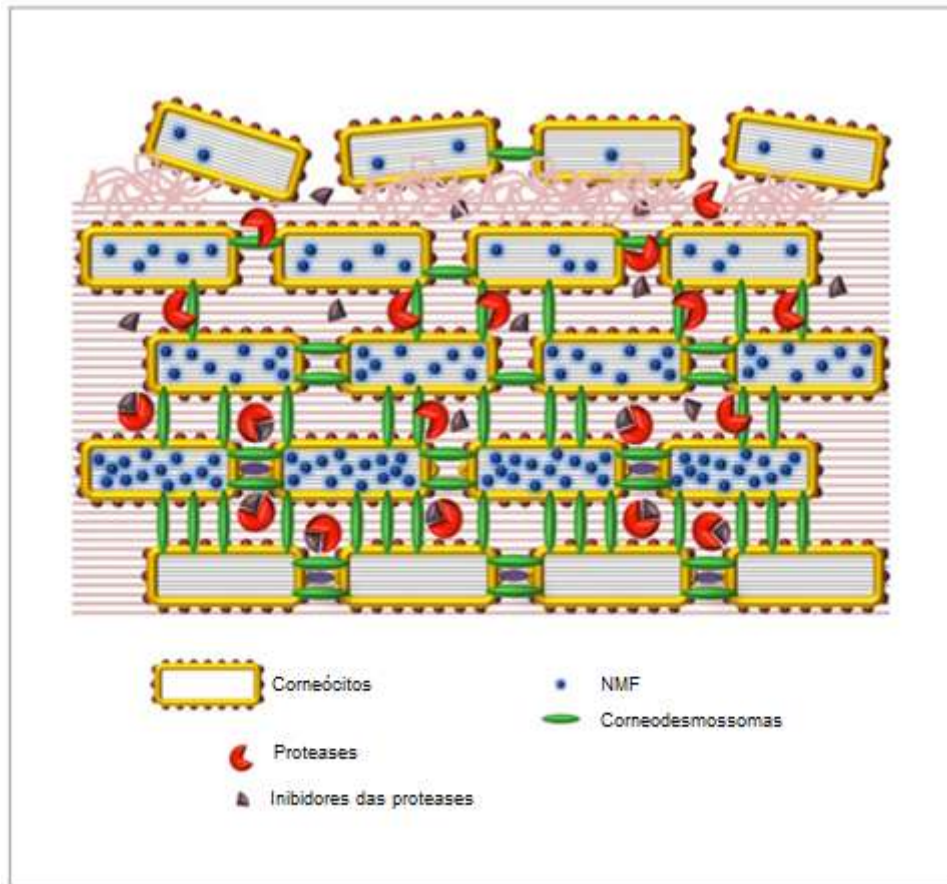


Figura 5 - Fisiopatologia do processo descamativo (adaptado de (Rawlings, 2014)).

A degradação acelerada destas estruturas de adesão levam a um comprometimento da função protetora que a pele exerce, enquanto uma degradação lenta de desmosomas leva a um quadro de hiperqueratose (Ishida-Yamamoto e Kishibe, 2010).

Estudos na bioquímica da pele identificaram algumas proteases envolvidas neste processo. Estas enzimas atuam por degradação de proteínas desmosomais (desmogleína, desmocolina e corneodesmosina) levando a uma consequente redução do tamanho dos desmosomas que, como referido anteriormente, leva à descamação da pele (Egelrud e Lundstrom, 1991; Suzuki *et al.*, 1993; Sato *et al.*, 1998; Brattsand e Egelrud, 1999).

Tabela 3 - Proteases envolvidas no processo descamativo (adaptado de (Milstone, 2004)).

Hidrolase esfingóide	Ceramidase
Sulfatases	Sulfatase esteróide
Glicosidase	Heparanase 1
Proteases de serina	Stratum Corneum Chymotryptic-like Enzyme (SCCE/KLK7) Stratum Corneum Tryptic-like Enzyme (SCTE/KLK5)
Proteases de cisteína	Stratum Corneum Thiol Protease (SCTP/L2) Stratum Corneum Cathepsin L-like Enzyme (SCCL)
Protease aspártica	Stratum Corneum Cathepsin D-like Enzyme (SCCDE) Stratum Corneum Cathepsin E-like Enzyme (SCCEE)

Uma vez que foram apresentadas as diversas proteases envolvidas neste processo, é também importante referir os inibidores enzimáticos que são também fundamentais na regulação do processo descamativo. Estes inibidores são aniões metálicos, lípidos e péptidos (Rawlings e Voegeli, 2012).

Os estudos acerca da fisiopatologia do processo descamativo ainda não são completos e conclusivos, mas sabe-se que também há um importante papel dos lípidos no equilíbrio da descamação. Alterações intrínsecas ou extrínsecas na composição dos lípidos intercelulares das camadas da pele, levam a uma alteração da eliminação de água que gera por sua vez a uma descamação excessiva (Milstone, 2004).

O estrato córneo, quando saudável, representa uma barreira permeável eficaz que evita uma perda excessiva de água, através dos seus corneócitos compactos e bem hidratados, que estão inseridos numa matriz de lípidos intercelulares. A hidratação destas células deve-se ao fato de conterem um conjunto de substâncias higroscópicas que atraem e mantem água no seu interior, denominado Fator Natural de Hidratação (NMF) (Moncrieff *et al.*, 2013).

Tanto os lípidos intercelulares, como o compartimento intracelular dos corneócitos são fundamentais tanto para a retenção de água na pele, bem como na manutenção de um baixo pH no estrato córneo (figura 6). Este controlo do pH é responsável por manter um equilíbrio entre a formação e degradação da epiderme (Moncrieff *et al.*, 2013).

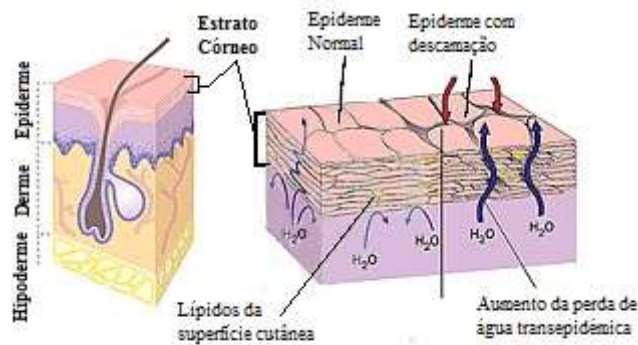


Figura 6 - Influência dos lípidos no processo descamativo (adaptado de <http://www.stockphotos.ro/dry-skin-image59017770.html>).

É fundamental que mais estudos se realizem nesta área, a fim de que se possa controlar e equilibrar o processo descamativo em diversas doenças da pele como a ichtiose e queratodermia (Ishida-Yamamoto e Kishibe, 2010).

A prevenção deste processo passa pela regulação da descamação cutânea. Esta regulação é descrita tendo por base a degradação de desmossomas como principal fator responsável pelo processo descamativo (Egelrud, 2000).

Desta forma, podemos referir como determinantes na prevenção: a ativação de precursores enzimáticos, inibidores de proteases presentes no estrato córneo, manutenção dos lípidos presentes no cimento intercelular, adequado conteúdo hídrico e pH do estrato córneo (Egelrud, 2000).

2.Tratamento

Autores descrevem que o tratamento ideal baseia-se na aplicação tópica de produtos que contenham compostos que permitam reestabelecer a normal diferenciação dos queratinócitos. Deve-se ainda optar por aqueles produtos compostos por ingredientes ativos de rápida penetração na epiderme e que possuam capacidade de

estimular a produção de lípidos do cimento intercelular (Barco e Gimenez-Arnau, 2008).

Os produtos existentes no mercado para o tratamento deste processo degenerativo são emolientes ou hidratantes comercializados sob a forma de cremes e loções, sendo estes tanto emulsões A/O como O/A. Os emolientes criam uma camada oclusiva na superfície da pele, promovendo uma redução na perda de água através do estrato córneo (Barco e Gimenez-Arnau, 2008; Moncrieff *et al.*, 2013).

i. Ingredientes ativos utilizados

- Lípidos fisiológicos: dentro desta classe de substâncias utilizadas no tratamento do processo descamativo destacam-se o colesterol, as ceramidas e os ácidos gordos essenciais (ácido linoléico, ácido araquidónico e ácido γ -linoleico encontrados em óleos de origem vegetal). Estas são moléculas que não promovem oclusão, atravessam mais facilmente o estrato córneo, permitem a retomada da normal diferenciação celular permitem a restauração dos lípidos intercelulares de lípidos e proporcionam coesão ao estrato córneo. Desta forma, estes compostos tornam-se componentes essenciais neste tipo de formulações (Proksch e Lachapelle, 2005; Barco e Gimenez-Arnau, 2008).
- Glicerol e ureia: são humectantes e, como tal, caracterizam-se pela capacidade de reter água, compensando a redução do NMF e outros humectantes naturais. A sua incorporação nas formulações para o tratamento do processo descamativo é fundamental, uma vez que estes compostos possuem a capacidade de reverter problemas relacionados com a elasticidade e função protetora da pele (Proksch e Lachapelle, 2005; Moncrieff *et al.*, 2013).
- Glicina: é um aminoácido que, ao ser incorporado nas formulações, tem o importante papel de inibir a libertação de histamina pelos mastócitos evitando, conseqüentemente o prurido associado ao processo descamativo. Este é também um composto essencial, uma vez que o

prurido leva a que o doente promova uma agressão física à pele pelo ato de coçar ou arranhar o local (Paubert-Braquet *et al.*, 1992).

