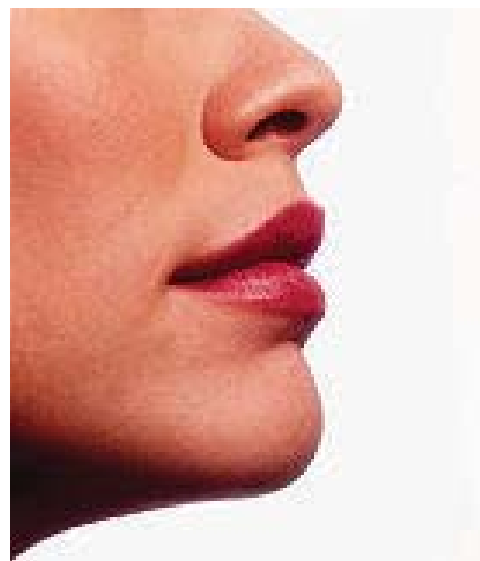




# Nutrição e a Pele

## Nutrition and the Skin

**Monografia**



**Ana Margarida Pereira da Silva de Portugal Dias**

**Orientador: Dr. Amadeu Armada**

**Porto, 2008**



## Índice

Lista de Abreviaturas.....	ii
Resumo e Palavras Chave.....	ii
Abstract and Keywords .....	iii
1. Introdução .....	1
2. A Pele.....	1
3. Nutrição e Pele.....	4
3.1 Vitamina A.....	7
3.2 Vitamina E .....	10
3.3 Vitamina C.....	12
3.4 Selênio .....	14
3.5 Magnésio.....	15
3.6 Cobre .....	16
3.7 Zinco .....	17
3.8 Ácidos Gordos Essenciais .....	18
3.8.1 Ácidos Gordos Poliinsaturados n-6 .....	18
3.8.2 Ácidos Gordos Poliinsaturados n-3 .....	20
3.9 Polifenóis.....	22
3.10 Vitamina D.....	25
3.11 Outros Nutrientes/ Compostos .....	27
4. Nutrição e Envelhecimento da Pele .....	28
5. Análise Crítica e Conclusões.....	31
6. Referências Bibliográficas.....	35

## **Lista de Abreviaturas**

**UV** – ultravioleta

**ADN** – ácido desoxirribonucleico

**MPM** – metaloproteinases da matriz

**NADPH** – Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

**13-HODE** – ácido 13-hidroxiocetadecadienóico

**12-HETE** – ácido 12-hidroxiicosaetetraenóico

**15-HETE** – ácido 15-hidroxiicosaetetraenóico

**PGE1** – prostaglandina E1

**PGE2** – prostaglandina E2

**LTB4** – leucotrieno B4

**EPA** – ácido eicosapentanóico

**DHA** – ácido docosahexanóico

**17-HODHE** – ácido 17-hidroxicosahexaenóico

**EC** – epicatequina

**EGC** – epigalocatequina

**EGCG** – epigalocatequina galato

## **Resumo**

A pele é o maior órgão do corpo humano, responsável pela separação entre o meio externo e o meio interno, sendo fundamental na protecção contra agressões externas e na regulação da temperatura e homeostasia corporais, assumindo ainda funções sensoriais, imunológicas e bioquímicas.

Vários estudos têm demonstrado a importância de determinados micronutrientes e outros compostos presentes em alimentos na realização de algumas destas funções, assim como na manutenção da integridade e capacidade de reparação da pele. As vitaminas A, E, C, D e os carotenóides, os oligoelementos selénio, zinco e cobre, o mineral magnésio, os ácidos gordos poliinsaturados n-6 e n-3, e os polifenóis são os exemplos melhor estudados.

São reconhecidas a estes compostos características que lhes permitem contribuir de forma positiva na protecção contra a radiação UV, cicatrização, síntese de melanina, regulação do crescimento e diferenciação celulares, resposta antiinflamatória, manutenção da impermeabilidade e no antienvhecimento.

**Palavras-chave:** pele, funções, vitamina A, vitamina E, vitamina C, vitamina D, carotenoides, selénio, zinco, cobre, magnésio, ácidos gordos poliinsaturados n-6 e n-3, polifenóis.

**Abstract**

Skin is the largest organ of the human body, responsible for separation between internal and external environment, and is essential in external damage protection, regulation of body temperature and homeostasis, having also sensitive, immunological and biochemical functions.

Several studies have demonstrated the importance of some micronutrients and non nutrient substances in some of this functions, as well as in maintenance of skin's integrity and healing ability. Vitamins A, E, C, D and carotenoids, the trace elements selenium, zinc and copper, the mineral magnesium, polyunsaturated fatty acids n-6 and n-3, and polyphenols are the best studied examples.

These compounds have characteristics that are helpful in UV radiation protection, wound healing, melanin synthesis, regulation of cellular growing and differentiation, anti-inflammatory response, keeping impermeability properties and anti-aging.

**Keywords:** skin, functions, vitamin A, vitamin E, vitamin C, vitamin D, carotenoids, selenium, zinc, copper, magnesium, polyunsaturated fatty acids n-6 and n-3, polyphenols.