- Corticosteróides: são substâncias que também atuam no tratamento do prurido que surge com a descamação da pele. São utilizados essencialmente quando surge um processo inflamatório concomitantemente à descamação (Rawlings e Matts, 2005).
- Aveia, Alantoína, α -bisabolol, Aloe vera e Ácido glicirrízico: são outras substâncias utilizadas no tratamento deste processo degenerativo, por suas propriedades hidratantes, emolientes e anti-inflamatórias. De ressaltar que a aveia destaca-se por apresentar capacidade de melhorar a compatibilidade dos componentes das formulações e por sua composição, uma vez que é rica em água, proteínas, glúcidos, lípidos, sais minerais e vitaminas (Barco e Gimenez-Arnau, 2008).

Apesar de os humectantes, lípidos e hidroxí-ácidos demonstrarem grande eficácia no alívio e tratamento deste processo degenerativo, atualmente torna-se importante mencionar o grande potencial demonstrado pelos inibidores das proteases envolvidas nesta patologia. Neste grupo de substâncias estão inseridos o LEKTI (Lympho-epithelial Kazal-type-related Inhibitor) e suas isoformas que promovem não só a recuperação da função protetora associada ao estrato córneo, como reduzem a sintomatologia da pele seca (Rawlings, 2014).

ii. Tratamentos não farmacológicos

Algumas alterações no estilo de vida são descritos como essenciais para o tratamento ou mesmo para a prevenção deste processo. Dentre estas destacam-se (Barco e Gimenez-Arnau, 2008):

- Redução da frequência de banhos e procurar utilizar água morna (nunca água muito quente);
- Reduzir o uso de sabão e utilizar sempre sabões não irritantes;

- Evitar produtos de limpeza que sejam agressivos à pele;
- Aplicar hidratantes após o banho enquanto a pele ainda estiver húmida;
- Evitar atrito entre a pele e roupas ásperas;
- Uso de humidificadores em ambientes muito secos.

III. Lipodistrofia ginóide

Conhecida popularmente por "celulite", a lipodistrofia ginóide é uma condição caracterizada por proporcionar uma aparência de "casca de laranja" à pele e afeta predominantemente a zona posterior das coxas, as nádegas e a zona abdominal. Não existe mortalidade ou morbidade associada à celulite e, portanto ela não é considerada uma patologia, mas sim uma condição estética (Khan *et al.*, 2010a; Ortonne *et al.*, 2008).

É um processo que atinge maioritariamente as mulheres de todas as raças (cerca de 85%), mas já foi descrita uma maior incidência em mulheres caucasianas do que em mulheres asiáticas (Avram, 2004).

Frequentemente confunde-se a lipodistrofia ginóide com a obesidade, mas é importante deixar claro que são processos diferentes. Enquanto na obesidade observa-se hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, a lipodistrofia ginóide envolve uma série de alterações estruturais na derme e alterações na microcirculação do tecido cutâneo (Rossi e Vergnanini, 2000).

A celulite é, portanto, considerada uma condição fisiológica, embora suas características estruturais e metabólicas ainda não estejam bem esclarecidas (Quatresooz *et al.*, 2006).

1. Fisiopatologia

A lipodistrofia ginóide é descrita como sendo uma distrofia celular complexa, com alterações do metabolismo hídrico, levando a uma saturação do tecido conjuntivo. É, desta forma, caracterizada como um distúrbio endócrino-metabólico e microcirculatório que causa alterações na matriz intersticial, bem como na estrutura do tecido adiposo subcutâneo (figura7) (David *et al.*, 2011; Zerini *et al.*, 2015).

De um modo geral, descreve-se a fisiopatologia deste processo com o aparecimento de fibrose tecidual, por uma crescente proliferação de fibroblastos em volta de células adiposas, associada a uma falha progressiva da circulação periférica e à falha metabólica no tecido adiposo (Zerini *et al.*, 2015).

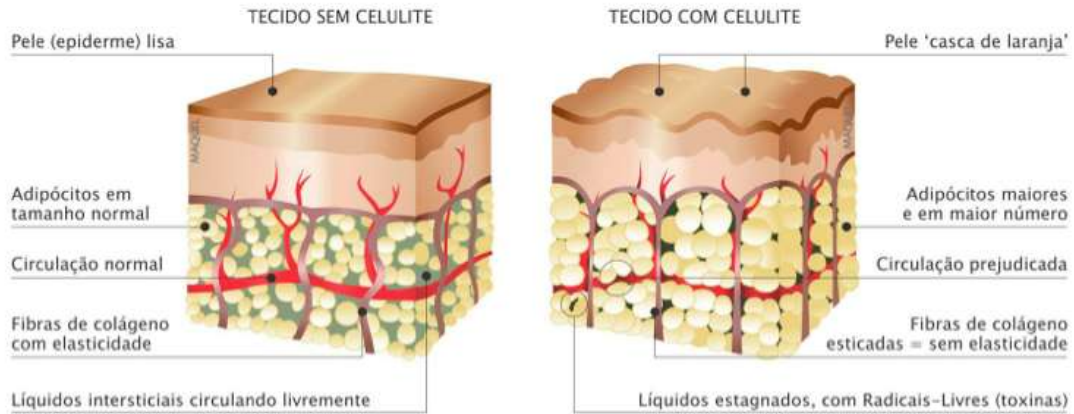


Figura 7 - Fisiopatologia da celulite (adaptado de <http://vejario.abril.com.br/blog/fabiano-serfaty/celulite-o-que-e-quais-sao-as-causas-e-como-tratar/>).

Autores descrevem, entretanto, diversas hipóteses para este processo:

- edema no tecido conjuntivo: ocorre por aumento do conteúdo hídrico, devido à acumulação de proteoglicanos na matriz extracelular (Kruglikov, 2011);
- alterações na microcirculação: por compressão nos sistemas venoso e linfático que pode originar linfoedemas, lipoedemas ou ainda lipolinfoedemas (Kruglikov, 2011);
- hipóteses relacionadas com fatores inflamatórios: biópsias em tecidos com celulite permitiram identificar a presença de células pró-inflamatórias (macrófagos e linfócitos) (Avram, 2004);
- particularidades na estrutura das fibras de tecido conjuntivo subcutâneo no sexo feminino: esta teoria refere-se, principalmente, ao direcionamento do septo fibroso (David *et al.*, 2011).

Este direcionamento é também a explicação pela qual a celulite atinge maioritariamente as mulheres. No sexo feminino é descrito um septo fibroso fino, orientado verticalmente à superfície cutânea originando compartimentos de células adiposas em forma retangular, enquanto que no homem o septo fibroso é mais grosso e

tem uma projeção diagonal que origina compartimentos de adipócitos em formato poligonal (figura 8) (Avram, 2004; de la Casa Almeida *et al.*, 2013).

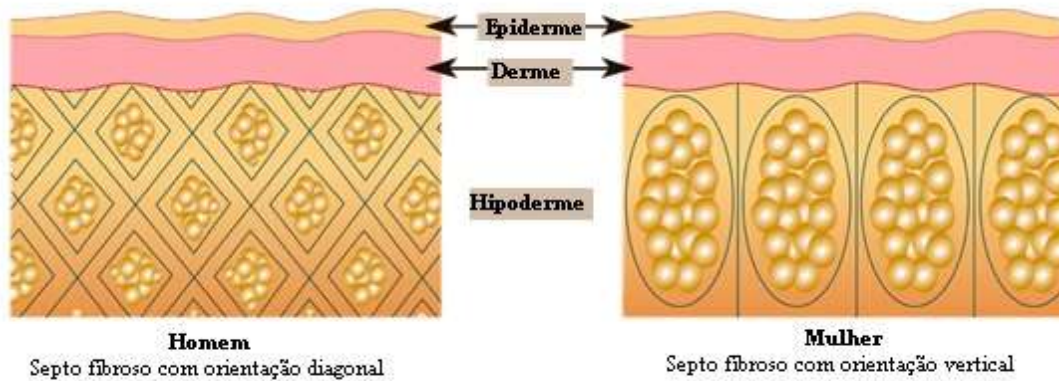


Figura 8 - Diferenças estruturais na pele de homens e mulheres (adaptado de <http://cellulite.comprenderchoisir.com/comprendre/cellulite>).

Estas alterações estruturais fazem com que, no homem, a expansão do tecido adiposo seja direcionado para a profundidade e, na mulher, para a superfície. Ou seja, uma vez expostos à pressão, os compartimentos de adipócitos devem adaptar o seu formato sem alterar o seu volume, levando a uma projeção destas estruturas do tecido subcutâneo para a derme (figura 9). O resultado deste processo é a modificação do aspecto da pele com o aparecimento da celulite por formação de "hérnias" de gordura (Avram, 2004; de la Casa Almeida *et al.*, 2013).

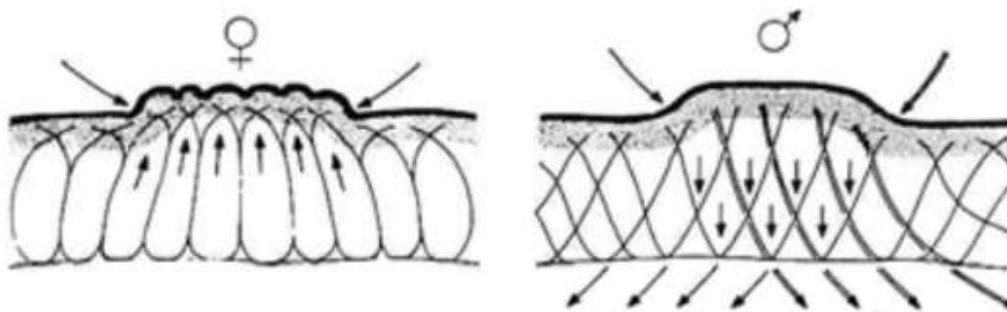


Figura 9 - Expansão do tecido adiposo quando exposto à pressão (adaptado de (de la Casa Almeida *et al.* (2013))).

Para além das hipóteses descritas, também são relatados como fatores agravantes ao aparecimento da celulite a idade, stress, hipertensão arterial, uso de

contracetivos e hábitos como tabagismo, uso de roupas apertadas, má alimentação e sedentarismo. (David *et al.*, 2011)

A partir destas descrições sobre a lipodistrofia ginóide, este processo é atualmente classificado em quatro graus (Rossi e Vergnanini, 2000):

- Grau 1: pacientes assintomáticos e sem manifestações clínicas.
- Grau 2: em repouso, não se verificam alterações visíveis no relevo da pele; com compressão da pele ou contração muscular, verifica-se uma pele pálida com temperatura e elasticidade reduzidas.
- Grau 3: em repouso é possível verificar uma pele com aspecto de "casca de laranja"; granulações finas são palpáveis; há dor associada à palpação; verifica-se redução da elasticidade e da temperatura em uma pele pálida.
- Grau 4: caracterizada pelas mesmas alterações identificadas no Grau III, mas há um aumento visual, palpável e doloroso dos nódulos e também um aumento na aparência de ondulações da pele.

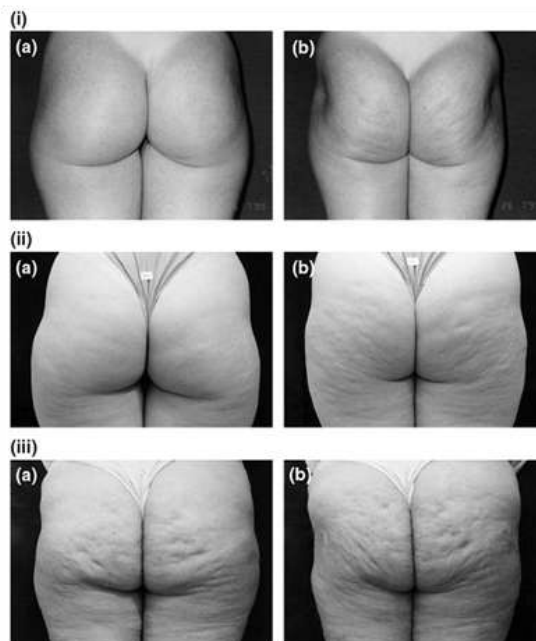


Figura 10 - Classificação da celulite: Grau 2 normal (i.a) e com contração (i.b), Grau 3 normal (ii.a) e com contração (ii.b) e Grau 4 normal (iii.a) e com contração (iii.b). (adaptado de (Rawlings, A. V. (2006)).

Uma vez que a celulite atinge quase a totalidade das mulheres, não existem recomendações precisas acerca da sua prevenção. Sabe-se, contudo, que a perda de peso contribui para a redução do aspeto visual deste processo degenerativo, mas sem interferir com os aspetos fisiológicos do seu aparecimento. Além da perda de peso, uma dieta equilibrada e a prática de exercícios físicos também são aconselhados (Avram, 2004).

2.Tratamento

Como já foi referido, a celulite é um processo multifatorial e complexo e, portanto estão descritos uma série de tratamentos que envolvem diferentes áreas de atuação. Estes englobam desde técnicas não invasivas (produtos cosméticos, dietas com ou sem suplementos nutricionais e massagens), até técnicas invasivas, como lipossucção. Sabe-se que os melhores resultados são encontrados quando os tratamentos são integrados e é fundamental ressaltar que podem levar meses até que se verifiquem os efeitos desejados a partir de um determinado tratamento (David *et al.*, 2011; Rawlings, 2006; Turati *et al.*, 2014).

A celulite vem sendo tratada maioritariamente através de massagens que têm por base levar à redução do edema associado ao aparecimento da celulite. Estas massagens recorrem quase sempre ao uso de produtos cosméticos contendo substâncias ativas que melhorem a celulite. É, no entanto, improvável que uma aplicação tópica destes agentes possa ter um efeito nas alterações fisiológicas provocadas pela celulite, devido à dificuldade das moléculas em atingirem os locais alvo (Rawlings, 2006; Khan *et al.*, 2010b).

i.Ingredientes ativos utilizados

A maioria dos produtos cosméticos utilizados no tratamento da celulite contém cafeína, retinol ou extratos vegetais na sua composição. O efeito terapêutico destes produtos, parece promover a lipólise do tecido adiposo por estimulação da microcirculação, de modo a facilitar a drenagem linfática e reduzir o edema (Luebberding *et al.*, 2015).

São ainda poucos os estudos relativos à eficácia deste tipo de substâncias e, deste modo, só serão referenciados a seguir aqueles princípios ativos que possuem alguma comprovação científica:

- Xantinas: as metilxantinas (cafeína, aminofilina, teofilina, etc.) são os ingredientes ativos mais utilizados nos produtos anti-celulite. Atuam por inibição da fosfodiesterase e elevam a concentração de AMP, promovendo desta forma a lipólise dos adipócitos (Rawlings, 2006).
- Extratos vegetais: obtidos de verbena, chá verde, limão, noz-de-cola, erva-doce, algas, hera, cevada, morango, manjerona e flor do mel. Alguns destes extratos atuam por promoção da microcirculação periférica e outros por permitir uma melhor drenagem linfática (Rawlings, 2006; Hexsel *et al.*, 2005).
- Óleos essenciais: estudos realizados confirmam resultados positivos relativos à inalação de alguns óleos essenciais, como os provenientes da pimenta, do estragão e da toranja. Estes atuam por promoção de um aumento na resposta do sistema nervoso simpático que leva a uma maior produção de noradrenalina que, por sua vez promove a lipogênese e termogênese (mecanismos que permitem a redução de gordura corporal) (Rawlings, 2006; Hariya *et al.*, 2003).
- Retinóides: estudos comprovam que o uso de Retinol (0,3%) promove uma melhora da celulite. Os efeitos positivos do uso de retinóides são devidos à sua capacidade de aumentar o conteúdo e a estrutura do colagénio e fibras elásticas. Estas substâncias atuam também como antiadipogénicos, uma vez que inibem a diferenciação dos adipócitos (Khan *et al.*, 2010b; Kligman *et al.*, 1999).
- Agonistas PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors): são substâncias capazes de aumentar a concentração de colagénio, inibir a produção de sebo, promover a diferenciação da epiderme, são compostos anti-inflamatórios e clareadores da pele. Existem estudos que demonstram uma redução no grau de celulite com uso de cremes contendo ácido linoléico (Rawlings, 2006; Wahli, 2002).

O uso combinado de mais do que uma das substâncias listadas anteriormente pode ser mais vantajoso do que o seu uso separadamente. Como demonstram estudos em que utilizou-se ácido retinóico em associação com a cafeína, levando a uma redução significativa do efeito "pele casca de laranja" em mulheres, ou o uso combinado de produtos anti-celulite de origem vegetal e ácido linoléico (figura 11) (Rawlings, 2006).

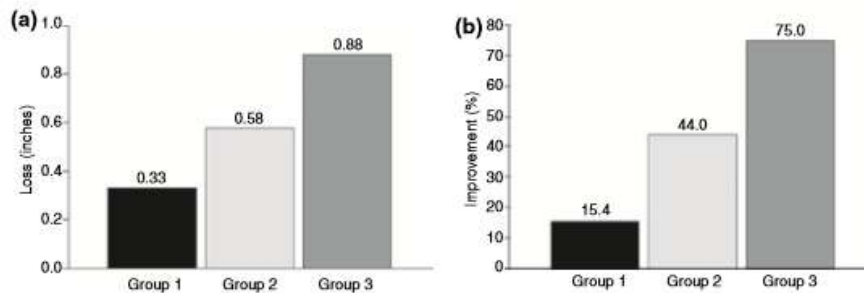


Figura 11 - Benefícios do uso conjugado de Anti-celulíticos vegetais com Ácido linoléico: (a): redução da circunferência da coxa de mulheres no fim do tratamento (b): porcentagem de mulheres em que se evidenciou uma melhora no grau de celulite (adaptado de (Rawlings, A. V., 2006)).