## **1. Introdução**

A pele é o maior órgão do corpo humano. Recobre a superfície corporal, formando uma fronteira anatômica, fisiologicamente especializada entre o meio interno e externo, essencial à vida. A barreira que cria, entre o meio interno e o meio externo, permite-lhe proteger o corpo das agressões externas e influenciar a regulação corporal, assumindo também funções sensoriais, imunológicas e bioquímicas. <sup>(1-5)</sup>

Por ser a parte mais visível do corpo, a pele funciona também como um espelho do que se passa internamente, revelando desequilíbrios e manifestando necessidades do organismo. <sup>(4)</sup>

Mas, para além das suas funções biológicas, tem ainda um papel fundamental na aparência física, estando fortemente associada à percepção da idade e da beleza dos indivíduos. <sup>(4)</sup>

Como qualquer outro tecido corporal, a pele tem necessidades nutricionais específicas, de forma a garantir uma formação, desenvolvimento e regeneração adequados assim como uma correcta realização das suas funções biológicas. <sup>(4)</sup>

Embora seja uma área ainda pouco explorada, acredita-se que a alimentação contribui para a satisfação das necessidades da pele, fornecendo-lhe micronutrientes e outros compostos, importantes para a sua integridade e actividade.

## **2. A Pele**

A pele é constituída por duas camadas distintas: a epiderme e a derme. A epiderme é a camada mais superficial, constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. Existem quatro tipos de células na epiderme:

queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel, sendo as mais abundantes os queratinócitos. De acordo com o grau de maturação dos queratinócitos, a epiderme pode ser dividida em 5 camadas: camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. A camada basal é a mais profunda, encontrando-se sobre a membrana basal que separa a derme da epiderme. É nesta camada e na parte mais profunda da seguinte (camada espinhosa), que ocorre a formação dos queratinócitos. Estes continuam a sua maturação ao longo das camadas seguintes. Na camada córnea os queratinócitos já não são mais do que células mortas e sem núcleo, com o citoplasma repleto de queratina.<sup>(2, 3)</sup>

Quanto aos melanócitos, podem encontrar-se na junção da derme com a epiderme ou então entre os queratinócitos da camada basal da epiderme. Os melanócitos sintetizam um pigmento castanho escuro, a melanina. A síntese de melanina tem como substrato o aminoácido tirosina que, por acção da enzima tirosinase dá origem à 3,4 diidroxifenilalanina (dopa) que, novamente por acção da tirosinase forma a dopa-quinona. Após várias reacções, a dopa-quinona dá origem à melanina.<sup>(2, 6)</sup>

Os grânulos de melanina formados são posteriormente injectados no citoplasma dos queratinócitos, que a armazenam. A melanina é responsável pelo escurecimento da pele por exposição à luz solar. O processo de escurecimento é resultante, inicialmente, do escurecimento da melanina pré existente (por foto-oxidação) e da aceleração da transferência da melanina para os queratinócitos e, numa segunda fase, do aumento da síntese de melanina. Embora esta seja a acção visível da melanina, como resposta à luz solar, a sua principal função é absorver radiação ultravioleta (UV) e visível.<sup>(2, 3)</sup>



As células de Langerhans encontram-se por toda a epiderme, entre os queratinócitos. Detectam antigénios, que captam e apresentam aos linfócitos T locais, tendo por isso um importante papel nas reacções imunológicas cutâneas.<sup>(2)</sup>

As células de Merkel são mecano-receptores, responsáveis pela sensibilidade táctil. Localizam-se na parte mais profunda da epiderme, encontrando-se apoiadas na membrana basal. Este tipo de células é exclusivo da pele espessa, presente nas superfícies sujeitas a fricção, por manipulação ou locomoção, como é o caso da pele da palma das mãos e da planta dos pés.<sup>(2, 3)</sup>

Abaixo da epiderme encontra-se a derme. A derme é constituída por tecido conjuntivo, no qual se apoia a epiderme e é responsável pela união entre a pele e o tecido celular subcutâneo (hipoderme).<sup>(2)</sup>

Existem duas camadas distintas na derme: a camada papilar e a reticular. A camada papilar é a mais superficial e apresenta uma organização irregular, com saliências, as papilas dérmicas. A principal função das papilas dérmicas é aumentar a superfície de contacto entre a derme e a epiderme, reforçando a sua ligação. Abaixo da camada papilar localiza-se a camada reticular. Ambas as camadas são ricas em fibras elásticas, responsáveis pela elasticidade da pele.<sup>(2)</sup>

Estão presentes na derme várias estruturas derivadas da epiderme, como é o caso dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas e salivares.<sup>(2)</sup>

Internamente à derme encontra-se a hipoderme, ou tecido celular subcutâneo que, embora já não faça parte da pele, é fundamental na união da derme aos órgãos adjacentes e é responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas em que se apoia. Outra função da hipoderme é a reserva de energia e protecção contra o frio, como resultado da riqueza em tecido adiposo.<sup>(2)</sup>

A complexidade celular e estrutural da pele torna-a apta à realização de várias funções, nomeadamente regulação da temperatura e homeostasia corporais, protecção contra danos mecânicos e químicos, invasão bacteriana e radiação, desempenhando também funções a nível sensorial (sendo responsável pela sensibilidade táctil), da defesa imunológica e da síntese de previtamina D. <sup>(1-4, 7, 8)</sup>

### **3. Nutrição e Pele**

O funcionamento e aparência da pele são afectados por factores endógenos e ambientais. Por um lado a pele é susceptível à predisposição genética, ao estado imune, hormonal, nutricional, e ao stress. Por outro lado encontra-se exposta a numerosos factores ambientais como a radiação UV, radicais livres, compostos tóxicos e alergénios. <sup>(1, 4)</sup>