Uma metaanálise a estudos sobre o uso de ingredientes ativos utilizados no tratamento da celulite foi realizada a fim de demonstrar a fiabilidade dos produtos que se encontram disponíveis no mercado. A conclusão desta análise foi de que, dentre os 21 artigos publicados analisados, apenas 7 continham informação suficiente para serem considerados como benéficos (Turati *et al.*, 2014).

Apesar de não ter sido possível encontrar um ingrediente ativo específico responsável pela eficácia no tratamento da celulite, esta metaanálise possibilitou confirmar o benefício do uso de cafeína, retinóides e extratos vegetais. O grande obstáculo nesta identificação é a fórmula complexa dos produtos destinados ao tratamento da celulite que incluem muitas vezes mais do que um ingrediente ativo, impossibilitando a distinção da função de cada um deles (Turati *et al.*, 2014).

ii. Tratamentos não farmacológicos

Nos tratamentos não farmacológicos são descritas as massagens e outras técnicas mais recentes que partem do princípio de que a celulite é causada por defeitos na microcirculação. Desta forma destacam-se:

- **Endermologia:** é um método que utiliza meios mecânicos para mobilizar a gordura subcutânea das áreas em tratamento, promovendo desta forma a desorganização das estruturas do tecido e o aumento da circulação linfática, permitindo uma alteração na arquitetura da pele. Recorre-se ao uso de máquinas de massagens com técnicas que promovem sucção e enrolamento da superfície cutânea. Recomenda-se que seja realizada duas vezes por semana em sessões de 10 a 45 minutos (Zerini *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2010b).
- **Mesoterapia:** técnica baseada na injeção de uma série de substâncias (metilxantinas, hormonas, enzimas, extratos vegetais, vitaminas e minerais) no tecido subcutâneo, com o intuito de dissolver a gordura presente. É um tratamento muito utilizado para o tratamento da celulite, mas pode originar uma série de efeitos adversos que incluem aparecimento de edemas, equimose, nódulos subcutâneos, infeções, reações alérgicas e formação de contornos irregulares na pele (Khan *et al.*, 2010b).
- **Aplicação de Radiofrequências:** são técnicas mais recentes e não invasivas que vêm sendo desenvolvidas para o tratamento da celulite. As radiofrequências são aplicadas a fim de atingirem tanto os septos fibrosos como a gordura (ambos responsáveis pelo aparecimento da celulite). O método aplicado tem por base o princípio da geração de calor em resposta a uma fraca condutância elétrica (lei de Ohm), onde o calor é absorvido pelos adipócitos a fim de induzindo a destruição destas células através da lise da membrana celular (Luebberding *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2010b).
- **Terapia com ondas acústicas:** este tratamento utiliza ondas acústicas longitudinais de alta amplitude que transmitem energia do ponto de origem até ao local de tratamento. Este método atua por promoção da circulação sanguínea, mas também tem um importante papel na proliferação de fibras de colagénio e elastina que promovem a elasticidade da pele. A terapia com ondas acústicas demonstra um papel positivo na redução de linfoedemas por

promoção da circulação linfática (Luebberding *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2010b).

- Fototerapia: é um método parecido com a lipoaspiração, mas menos invasivo e que utiliza luz proveniente de lasers. Os impulsos do laser geram um efeito fotoacústico que leva à destruição da membrana de adipócitos, sendo mínimo o risco de danos ao tecido (Khan *et al.*, 2010b).

IV. Atrofia e flacidez cutânea

A flacidez é um processo resultante da atrofia tecidual que está associado ao envelhecimento fisiológico, onde se verifica a perda progressiva de massa muscular que é substituída por tecido adiposo (Silva *et al.*, 2013).

Este envelhecimento fisiológico pode contudo ser acelerado por diversos fatores: tabaco, sedentarismo, distúrbios hormonais, gravidez, obesidade, grande perda ponderal em pouco tempo, entre outros (Gomes, 2015).

É importante ressaltar que este não é um processo exclusivo do sexo feminino, apesar de afetar maioritariamente as mulheres por estar associado a alterações hormonais. Sabe-se também que a flacidez aparece cada vez mais, pois há um aumento da obesidade e sobrepeso na população (Gomes, 2015).

Hoje em dia é muito frequente a procura por tratamentos e produtos que possam agir de forma rápida e eficiente neste tipo de processo degenerativo. Com isso, deve-se ter em conta que quanto mais cedo o início do tratamento melhores são as hipóteses da sua eficácia (Duarte, 2012; Gomes, 2015).

1. Fisiopatologia

A flacidez do tecido cutâneo é um processo lento e progressivo e a sua fisiopatologia está diretamente relacionada com a redução da produção de fibras de colagénio e fibras elásticas no tecido subcutâneo, com perda de elasticidade das mesmas (figura 12). Isto ocorre a partir dos 25 anos e, por ser um processo fisiológico, é inevitável (Silva *et al.*, 2013; Gomes, 2015).

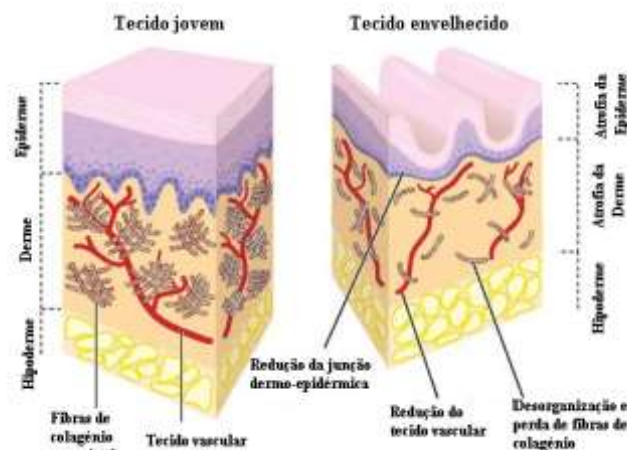


Figura 12 - Fisiopatologia da flacidez (adaptado de <http://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photo-old-young-skin-image8515635>).

Embora não existam muitas informações sobre o mecanismo biológico envolvidos nesta perda gradual de elasticidade da pele durante o envelhecimento, pode-se garantir que há um envolvimento da elastase neste processo, uma vez que esta enzima é responsável pela degradação das cadeias de fibras elásticas que originarão por sua vez a perda da elasticidade cutânea (Imokawa e Ishida, 2015).

Há também influências genéticas no enfraquecimento das fibras de sustentação da pele e, para além disso, exposições excessivas ao sol podem levar à degradação das mesmas, bem como uma alimentação pobre em proteínas que também favorece o aparecimento da flacidez (Gomes, 2015).



Figura 13 - Estruturas de sustentação da pele (adaptado de <http://www.nuvosa.com/anti-aging-skin-care-products/>).

Sendo o sol um dos principais agravantes neste processo, é importante perceber de que maneira a fisiopatologia da flacidez cutânea é afetada pela exposição excessiva aos raios UV. Sabe-se atualmente que os raios UVA promovem o aparecimento principalmente da flacidez, enquanto os raios UVB são os principais responsáveis pelo apareci

mento de rugas Entretanto, em exposições crônicas tanto a um tipo como outro de radiação verificam-se deformações similares nas fibras elásticas e reduzida elasticidade cutânea (Imokawa e Ishida, 2015).

A elasticidade da pele está diretamente relacionada com a arquitetura tridimensional formada pelas fibras de colagénio e elastina encontrada na derme. Numa pele não exposta à radiação, essa estrutura apresenta um padrão ordenado de fibras verticais organizadas em diversas camadas, sendo que, em cada camada, as fibras orientam-se de forma diferente às fibras da camada adjacente originando um aspecto de malha. Já numa pele exposta a radiações verificam-se alterações nessa malha de fibras elásticas bem como o seu enfraquecimento na derme (figura 14) (Imokawa e Ishida, 2015).

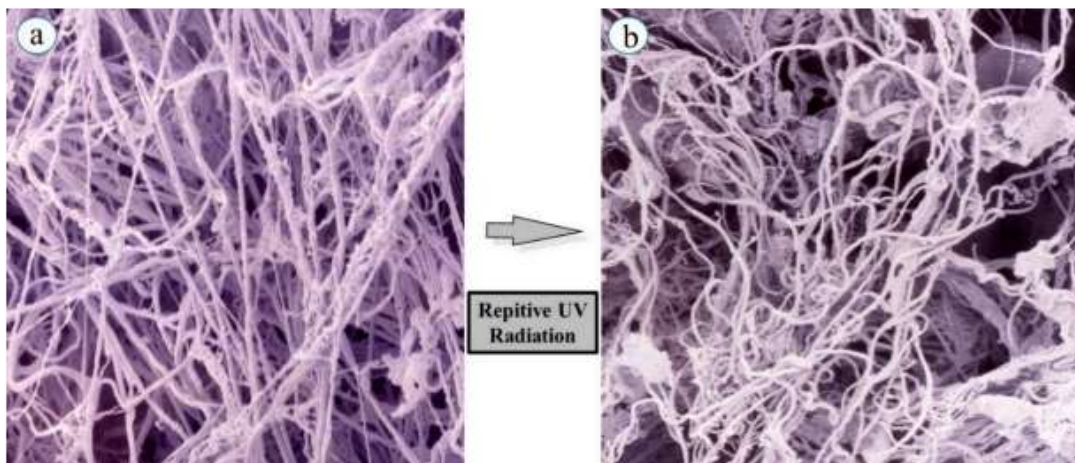


Figura 14 - Imagem da malha de fibras elásticas em pele não exposta (a) e pele exposta (b) à radiação (adaptado de Imokawa e Ishida, (2015)).