Uma das primeiras associações feitas entre nutrição e pele foi relativa às manifestações cutâneas de carências nutricionais específicas, como é o caso da pelagra e do escorbuto. Embora estas deficiências nutricionais afectem também outros tecidos, são acima de tudo visíveis na pele. <sup>(4, 9)</sup>

Esta característica da pele de revelar desequilíbrios do organismo é também observada em certas reacções imunológicas, como é o caso de algumas alergias alimentares. Mas nessas situações, a pele pode não só ser o local do corpo onde as manifestações são mais visíveis, como algumas das suas células, nomeadamente as células de Langerhans, podem estar também envolvidas no desencadear de reacções imunológicas. <sup>(7)</sup>

No entanto, estudos recentes têm mostrado novas associações entre nutrição e pele, das quais se destaca a relação entre nutrição e fotoprotecção.

A pele humana está constantemente exposta à radiação solar (radiação UV, visível e infravermelha). A radiação UV é responsável pela formação de espécies reactivas de oxigénio e radicais livres na pele. <sup>(1, 4, 10)</sup>

Na pele exposta à radiação solar, há uma formação constante de espécies reactivas de oxigénio e radicais livres, que são rapidamente neutralizados por substâncias antioxidantes, mantendo-se um equilíbrio pró-oxidante – antioxidante, que garante estabilidade celular e tecidual. No entanto, se a defesa antioxidante está esgotada, as espécies reactivas de oxigénio e radicais livres podem causar oxidação de compostos celulares como lípidos, proteínas e ADN, estando implicadas na etiologia de vários distúrbios na pele, nomeadamente cancro da pele (fotocarcinogénese), fotoenvelhecimento e fotoimunossupressão. <sup>(1, 4)</sup>

A presença de antioxidantes naturais nas camadas superficiais da pele é vista como um mecanismo de defesa contra a radiação UV, juntamente com o aumento da sua espessura, e da estimulação da melanogénese. <sup>(4, 11)</sup>

Estudos demonstraram que a quantidade de antioxidantes naturais presentes na pele é tanto maior quanto maior a administração exógena, quer por via oral ou tópica e que, regra geral, uma maior quantidade de antioxidantes significa maior protecção. <sup>(4)</sup>

No caso da pele, o meio clássico de administração, não só de antioxidantes mas também de outros compostos, é por aplicação tópica. No entanto esta via pode não ser a mais eficiente já que, quando presentes num creme, loção ou pasta, os antioxidantes específicos têm que estar na sua forma activa, ser estáveis quer na preparação quer na pele e conseguir penetrar a barreira cutânea. <sup>(4)</sup>

Como alternativa à aplicação tópica existe a administração oral, via alimentos e suplementos alimentares, que apresenta numerosas vantagens. Enquanto que

quando administrados tópicamente a acção dos antioxidantes fica limitada ao local da aplicação, na administração oral os antioxidantes são metabolizados e distribuídos na sua forma activa para todos os compartimentos da pele. Para além disso os antioxidantes administrados topicamente são afectados por lavagem, transpiração ou fricção, o que não acontece aos antioxidantes administrados oralmente. Ainda que vantajosa, esta via tem os seus factores limitantes, nomeadamente a absorção intestinal dos antioxidantes e a sua capacidade de alcançar a circulação sanguínea. <sup>(4, 11)</sup>

Estudos em humanos demonstraram que uma alimentação rica em compostos como vitamina A, C, E e carotenóides, entre outros, tem um efeito protector contra a radiação UV, ajudando a eliminar espécies reactivas de oxigénio e a neutralizar radicais livres. <sup>(1, 4, 10, 12-18)</sup>

Tem sido também estudada a relação entre nutrição e aparência da pele. A aparência da pele está associada a propriedades como hidratação, produção de sebo e acidez. A hidratação da pele está relacionada com a presença de água na camada córnea que, quando em quantidade adequada é responsável por uma aparência lisa e uma textura suave. Quanto ao sebo, este é secretado pelas glândulas sebáceas, formando uma camada lipídica protectora na superfície da pele que reduz a perda de fluidos através desta, ajudando a manter a hidratação. A acidez da pele está associada à presença de lípidos e aminoácidos na pele e é fundamental na protecção contra microrganismos patogénicos. <sup>(9)</sup>

Alguns trabalhos de investigação têm relacionado estas três propriedades da pele com a alimentação. <sup>(9)</sup>

Outra relação estudada, e também associada à aparência, é a importância da nutrição no antienvhecimento da pele. <sup>(4, 13, 18-20)</sup>

Tem sido também alvo de interesse a importância da nutrição noutros processos como cicatrização e acção anti-inflamatória, na pele.<sup>(21-23)</sup>

Seguidamente é descrita a acção de diversos micronutrientes e de outros compostos presentes em alimentos, na pele. Embora não sejam os únicos referidos na bibliografia consultada são os mais estudados e cujos mecanismos de acção são melhor conhecidos.

### **3.1 Vitamina A**

Vitamina A é uma família de compostos nutricionais lipossolúveis e essenciais, estruturalmente relacionados com o retinol e com o qual partilham a sua actividade biológica. O termo vitamina A inclui os retinóides e os carotenóides (provitamina A). Nos retinóides incluem-se o retinol e os seus metabolitos naturais e uma vasta gama de análogos sintéticos, com semelhanças estruturais com o retinol, podendo ter algumas das funções da vitamina A natural. Os carotenóides (provitamina A) são precursores alimentares do retinol, e são sintetizados principalmente por plantas. Sendo assim, os alimentos ricos em carotenóides encontram-se no reino vegetal, nomeadamente em frutos de cores escuras, e em vegetais como a cenoura, tomate e abóbora, e vegetais folhosos. O Homem, assim como outros animais, vai converter os carotenóides presentes nos alimentos em retinol e seus metabolitos. Consequentemente, os alimentos ricos em retinol vão ser de origem animal, como é o caso do fígado e dos lacticínios.<sup>(15, 24, 25)</sup>

A vitamina A é fundamental, entre outros aspectos, para a proliferação e diferenciação celular e um dos locais em que esse papel é mais visível é na pele. Aliás, uma das manifestações da carência de vitamina A é o desenvolvimento de

hiperqueratose folicular, em que há formação de grande quantidade de epitélio hiperqueratinizado à volta dos folículos pilosos.<sup>(15, 24, 26)</sup>

Os retinóides, tanto naturais como sintéticos, são habitualmente utilizados no tratamento de doenças da pele. Estes regulam o crescimento e diferenciação celular da epiderme, podendo ser utilizados na terapêutica de distúrbios hiperqueratóticos como a psoríase. A psoríase é uma dermatose resultante da renovação aumentada das células da epiderme e certos retinóides ajudam a normalizar este estado hiperproliferativo.<sup>(15, 27)</sup>

O 13-cis-ácido retinoico é um retinóide sintético, supressor da proliferação das glândulas sebáceas e da produção de sebo, e por essa razão muito utilizado no tratamento de alguns tipos de acne.<sup>(9, 24)</sup>

Alguns estudos mostraram também que a aplicação tópica de retinóides tem um efeito regenerador do colagénio, na pele fotoenvelhecida. Este efeito benéfico está relacionado com o seu papel na regeneração das fibras elásticas na pele fotoenvelhecida, por indução da expressão de fibrilina 1, e na inibição de algumas metaloproteinases da matriz (MPM), como a colagenase. As MPM são enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular e funcionam como factores angiogénicos. As MPM estão localizadas tanto nos queratinócitos (epiderme) como nos fibroblastos (derme) e a sua expressão é induzida pela radiação UV.<sup>(20, 28)</sup>

Relativamente aos carotenóides, são-lhes reconhecidos vários efeitos benéficos na pele. De entre os cerca de 600 carotenóides existentes na natureza, apenas um pequeno número se encontra nos alimentos e é biodisponível. Nesse grupo restrito encontram-se, entre outros, o  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno, luteína e zeaxantina, e que estão habitualmente presentes na epiderme e na derme. Os

carotenóides que se encontram na epiderme são secretados pelas glândulas sebáceas. Por essa razão, os locais da pele com maior produção de sebo, como a testa, são aqueles que têm maior concentração de carotenóides. <sup>(1, 29)</sup>

Os carotenóides têm uma acção antioxidante, sequestrando e bloqueando espécies reactivas de oxigénio e radicais livres, o que impede a lesão das membranas celulares. Os carotenóides têm também a capacidade de alterar características absortivas da pele e têm um efeito imunomodulador. <sup>(4)</sup>

De todos os carotenóides, aquele que tem sido alvo de maior atenção é o  $\beta$ -caroteno. <sup>(4)</sup>

Um estudo concluiu que o consumo de  $\beta$ -caroteno aumenta as propriedades reflectoras da pele. Foi também demonstrado que, apesar de a quantidade de carotenóides existente na pele não ser suficiente para actuar como protector solar físico, o  $\beta$ -caroteno pode ter uma acção fotoprotectora directa devido à sua capacidade física de absorver luz. Quantidades elevadas de  $\beta$ -caroteno estão também associadas a uma maior resistência à imunossupressão, após exposição à radiação UV, que se sabe estar associada ao desenvolvimento de fotocarcinogenese. <sup>(4)</sup>

O  $\beta$ -caroteno tem ainda um papel como antioxidante, sequestrando espécies reactivas de oxigénio e radicais livres. Um estudo realizado em ratos, mostrou que o  $\beta$ -caroteno era capaz de inibir a carcinogénese induzida pela radiação UV. <sup>(11)</sup>

Embora a maioria dos estudos se foque no  $\beta$ -caroteno, outros carotenóides vão ganhando cada vez mais destaque, como é o caso do licopeno, presente maioritariamente no tomate e produtos derivados deste, e que é descrito como sendo o carotenóide com maior acção antioxidante. São-lhe também reconhecidas propriedades fotoprotectoras e anticarcinogénicas, nomeadamente

na redução do risco de desenvolvimento de melanoma, uma neoplasia maligna dos melanócitos e que é a forma mais fatal de cancro da pele.<sup>(29-31)</sup>

Apesar da importância do consumo de vitamina A é fundamental fazê-lo em quantidades moderadas já que o excesso de vitamina A pode ter consequências graves. O consumo excessivo de carotenóides pode ter também consequências indesejadas, conferindo à pele uma cor amarela ou laranja.<sup>(24)</sup>