O mecanismo de ação mais aceite para explicar estas alterações estruturais devido à exposição solar baseia-se na repetida exposição a radiações UV que promove um aumento na produção de IL-1 α , IL-6 e GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) pelos queratinócitos. A IL-1 α e o GM-CSF penetram na derme e promovem um aumento da secreção de neprilisina pelos fibroblastos, que irá romper as fibras elásticas que envolvem estas células, comprometendo a estrutura da malha de fibras elásticas. A IL-6, por sua vez atua na degradação do colagénio tipo I por promover a ativação de metaloproteinases (figura 15) (Imokawa *et al.*, 2015).

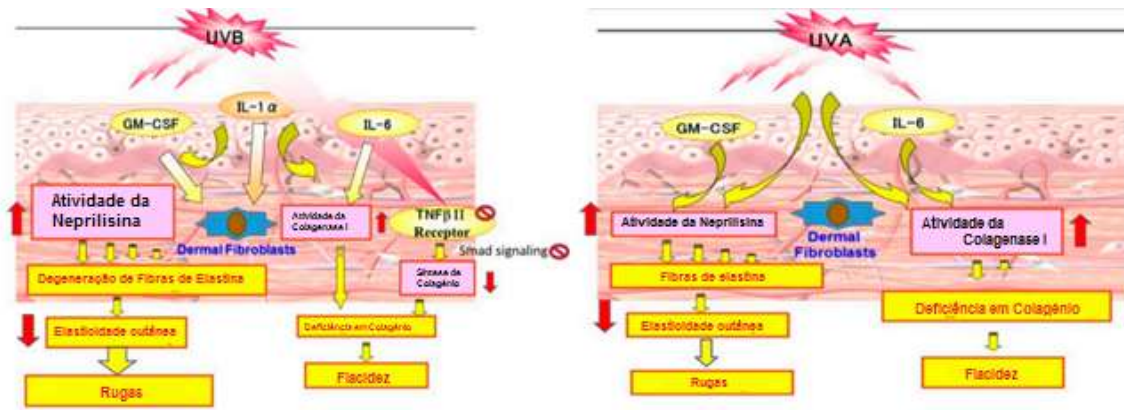


Figura 15 - Mecanismo de ação das radiações na flacidez cutânea (adaptado de (Imokawa *et al.* (2015))

Para prevenir a atrofia e flacidez cutânea, recomenda-se a prática de exercício físico, uma dieta com proteínas, hidratos de carbono e gorduras em quantidades adequadas e evita exposições excessivas ao sol (Gomes, 2015).

2.Tratamento

Atualmente, e cada vez mais, vêm sendo desenvolvidos métodos e técnicas inovadoras que visam o tratamento e/ou reversão dos efeitos que os processos degenerativos causam na pele. Em relação ao tratamento da flacidez cutânea, destacam-se: a Radiofrequência e a Fototerapia.

i.Ingredientes ativos utilizados

- Estrogénios: o uso de terapias de reposição hormonal vem sendo feitas com sucesso em mulheres no período pós-menopausa, sendo demonstrada a capacidade destas hormonas atuarem como estimulantes da síntese e maturação do colágeno. Para além disso, as hormonas mostraram-se eficazes como promotoras da síntese de ácido hialurónico e promovem um aumento na retenção hídrica (Sator *et al.*, 2001).
- *Areca catechu*: planta pertencente à família Arecaceae, rica em taninos e ácido gálico e com comprovada atividade anti-elastase. Para além disso, demonstrou-se também o seu potencial anti-inflamatório, anti-microbiano e anti-melanogénico (Ahshawat e Saraf, 2008).

- *Embelica officinale*: os frutos desta planta são utilizados em cosmética incorporados em fórmulas anti-envelhecimento. Possui diversas atividades terapêuticas comprovadas, sendo de destacar o seu potencial anti-hialuronidase (Ahshawat e Saraf, 2008).

A incorporação destas duas últimas plantas num creme à base de plantas medicinais foi estudado a fim de verificar o efeito sinérgico na combinação de plantas com características bem estudadas. O estudo demonstrou que há um sinergismo ao combinar o efeito das diferentes espécies, sendo importante destacar aqui que demonstrou-se um potencial aumento da firmeza da pele nos indivíduos. Para além das plantas já citadas, o creme era composto por: *Glycyrriza glabra*, *Curcuma longa*, *Psoralea corlifolia*, *Cassia tora*, *Punica granatum*, *Centella asiatica*, *Cinnamom zeylanicum* e *Aloe vera* (Ahshawat e Saraf, 2008).

- Pentapeptídeo Palmitoil: peptídeo sintético composto por palmitoil-lisina-treonina-treonina-lisina-serina que foi desenvolvido com o propósito de promover a síntese de colagénio. Estudos envolvendo o uso tópico deste composto demonstraram a sua eficácia, uma vez que observou-se um aumento na firmeza da pele, bem como outros benefícios (redução de olheiras, rugas e manchas de idade) (Robinson *et al.*, 2005).
- Ácido Fólico: estudos *in vitro* em fibroblastos da derme demonstraram a sua capacidade em estimular a reparação do DNA células, implicando desta forma o seu potencial para o tratamento de processos degenerativos da pele (Fischer *et al.*, 2011).
- Creatina: sabe-se que as células que contêm grandes quantidades deste composto estão mais protegidas tanto de danos provenientes de oxidações e ação de radicais livres, como de perdas nas funções fisiológicas da célula proveniente do envelhecimento (Fischer *et al.*, 2011).

Um estudo *in vivo* foi ainda capaz de comprovar que o uso conjunto de ácido fólico e creatina proporcionam um benefício maior no que diz respeito a alterações cutâneas devido ao envelhecimento. Comprovou-se também que estas duas substâncias, aplicadas num mesmo produto, proporcionam um aumento na produção de colagénio (figura 16) (Fischer *et al.*, 2011).

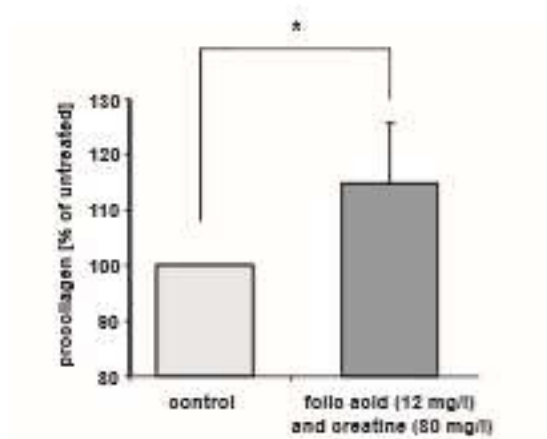


Figura 16 - Aumento da produção de pro-colagénio após tratamento com fórmula contendo ácido fólico e creatina (adaptado de (Fischer *et al.*, 2011)).

ii. Tratamentos não farmacológicos

Estão descritas na literatura técnicas inovadoras e menos invasivas do que as cirurgias plásticas, muito empregues quando se pretende reduzir a flacidez cutânea. Estas técnicas devem, no entanto, fazer-se acompanhar por exercícios físicos e uma dieta saudável.

- **Radiofrequência:** modalidade não invasiva que estimula alterações na conformação do colagénio e promove a neocolagenese através de energia térmica aplicada nas camadas profundas do tecido cutâneo e subcutâneo. Com isso, há uma contração do colagénio e consequente aumento da sua síntese. É necessário, contudo, que este tipo de tratamento seja feito com frequência para que se alcancem resultados prolongados (Duarte, 2012).



Figura 17 - Efeito da Radiofrequência na flacidez cutânea (adaptado de Duarte, A. (2012)).

- Fototerapia: utiliza a luz emitida por LEDs, com comprimentos de onda variáveis (405nm à 940nm), que não causa danos aos tecidos. Este procedimento promove a estimulação direta intracelular que leva à síntese de proteínas dentre as quais encontra-se o colagénio e a elastina (efeito denominado fotobioestimulação ou fotomodulação) (Estrela *et al.*, 2013).
- Mesoterapia: é uma técnica minimamente invasiva, que consiste em microinjeções intradérmicas de substâncias farmacológicas aplicadas diretamente na região a ser tratada. O uso de dimetilaminoetanol (DMAE), análogo da vitamina B, vem sendo estudado como potencial agente no tratamento dos efeitos do envelhecimento, bem como na promoção da firmeza cutânea. Ficou demonstrado que o uso desta substância, em conjunto com aminoácidos, neste tipo de tratamento tem um efeito positivo na síntese e catabolismo do colagénio, fundamental para a reestruturação da pele envelhecida (Liu *et al.*, 2014).

V. Insuficiência venosa cutânea e periférica

A insuficiência venosa é um termo utilizado para caracterizar um processo que afeta o sistema venoso dos membros inferiores, causando hipertensão nestes vasos. A hipertensão, por sua vez, origina diversas complicações, dentre as quais destacam-se: dor, inchaço, edema, alterações cutâneas e ulcerações (Eberhardt e Raffetto, 2005).