### **3.2 Vitamina E**

A vitamina E é um conjunto de moléculas com actividade biológica do  $\alpha$ -tocoferol, e encontra-se sob a forma de tocoferóis e tocotrienóis. É uma vitamina lipossolúvel, com uma importante função antioxidante. É um potente sequestrador dos radicais peróxido, prevenindo a peroxidação lipídica dos ácidos gordos poliinsaturados da camada fosfolipídica das membranas biológicas e das lipoproteínas plasmáticas.<sup>(24)</sup>

As principais fontes de vitamina E são os óleos vegetais, os grãos de cereais integrais, nozes, frutos, vegetais e algumas carnes.<sup>(15, 25)</sup>

A vitamina E está presente, entre outros locais, na pele. Tal como acontece com os carotenóides, a vitamina E é secretada pelas glândulas sebáceas. Consequentemente, os locais de maior produção de sebo vão ter maior concentração de vitamina E. A presença de vitamina E no sebo vai proteger os lípidos cutâneos da acção dos radicais livres.<sup>(1, 15, 24)</sup>

São reconhecidas à vitamina E propriedades fotoprotectoras, não só devido à sua acção antioxidante como também à sua capacidade absorptiva da radiação UV.<sup>(11)</sup>

Foi também demonstrada a inibição da imunossupressão induzida pela radiação UV, após suplementação (oral ou tópica) com vitamina E.<sup>(31)</sup>



Alguns estudos mostraram mesmo existir uma relação positiva entre vitamina E e redução do cancro da pele induzido pela radiação UV. <sup>(10, 11, 31)</sup>

Um estudo relacionou a acção antioxidante da vitamina E com a formação de células queimadas, após exposição à radiação UV. Células queimadas são queratinócitos com citoplasma eosinófilo, brilhante e reduzido, e com núcleo picnótico. Estes queratinócitos surgem na epiderme após exposição à radiação UV, podendo ser usados como marcadores da lesão induzida pela radiação UV. No entanto, nesse estudo, a vitamina E não protegeu as células da formação de queimaduras. Esta situação pode ser explicada por um facto já constatado em estudos anteriores. Nesses estudos a exposição à radiação UV causou deplecção da vitamina E na pele, como resultado da sua oxidação. <sup>(4)</sup>

Apesar de oxidada, a vitamina E pode ainda ser regenerada, por acção de outros antioxidantes, como a vitamina C. Sendo assim, quando usadas de forma sinérgica, a vitamina C protege a vitamina E da oxidação e permite que esta desempenhe as suas funções. Aliás, vários estudos têm vindo a comprovar a eficácia da suplementação conjunta de vitamina E com vitamina C, na redução de queimaduras solares. <sup>(4, 11)</sup>

Um outro trabalho de investigação procurou estudar a relação sinérgica entre vitamina E e carotenoides. No estudo comparou-se a acção da suplementação com carotenoides com a da suplementação com carotenoides e vitamina E na formação de eritema, uma lesão foto-oxidativa. Como resultado do estudo observou-se a formação menos pronunciada de eritema no grupo com suplementação com carotenoides e vitamina E, comparativamente com o grupo suplementado apenas com carotenoides. Sendo assim, a vitamina E pode

fornecer uma protecção adicional, quando comparada com a suplementação só com carotenoides. <sup>(17)</sup>

### 3.3 Vitamina C

Vitamina C é o nome dado a todos os compostos com actividade biológica do ácido ascórbico. As duas formas biologicamente activas são o ácido ascórbico (forma reduzida) e ácido dehidroascórbico (forma oxidada). <sup>(1, 24)</sup>

Entre as principais fontes alimentares de vitamina C encontram-se os frutos cítricos, vegetais verdes, tomate e batata. O ácido ascórbico é também por vezes adicionado a alguns alimentos como antioxidante. A quantidade de vitamina C nos alimentos é significativamente reduzida quando estes são cozinhados, sendo destruída e perdida para a água de cozedura. <sup>(24, 25)</sup>

O ácido ascórbico é um redutor biológico reversível, essencial como cofactor em reacções que necessitam de um ião metálico reduzido sendo, por essa razão, imprescindível para a formação de fibras de colagénio em praticamente todos os tecidos do corpo humano, incluindo a pele. O ácido ascórbico funciona como cofactor redutor da hidroxilação póstranslaccional de resíduos de prolina e lisina durante a síntese de colagénio. A enzima envolvida na hidroxilação da prolina, a hidroxílase da prolil, é dependente do ferro e necessita de oxigénio molecular, ácido ascórbico e  $\alpha$ -cetogluturato. Durante a reacção de hidroxilação o ferro é oxidado a  $Fe^{3+}$ , inactivando a enzima. A função do ácido ascórbico é reactivar a enzima por redução do ferro a  $Fe^{2+}$ . A reacção de formação da hidroxilisina é análoga à da hidroxiprolina. O ácido araquidónico participa como cofactor na hidroxilação de resíduos de lisina, reacção catalizada pela hidroxílase da lisil, que por sua vez é dependente do cobre. <sup>(6, 24, 32)</sup>

As unidades de hidroxiprolina e hidroxilisina formadas vão estabelecer pontes de hidrogénio que estabilizam a estrutura em tripla hélice do tropocolagénio, uma unidade essencial do procolagénio.<sup>(24)</sup>

O ácido ascórbico influencia também a secreção celular de procolagénio assim como a biossíntese de outros componentes do tecido conjuntivo como a elastina, a fibronectina e os proteoglicanos.<sup>(24)</sup>

Numa situação de carência de ácido ascórbico, pode haver hidroxilação insuficiente do colagénio, formando-se fibras anormais, o que pode resultar no desenvolvimento de lesões na pele e numa maior fragilidade dos vasos sanguíneos. Esta última situação é vista no escorbuto, patologia resultante da hipovitaminose C.<sup>(6, 24)</sup>

A vitamina C tem também uma reconhecida acção antioxidante. É, aliás, o antioxidante hidrossolúvel mais versátil e efectivo, doando electrões para eliminar vários radicais livres e espécies reactivas de oxigénio, voltando rapidamente ao seu estado reduzido, por acção de dadores como a glutatona e o NADPH.<sup>(24)</sup>

Na pele, a vitamina C vai proteger as membranas das células da peroxidação lipídica, de duas formas: a primeira ao eliminar os radicais peroxil na fase aquosa, ainda antes de iniciarem a peroxidação lipídica, e por regenerar a vitamina E. A regeneração da vitamina E é um exemplo da protecção antioxidante de forma indirecta da vitamina C, na qual o ácido ascórbico disponibiliza electrões que regeneram formas reduzidas activas de outros antioxidantes biológicos, não só a vitamina E, mas também a glutatona e flavonoides.<sup>(24)</sup>

A vitamina C funciona também como antioxidante intracelular, protegendo o ADN de lesões oxidativas.<sup>(24)</sup>

Associada à sua acção antioxidante, a vitamina C tem também um efeito fotoprotector, quer quando aplicada de forma tópica, quer quando administrada oralmente, prevenindo a formação de eritema e de queimaduras, após exposição à radiação UV. Um estudo experimental, realizado em ratos, mostrou que a vitamina C alimentar reduz o desenvolvimento de tumores induzidos pela radiação UV.<sup>(11, 13, 15, 20)</sup>

A vitamina C pode também influenciar a melanogénese. Isto porque o ácido ascórbico, quando aplicado topicamente, inibe a acção da enzima tirosinase, tendo um efeito supressor da pigmentação. Por essa razão a vitamina C é muitas vezes usada como “clareante”, principalmente em países orientais.<sup>(32)</sup>

No entanto, esta acção da vitamina C pode não ser desejável, já que a melanina é fundamental na protecção da pele da radiação UV.<sup>(11)</sup>

Apesar de a pele necessitar de vitamina C, e de se pensar que seria o órgão mais sensível à sua deficiência, estudos recentes mostraram que a pele pode manter-se com quantidades marginais de vitamina C enquanto que outros órgãos, como o cérebro ou os pulmões, sofrem muito mais nessas condições.<sup>(1)</sup>

### **3.4 Selénio**

O selénio é fundamental para a defesa contra o stresse oxidativo, regulação da hormona tiroideia e redução do estado oxidado da vitamina C e de outras moléculas. Encontra-se em quantidades apreciáveis nas vísceras, mariscos, carne e cereais.<sup>(24, 25)</sup>

O selénio ingerido, quer na forma orgânica quer inorgânica, é convertido pelo fígado em selenocisteína, usada na biossíntese de selenoproteínas, como a peroxidase da glutathione e a redutase da tioredoxina.<sup>(1)</sup>

Na pele o selénio está presente como parte da redútase da tioredoxina e da peroxidase da glutathione, que partilham o papel principal na defesa celular contra o stress oxidativo. Ambas as enzimas protegem a pele da formação de lesões oxidativas, ao eliminarem directamente espécies reactivas de oxigénio e radicais livres. Estudos mostraram que a redútase da tioredoxina está localizada na membrana celular dos queratinócitos, facto que assume especial importância na protecção contra a formação de lesões por radicais livres induzidos pela radiação UV. Outra importante função da redútase da tioredoxina é a regeneração do ácido ascórbico a partir do ácido dehidroascórbico.<sup>(1, 12, 24)</sup>

No entanto, sabe-se que a quantidade de redútase da tioredoxina na membrana celular dos queratinócitos não é igual em todos os indivíduos, estando relacionada com os diferentes fototipos de pele (I a VI, segundo a classificação de Fitzpatrick). Foram encontrados maiores níveis e uma actividade significativamente superior da enzima em peles mais escuras, razão pela qual se acredita que os níveis de selenoproteínas na pele são geneticamente determinados, reflectindo diferenças genéticas e raciais. É igualmente possível que as diferenças na composição em selenoproteínas nos vários tipos de pele estejam relacionadas com a existência de diferentes susceptibilidades ao dano induzido pela radiação UV.<sup>(1)</sup>

### **3.5 Magnésio**

O magnésio encontra-se largamente distribuído em fontes animais e vegetais. As suas principais fontes são os vegetais verde folhosos, cereais não refinados e produtos animais (carne e lacticínios).<sup>(24, 25)</sup>

O magnésio está envolvido no metabolismo de mais de 300 reacções metabólicas essenciais, entre elas o metabolismo lipídico.<sup>(24, 33)</sup>

Juntamente com outros catiões, é importante para a estabilização das membranas celulares (influenciando a sua fluidez e permeabilidade), a manutenção da homeostasia intracelular e para a activação de células envolvidas na cicatrização. Esta última função é fundamental para a reparação cutânea. Sabe-se que o aumento da concentração de  $Mg^{2+}$  e a redução da concentração de  $Ca^{2+}$ , nos primeiros estádios da cicatrização, está relacionado com o início da migração celular para o local da lesão.<sup>(24, 33)</sup>