A insuficiência venosa é uma doença crônica frequentemente encontrada na prática clínica, associada a varizes e à trombose venosa profunda. Esta patologia é caracterizada por apresentar uma variedade grande de sintomas desde uma dilatação venosa superficial mínima a alterações cutâneas crônicas com ulcerações (Gschwandtner e Ehringer, 2001; Alguire e Scovell, 2015).

Comumente este processo afeta as grandes veias, mas também pode ter uma ação sobre a microcirculação na pele, levando a uma perda funcional dos capilares. Isto pode desenvolver hiperpigmentação cutânea, edema, fibrose do tecido subcutâneo (lipodermatosclerose) e úlceras graves (Heising *et al.*, 2009; Schmid-Schonbein *et al.*, 2001; Alguire e Scovell, 2015).

1. Fisiopatologia

Este processo patológico desenvolve-se por aumento da pressão venosa em combinação com um retorno venoso ineficiente, podendo ser um processo congênito ou adquirido que compromete tanto o sistema venoso superficial como o profundo (Moura *et al.*, 2009).

Existem mecanismos descritos para explicar estes fenômenos: incapacidade das válvulas em veias superficiais ou profundas; obstrução venosa; desenvolvimento de fístulas venoarteriais; ou ainda uma combinação destes (figura 18) (Gschwandtner e Ehringer, 2001; Eberhardt e Raffetto, 2005).

A hipertensão crônica nos vasos atinge também a microcirculação, resultando em microangiopatia venosa à qual se devem as alterações cutâneas desencadeadas por este processo (Gschwandtner e Ehringer, 2001; Bergan *et al.*, 2001).

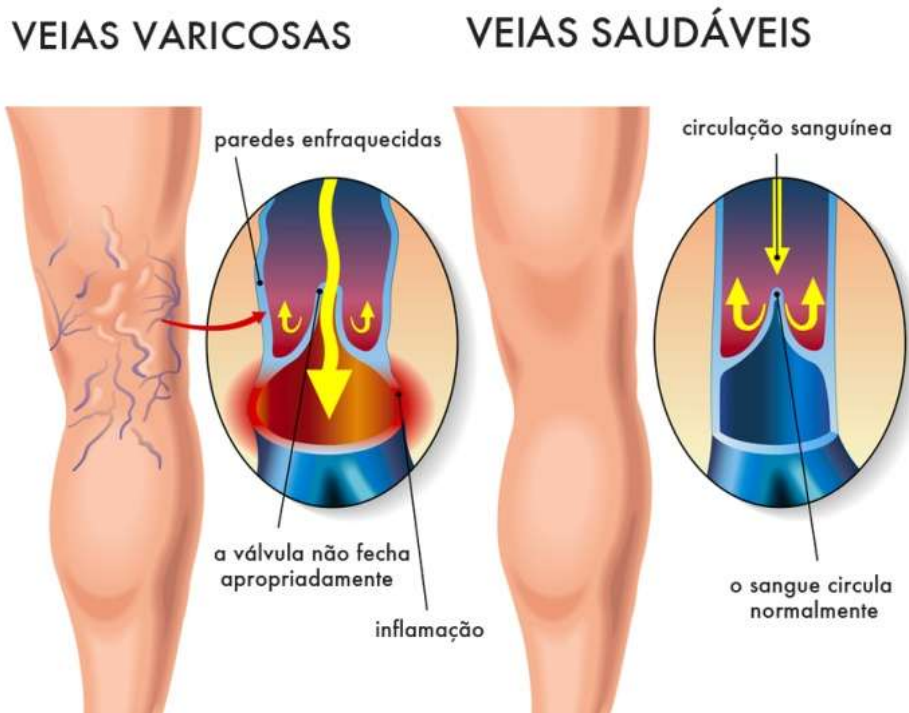


Figura 18 - Fisiopatologia da insuficiência venosa (adaptado de <http://vascular.pro/content/entendendo-o-seu-corpo-doen%C3%A7a-venosa>).

A insuficiência venosa crônica é classificada de acordo com a classificação CEAP. Esta classificação baseia-se em: manifestações clínicas (C), fatores etiológicos (E), distribuição anatômica da doença (A) e fisiopatologia (P). Para além disso, a classificação CEAP também engloba um sistema de pontuação para avaliar a gravidade da doença. Este sistema, por sua vez, leva em conta o número de segmentos anatómicos afetados, a classificação dos sinais e sintomas e o grau de invalidez (Eklof *et al.*, 2004).

Tabela 4 - Classificação CEAP (Adaptado de Eklof *et al.*, 2004; Moura *et al.*, 2009)

Sinais Clínicos	C0	Doença venosa não visível e não palpável
	C1	Telangectasias ou veias reticulares
	C2	Veias varicosãs
	C3	Edema
	C4	Alterações da pele e tecido subcutâneo decorrentes da doença venosa (pigmentação ou eczema e lipodermatoesclerose ou atrofia branca)
	C5	Alterações de pele com úlcera cicatrizada
	C6	Alterações de pele com úlcera ativa
Eriologia	Ec	Congénita
	Ep	Primária
	Es	Secundária (pós-trombótica)
	En	Sem causa identificada
Distribuição anatómica	As	Veias superficiais
	Ap	Veias perforantes
	Ad	Veias profundas
	Na	Distribuição anatómica indeterminada
Fisiopatologia	Pr	Refluxo
	Po	Obstrução
	Pr,o	Refluxo e obstrução
	Pn	Fisiopatologia indeterminada

Dentre as complicações que se verificam com a progressão desta patologia, é importante destacar (Eberhardt e Raffetto, 2005):

- Varizes: são veias superficiais dilatadas que tendem a tornar-se mais curvas e dilatadas com o agravamento da patologia. São ainda responsáveis pelo aparecimento de tromboflebites superficiais.
- Edema: desenvolve-se pelo acúmulo de líquidos inicialmente na região perimaleolar, mas que sobe para a perna. Acredita-se que a dor esteja associada a este processo pelo aumento do volume e pressão subcutâneo e intracompartimental.
- Alterações cutâneas: processos que incluem hiperpigmentação cutânea por deposição de hemossiderina; dermatite eczematosa; fibrose do tecido subcutâneo ou da derme; úlceras na perna.



Figura 19 - Complicações associadas à insuficiência venosa (adaptado de <http://www.theveincompany.com/varicose-veins/>).

Estão descritos fatores que contribuem para o aparecimento da insuficiência venosa como idade, sexo, história familiar de varizes, obesidade, gravidez, entre outros, sendo por isso importante controlar o aparecimento desta patologia tomando-se as medidas preventivas necessárias. Para além destes, existem também fatores extrínsecos, mais fáceis de controlar e evitar, que incluem prolongado tempo em pé e uma posição de trabalho sentado por muito tempo (Eberhardt e Raffetto, 2005).

2.Tratamento

Inicialmente, o tratamento da insuficiência venosa passa por medidas que pretendem não só a redução dos sintomas, mas também do risco de surgirem complicações e a evolução da doença. Estas medidas incluem a elevação da perna a fim de reduzir o edema e o uso de meias de compressão que é a base do tratamento. Deve-se ainda ter em conta que esta patologia pode originar complicações que comprometem a integridade da pele e, desta forma, é importante que se mantenha a área afetada hidratada com o objetivo de dificultar a rutura do tecido cutâneo e o consequente desenvolvimento de infeções (Eberhardt e Raffetto, 2005).

Em casos mais avançados, o uso de fármacos e a intervenção cirúrgica são muito eficazes para evitar a progressão desta patologia. Infelizmente, os pacientes são muitas vezes encaminhados para estes tratamentos quando já há lesões do tecido, o que pode tornar os procedimentos ineficazes. Para além dos tratamentos farmacológicos e cirúrgicos, serão descritos outros tipos de terapia em desenvolvimento que se mostram benéficos (Chiesa *et al.*, 2007).

i.Ingredientes ativos utilizados

- Fatores de crescimento: alguns destes são essenciais para o processo de cura das úlceras, nomeadamente platelet-derived growth factor (PDGF), transformed growth factor (TGF- β), VEGF, basic fibroblast growth factor, EGF, type-I insulin-like growth factor (IGF-I) e hepatocyte growth factor (HGF). Um estudo utilizando uma preparação autóloga rica em fatores de crescimento demonstrou um eficaz aumento do processo de cura de úlceras (figura 20) (Anitua *et al.*, 2008).



Figura 20 - Úlcera antes (A) e após 1 (B), 4 (C) e 8 semanas (D) de tratamento (adaptado de (Anitua *et al.*, 2008)).