Por outro lado, o facto de o magnésio ter um papel importante no metabolismo lipídico da epiderme, contribui também para a reparação da barreira impermeável à água.<sup>(24, 33)</sup>

### **3.6 Cobre**

O cobre está presente em vários alimentos. As suas principais fontes são os crustáceos, vísceras e cereais integrais.<sup>(24, 25)</sup>

O cobre é essencial para a acção de várias enzimas e a sua carência está associada a mudanças na actividade destas. Parte dessas enzimas dependentes do cobre são fundamentais para a pele, como é o caso da oxídase da lisina e da tirosinase.<sup>(24)</sup>

A enzima oxídase da lisina é essencial para o estabelecimento de pontes cruzadas de colagénio e elastina, durante a formação do tecido conjuntivo. Consequentemente o cobre é fundamental para a cicatrização.<sup>(21, 22, 24)</sup>

Em situações de deficiência severa de cobre há um declínio da actividade desta enzima. No entanto, na pele, e contrariamente ao que acontece na maioria dos órgãos e tecidos, a deficiência de cobre vai provocar mudanças pouco significativas na actividade da oxídase da lisina, pelo que a sua função não vai ser comprometida.<sup>(24)</sup>

A tirosinase, enzima envolvida na síntese de tirosina e na formação de melanina, é também dependente do cobre. Consequentemente, a carência severa de cobre vai ser responsável pela despigmentação do cabelo e da pele.<sup>(24)</sup>

Outras enzimas dependentes do cobre, como a superóxido dismutase, têm uma potente acção antioxidante.<sup>(24)</sup>

### **3.7 Zinco**

O zinco está presente em quantidades apreciáveis em carnes vermelhas, crustáceos e cereais integrais.<sup>(24)</sup>

O zinco assume um papel importante em várias funções da pele: morfogénese, reparação, manutenção, protecção e defesa pois é essencial para funções catalíticas, estruturais e reguladoras das proteínas e/ ou enzimas envolvidas nesses processos.<sup>(1)</sup>

Por ser importante para as vias anabólicas e pelo facto de ser cofactor de muitas enzimas envolvidas na síntese proteica, foram realizados estudos epidemiológicos que avaliaram a importância do zinco na cicatrização da pele. Os resultados desses estudos mostraram que o zinco afecta positivamente a cicatrização, mesmo em doentes críticos, como no caso de doentes queimados.

(21, 22)

A importância do zinco para a pele torna-se mais evidente em situações de carência. Uma das consequências da deficiência moderada de zinco é o desenvolvimento de pele áspera e atraso na cicatrização. Por outro lado, em situações de deficiência severa, como na acrodermatite enteropática, há uma absorção diminuída de zinco, com manifestações dermatológicas como dermatite pustular, eritema, áreas com eczema (inflamação) e alopecia.<sup>(1, 34)</sup>

### **3.8 Ácidos Gordos Essenciais**

Os Ácidos Gordos Essenciais n-6 e n-3 são componentes de lípidos específicos. Têm um papel estrutural e funcional, sendo necessários para a fluidez, flexibilidade e funcionalidade das membranas celulares, para a manutenção dos seus níveis óptimos de insaturação e para a biossíntese de lípidos intracelulares na camada córnea da pele. Têm ainda um papel regulador, ao serem precursores de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos).<sup>(4, 9, 24)</sup>

Na pele os ácidos gordos n-6 e n-3 são incorporados em ceramidas, podendo ser metabolizados pelas enzimas lipoxigenase e cicloxigenase numa grande variedade de metabolitos.<sup>(35)</sup>

#### **3.8.1 Ácidos Gordos Poliinsaturados n-6**

Os ácidos gordos poliinsaturados n-6 ou ácido linoleico, são abundantes na natureza, estando presentes nas sementes da maioria das plantas. Essas sementes são frequentemente utilizadas na produção de óleos alimentares, pelo que essa é, sem dúvida, uma boa fonte de ácido linoleico.<sup>(4, 36)</sup>

O ácido linoleico é o ácido gordo poliinsaturado mais abundante na pele humana, e está directamente envolvido na manutenção da barreira epidérmica à água, da integridade estrutural da camada córnea e da proliferação celular da pele.<sup>(9, 23)</sup>

O ácido linoleico é convertido no organismo, primeiro em ácido  $\gamma$ -linolenico, seguidamente em ácido dihomo- $\gamma$ -linolenico, e finalmente em ácido araquidónico. Existe ainda outra via de conversão, na qual o ácido linoleico dá origem ao ácido 13-hidroxiocetadecadienoico (13-HODE).<sup>(23)</sup>

O ácido araquidónico está presente na pele, nos fosfolípidos da epiderme, onde vai sofrer transformações oxidativas, por intermédio da via da cicloxigenase e da via da lipoxigenase. As transformações resultantes da via da cicloxigenase dão



origem a prostaglandinas e tromboxanos de série 2. Quanto à via da lipoxigenase, vai ser responsável pela geração, entre outros, de ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico (12-HETE), 15-hidroxi-eicosatetraenoico (15-HETE), prostaglandina E1 (PGE1) e leucotrienos de série 4. <sup>(23, 24)</sup>