- Diosmina e hesperidina: em associação, estas duas substâncias compõem o medicamento Daflon[®] que é utilizado no tratamento da insuficiência venosa e atua por inibição da síntese de prostaglandinas e radicais livres. Desta maneira, este medicamento reduz o processo inflamatório associado à insuficiência venosa, a chamada de neutrófilos, os danos venosos e a liberação de fatores de crescimento (Bergan *et al.*, 2001).
- Extrato da folha de videira vermelha: é composto por flavonóides, dentre os quais destacam-se quercetin-3-O- β -D-glucuronido, quercetin-3-O- β -glucósido e canferol-3-glucósido, com capacidade para reduzir sinais e sintomas relacionados com a insuficiência venosa. Embora o mecanismo de ação destes compostos não seja completamente conhecido, sabe-se que o endotélio venoso é o seu principal alvo terapêutico (Kalus *et al.*, 2004).
- Extrato da casca de Pinheiro Marítimo Francês (*Pinus maritima*): rico em saponósidos, é um importante protetor do endotélio capilar e das estruturas subendoteliais por inibição da formação radicais livres de oxigênio, da peroxidação lipídica e inativação da alfa-antitripsina. É o composto encontrado no medicamento Pycnogenol[®] o qual demonstra elevada eficácia no tratamento de doentes com insuficiência venosa (figura 21) (Arcangeli, 2000).

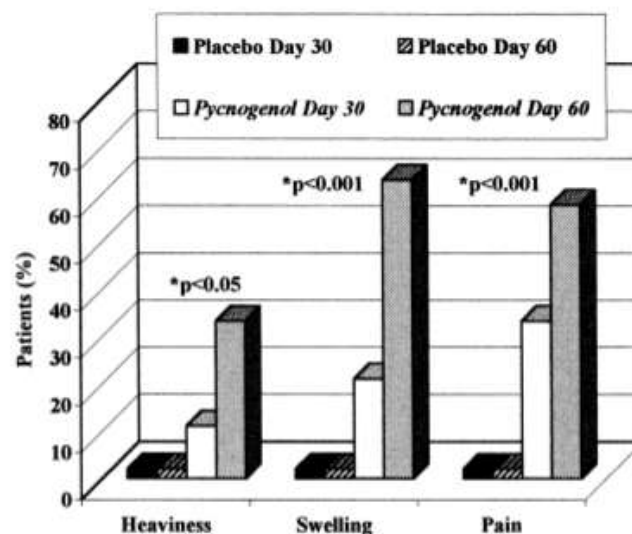


Figura 21 - Melhoras demonstradas em pacientes com Insuficiência venosa em tratamento com Pycnogenol em relação a um Placebo (adaptado de (Arcangeli, 2000)).

ii. Tratamentos não farmacológicos

- Terapia compressiva: atua por fornecer uma determinada compressão externa para a perna, opondo-se às forças hidrostáticas da hipertensão venosa. Existem diversos produtos comercializados para este tipo de terapia: meia elástica de compressão, botas de pasta de gaze, ligaduras em camadas e roupas de compressão ajustáveis. Este tipo de tratamento é eficaz na cura e na prevenção das recorrências de ulceração (Eberhardt e Raffetto, 2005).
- Radiofrequência e Laser: são técnicas que recorrem ao uso de energia térmica para eliminar veias como recurso a sua remoção cirúrgica. O calor fornecido origina uma lesão local na parede da veia o que conduz a trombose e eventual fibrose (Eberhardt e Raffetto, 2005).
- Escleroterapia com "espuma": esta técnica tem como vantagem necessitar de um tempo menor de recuperação do que as intervenções cirúrgicas. A espuma esclerosante atua sobre a micro e macrocirculação ao deslocar o sangue do vaso afetado. Deste modo, é considerado tratamento de primeira linha em úlceras venosas e na lipodermatoesclerose dolorosa decorrentes da insuficiência venosa (Pascarella *et al.*, 2006; Smith, 2006).

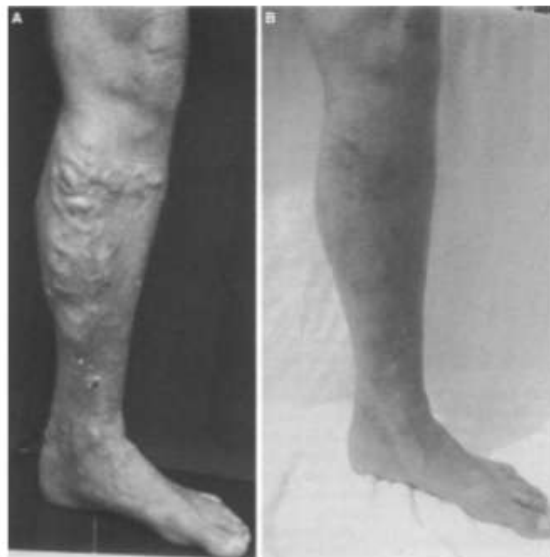


Figura 22 - Indivíduo com insuficiência venosa antes (A) e depois (B) do tratamento com espuma esclerosante. (adaptado de (Pascarella, L.;Bergan, J. J.eMekenas, L. V., 2006)).

- Terapia de recanalização endovascular: procedimento que vem se tornando cada vez mais eficaz no alívio da obstrução venosa, sendo ainda responsável por promover uma melhora no retorno venoso. É um procedimento que utiliza um fio-guia e um cateter para alcançar a área obstruída, sendo considerado minimamente invasivo, eficiente e com baixo risco de complicações (Eberhardt e Raffetto, 2005; Sandri, 2011) .
- Intervenção cirúrgica: é o procedimento mais invasivo no tratamento da insuficiência venosa e deve ser aplicado quando se está perante um quadro onde a patologia mostra-se resistente aos tratamentos farmacológicos e/ou aos procedimentos menos invasivos. Está também indicada para o tratamento daqueles doentes que apresentam desconforto persistente ou com úlceras que não curam, mesmo após submetidas aos procedimentos já descritos. A intervenção cirúrgica é ainda adotada em doentes que são incapazes de cumprir a terapia compressiva ou apresentam recidiva de varizes (Eberhardt e Raffetto, 2005).

VI. Conclusão

Apesar de serem maioritariamente alvos de uma preocupação estética, os processos degenerativos do tecido cutâneo devem ser vistos e estudados com um maior cuidado e atenção, uma vez que estes podem apresentar riscos para a pele levando à redução ou mesmo perda das suas funções fisiológicas de proteção para o organismo.

Estes processos ainda não estão completamente compreendidos e estudados, sendo por isso fundamental um maior investimento de pesquisa nesta área para que não só se esclareçam os mecanismos pelos quais estes processos se desenvolvem, mas também possibilitar o aparecimento de novas técnicas e produtos que permitam revertê-los ou mesmo curá-los.

Deve-se ainda alertar os doentes para o cuidado com os produtos que são comercializados. Sabe-se que cada vez mais surgem produtos cosméticos com promessas milagrosas para o tratamento dos sinais indesejáveis que os processos degenerativos originam à superfície da pele, mas nem sempre é possível reverter estes danos. Isto acontece não só pela falta de ingredientes ativos com comprovada eficácia, mas também porque muitas vezes os danos causados se localizam em camadas muito profundas da pele onde os cosméticos não são capazes de atuar.

A estética é e sempre será um ponto essencial na sociedade, mas não deve ser tratada como assunto superficial e sem base científica. A indústria da cosmética vem crescendo e certamente cada vez mais será possível desmistificar e compreender os processos degenerativos do tecido cutâneo e sua fisiologia, promovendo o aparecimento de um maior número de tratamentos eficazes e seguros.

Até lá deve-se, sempre que possível, evitar estes processos através da prática de exercícios e dietas balanceadas, evitar exposições exageradas ao sol, uso de tabaco ou excesso de peso. Estes são fatores que aceleram o envelhecimento fisiológico do organismo, atingindo inevitavelmente a pele. Pode ainda recorrer-se aos tratamentos que se encontram descritos e estudados, mas sempre com aconselhamento de profissionais capacitados para os fazer.

VII. Referências bibliográficas

- Agostini, T.eSilva, D. (2015). Ácido hialurônico: princípio ativo de produtos cosméticos. pp.
- Ahshawat, M. S.eSaraf, S. (2008). Preparation and characterization of herbal creams for improvement of skin viscoelastic properties. *Int J Cosmet Sci*, 30, pp. 183-93.
- Alguire, P. C.eScovell, S. (2015). Overview and management of lower extremity chronic venous disease. *UpToDate®*, pp.
- Anitua, E., *et al.* (2008). Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 84, pp. 415-21.
- Anti-aging. [Em linha]. Disponível em < <http://www.nuvosa.com/anti-aging-skin-care-products/>>. [Consultado em 22/10/2015].
- Arcangeli, P. (2000). Pycnogenol in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia*, 71, pp. 236-44.
- Avram, M. M. (2004). Cellulite: a review of its physiology and treatment. *J Cosmet Laser Ther*, 6, pp. 181-5.
- Barco, D.eGimenez-Arnau, A. (2008). [Xerosis: a dysfunction of the epidermal barrier]. *Actas Dermosifiliogr*, 99, pp. 671-82.
- Bergan, J. J.;Schmid-Schonbein, G. W.eTakase, S. (2001). Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg. *Angiology*, 52 Suppl 1, pp. S43-7.
- Brattsand, M.eEgelrud, T. (1999). Purification, molecular cloning, and expression of a human stratum corneum trypsin-like serine protease with possible function in desquamation. *J Biol Chem*, 274, pp. 30033-40.

Celulite: o que é, quais são as causas e como tratar. [Em linha]. Disponível em <<http://vejario.abril.com.br/blog/fabiano-serfaty/celulite-o-que-e-quais-sao-as-causas-e-como-tratar/>>. [Consultado em 15/12/2015].

Chiesa, R., *et al.* (2007). Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg*, 46, pp. 322-30.

David, R. B.;Paula, R. F. D.eSchneider, A. P. (2011). Gynoid lipodystrophy: concept, pathogenesis and nutritional management. *Revista Brasileira de Nutrição*, 26, pp. 202-6.

De La Casa Almeida, M., *et al.* (2013). Cellulite's aetiology: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 27, pp. 273-8.

Définition de la cellulite. [Em linha]. Disponível em <<https://cellulite.ooreka.fr/comprendre/cellulite>>. [Consultado em 15/12/2015].

Dermatologia trata da pele e dos anexos cutâneos. [Em linha]. Disponível em <<http://www.saopaulo.com.br/dermatologia-pele-anexos-cutaneos/>>. [Consultado em 15/12/2015].

Dry skin. [Em linha]. Disponível em <<http://www.stockphotos.ro/dry-skin-image59017770.html>>. [Consultado em 22/10/2015].

Duarte, A. (2012). A utilização de Radiofrequência como técnica de tratamento da flacidez corporal. *Faculdade Ávila*, pp. 1-11.

Eberhardt, R. T.eRaffetto, J. D. (2005). Chronic venous insufficiency. *Circulation*, 111, pp. 2398-409.

Egelrud, T. (2000). Desquamation in the stratum corneum. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 208, pp. 44-5.

Egelrud, T.eLundstrom, A. (1991). A chymotrypsin-like proteinase that may be involved in desquamation in plantar stratum corneum. *Arch Dermatol Res*, 283, pp. 108-12.

- Eklof, B., *et al.* (2004). Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*, 40, pp. 1248-52.
- Entendendo o seu corpo: a doença venosa. [Em linha]. Disponível em <<http://vascular.pro/content/entendendo-o-seu-corpo-doen%C3%A7a-venosa>>. [Consultado em 07/01/2016].
- Estrela, J., *et al.* (2013). Efeitos do LED na flacidez tissular facial. *Revista Científica da Escola de Saúde UP*, pp. 29-36.
- Fischer, F., *et al.* (2011). Folic acid and creatine improve the firmness of human skin in vivo. *J Cosmet Dermatol*, 10, pp. 15-23.
- Gawkrodger, D. J. (2002). *Dermatology: an illustrated colour text*. Edinburgh, Churchill Livingstone.
- Gomes, E. A. (2015). Radiofrequência no tratamento da flacidez *Faculdade Ávila*, pp.
- Gschwandtner, M. E.eEhringer, H. (2001). Microcirculation in chronic venous insufficiency. *Vasc Med*, 6, pp. 169-79.
- Hariya, T., *et al.* (2003). Proposal of a novel slimming theory (UCP theory) and development of slimming odorants. *Proceedings 6th Scientific Conference of the Asian Society of Cosmetic Scientists*, pp. 207–220.
- Heising, S., *et al.* (2009). Cutaneous vasomotion in patients with chronic venous insufficiency and the influence of compression therapy. *Clin Hemorheol Microcirc*, 41, pp. 57-66.
- Hexsel, D.;Orlandi, C.eZechmeister Do Prado, D. (2005). Botanical extracts used in treatment of cellulite. *Dermatol. Surg.*, 31, pp. 866-872.
- Imokawa, G.eIshida, K. (2015). Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. *Int J Mol Sci*, 16, pp. 7753-75.

- Imokawa, G.;Nakajima, H.eIshida, K. (2015). Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging II: over-expression of neprilysin plays an essential role. *Int J Mol Sci*, 16, pp. 7776-95.
- Ishida-Yamamoto, A.eKishibe, M. (2010). Involvement of corneodesmosome degradation and lamellar granule transportation in the desquamation process. *Med Mol Morphol*, 44, pp. 1-6.
- Kalus, U., *et al.* (2004). Improvement of cutaneous microcirculation and oxygen supply in patients with chronic venous insufficiency by orally administered extract of red vine leaves AS 195: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Drugs R D*, 5, pp. 63-71.
- Khan, M. H., *et al.* (2010a). Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*, 62, pp. 361-70; quiz 371-2.
- Khan, M. H., *et al.* (2010b). Treatment of cellulite: Part II. Advances and controversies. *J Am Acad Dermatol*, 62, pp. 373-84; quiz 385-6.
- Kligman, A. M.;Pagnoni, A.eStoudemayer, T. (1999). Topical retinol improves cellulite. *J. Dermatol. Treat*, 10, pp. 119–125.
- Kruglikov, I. (2011). The Pathophysiology of Cellulite: Can the Puzzle Eventually Be Solved? *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 2012, pp. 1-7.
- Liu, S., *et al.* (2014). Effects of dimethylaminoethanol and compound amino acid on D-galactose induced skin aging model of rat. *ScientificWorldJournal*, 2014, pp. 507351.
- Luebberding, S.;Krueger, N.eSadick, N. S. (2015). Cellulite: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*, 16, pp. 243-56.
- Milstone, L. M. (2004). Epidermal desquamation. *J Dermatol Sci*, 36, pp. 131-40.
- Moncrieff, G., *et al.* (2013). Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement. *Clin Exp Dermatol*, 38, pp. 231-8; quiz 238.

- Moura, R., *et al.* (2009). Correlação entre classificação clínica CEAP e qualidade de vida na doença venosa crônica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, pp.
- Oliveira, R. e Santos, D. (2011). Sistemas Transdérmicos. *In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos.* Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 152-153.
- Ortonne, J. P., *et al.* (2008). Cellulite and skin ageing: is there any interaction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 22, pp. 827-34.
- Pascarella, L.;Bergan, J. J.eMekenas, L. V. (2006). Severe chronic venous insufficiency treated by foamed sclerosant. *Ann Vasc Surg*, 20, pp. 83-91.
- Paubert-Braquet, M.;Lefrançois, G.ePicquot, S. (1992). Etude in vitro du pouvoir antiprurigineux du glycolle: effet sur la dégranulation des mastocytes. pp. 95:2-3.
- Portal da Sociedade Brasileira de Dermatologia. [Em linha]. Disponível em <<http://www.sbd.org.br/doencas/envelhecimento>>. [Consultado em 10/10/2014].
- Prista, L. N. et al. (2011). Administração de medicamentos. *In: Prista, L. N. et al. (Eds.). Tecnologia Farmacêutica - I volume.* Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 93-98.
- Proksch, E.eLachapelle, J. M. (2005). The management of dry skin with topical emollients--recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges*, 3, pp. 768-74.
- Quatresooz, P., *et al.* (2006). Cellulite histopathology and related mechanobiology. *Int J Cosmet Sci*, 28, pp. 207-10.
- Rawlings, A. V. (2006). Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci*, 28, pp. 175-90.
- Rawlings, A. V. (2014). Molecular basis for stratum corneum maturation and moisturization. *Br J Dermatol*, 171 Suppl 3, pp. 19-28.

- Rawlings, A. V.eMatts, P. J. (2005). Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol*, 124, pp. 1099-110.
- Rawlings, A. V.eVoegeli, R. (2012). Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res*, 351, pp. 217-35.
- Robinson, L. R., *et al.* (2005). Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmet Sci*, 27, pp. 155-60.
- Rossi, A. B.eVergnanini, A. L. (2000). Cellulite: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 14, pp. 251-62.
- Royalty Free Stock Photo: Old and Young Skin. [Em linha]. Disponível em <<https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photo-old-young-skin-image8515635>>. [Consultado em 22/10/2015].
- Sandri, G. D. A. (2011). Tratamento endovascular das obstruções venosas crônicas do segmento iliocaval. *J Vasc Bras*, 10, pp. 137-44.
- Sato, J., *et al.* (1998). Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol*, 111, pp. 189-93.
- Sator, P. G., *et al.* (2001). The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas*, 39, pp. 43-55.
- Schmid-Schonbein, G. W.;Takase, S.eBergan, J. J. (2001). New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology*, 52 Suppl 1, pp. S27-34.
- Silva, A., *et al.* (2013). Os efeitos do Kinesio Taping e da Radiofrequência na flacidez cutânea glútea. *Revista Científica da Escola de Saúde UP*, pp. 11-18.
- Smith, P. C. (2006). Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 32, pp. 577-83.

- Suzuki, Y., *et al.* (1993). Detection and characterization of endogenous protease associated with desquamation of stratum corneum. *Arch Dermatol Res*, 285, pp. 372-7.
- The Integumentary System. [Em linha]. Disponível em <<https://www.emaze.com/@ALCOOWLI/Integumentary-system>>. [Consultado em 22/10/2015].
- Turati, F., *et al.* (2014). Efficacy of cosmetic products in cellulite reduction: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28, pp. 1-15.
- Varicose Veins. [Em linha]. Disponível em <<http://www.theveincompany.com/varicose-veins/>>. [Consultado em 24/05/2016].
- Wahli, W. (2002). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): from metabolic control to epidermal wound healing. *Swiss Med Wkly*, 132, pp. 83-91.
- Zerini, I., *et al.* (2015). Cellulite treatment: a comprehensive literature review. *J Cosmet Dermatol*, 14, pp. 224-40.