Os eicosanoides modulam várias funções celulares, a nível cardiovascular, pulmonar, imune, reprodutor e secretor. Alguns dos eicosanoides resultantes do metabolismo do ácido araquidónico, como prostaglandina E2 (PGE2), 12-HETE e leucotrieno B4 (LTB4), são importantes mediadores de respostas imunes, indutores da inflamação e quando produzidos em excesso podem desencadear desordens inflamatórias e proliferativas. A nível da pele essa produção excessiva pode ser responsável pelo desenvolvimento, entre outras condições e patologias, de psoríase, causando hiperproliferação epidérmica e inflamação cutânea. Por outro lado, outros metabolitos, como o PGE1 e 15-HETE, têm uma acção anti-inflamatória. <sup>(4, 23, 24)</sup>

No entanto, a epiderme é o único local do corpo que metaboliza preferencialmente o ácido linoleico em 13-HODE em vez de formar ácido  $\gamma$ -linolenico e posteriormente ácido araquidónico. Isto porque a enzima responsável pela metabolização de ácido linoleico em ácido  $\gamma$ -linolenico se encontra em quantidade reduzida na epiderme. <sup>(23)</sup>

O ácido 13-HODE, funciona como modulador da actividade e expressão da cínase C de proteínas epidérmica, que se sabe estar associada à hiperproliferação epidérmica. <sup>(23)</sup>

Estudos mostraram que os óleos de plantas ricos em ácidos gordos essenciais n-6 têm um efeito benéfico em desordens inflamatórias da pele. Nessas patologias, os valores de metabolitos pro-inflamatórios estão aumentados. O consumo de

alimentos ricos em ácido linoleico vai fazer com que haja uma competição na síntese de metabolitos, entre proinflatórios e antinflatórios, levando à diminuição da síntese de metabolitos proinflatórios.<sup>(4)</sup>

Por outro lado, em situações de deficiência alimentar de ácido linoleico ou em patologias em que há uma reduzida taxa de conversão nos seus metabolitos, nomeadamente no eczema atópico, há desenvolvimento de lesões na pele, como *secura*, descamação e vermelhidão. Estas manifestações são resultantes do aumento da taxa de proliferação celular da epiderme e de uma dramática redução da impermeabilidade à água.<sup>(9)</sup>

### **3.8.2 Ácidos Gordos Poliinsaturados n-3**

Os ácidos gordos poliinsaturados n-3 ou ácido  $\alpha$ -linolénico, encontram-se principalmente em óleos de peixe como o óleo de fígado de bacalhau e nos peixes mais ricos em gordura, como a cavala e o salmão.<sup>(4)</sup>

O ácido linolénico é metabolizado no organismo em ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexanoico (DHA). EPA e DHA são precursores de prostanoídes de série 3 (tromboxano A<sub>3</sub> e prostaciclina I<sub>3</sub>) e de leucotrienos de série 5 (leucotrieno B<sub>5</sub>). O tromboxano A<sub>3</sub> é um fraco agregante plaquetário, a prostaciclina I<sub>3</sub> é um vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária e o leucotrieno B<sub>5</sub> (LTB<sub>5</sub>) é um fraco indutor da inflamação e fraco agente quimiotático. Por outro lado, a presença dos metabolitos EPA e DHA leva à diminuição da produção de PGE<sub>2</sub> e de LTB<sub>4</sub>, ambos indutores da inflamação, assim como de tromboxano A<sub>2</sub>, potente agregante plaquetário e vasoconstritor. Consequentemente reconhece-se ao n-3 uma acção antinflatória e antitrombótica.<sup>(36)</sup>

Como referido anteriormente, os prostanoídes de série 2 e leucotrienos de série 4 são induzidos pelo ácido linoleico. Sabe-se que quando uma alimentação é suplementada com ácidos gordos n-3, estes vão substituir, parcialmente, os ácidos gordos n-6 de praticamente todas as células, por competirem com o n-6, como substrato da cicloxigenase e da lipoxigenase. Consequentemente vai haver uma redução da síntese dos metabolitos de n-6.<sup>(24, 36)</sup>

Nem o EPA nem o DHA estão presentes na epiderme normal. Isto porque ambos são metabolizados na epiderme em metabolitos monoidroxilados. O EPA é metabolizado em ácido 15-hidroxipentanoico (15-HEPE) e o DHA em ácido 17-hidroxidocosahexanoico (17-HODHE), que se acumulam na epiderme.<sup>(23, 24)</sup>

Vários estudos mostraram que a suplementação com óleos de peixe, contendo ácidos gordos n-3, tem efeitos benéficos nas inflamações cutâneas. Alguns desses estudos focaram-se em doentes com psoríase, tendo-se observado uma melhoria significativa das lesões, após suplementação. Esta melhoria está associada à substituição parcial dos ácidos gordos n-6 e seus metabolitos indutores de inflamação, por ácidos gordos n-3, a nível dos fosfolípidos da epiderme.<sup>(4, 23)</sup>

Outros estudos demonstraram que o n-3 tem uma acção fotoprotectora. Observou-se que a suplementação com óleos de peixe ricos em n-3 é responsável por uma redução da concentração de PGE<sub>2</sub>, na pele irradiada. O PGE<sub>2</sub> é um importante mediador da formação de células queimadas e da imunossupressão, induzidas pela radiação UV. Na pele irradiada, a suplementação com n-3 e consequente diminuição de PGE<sub>2</sub> vai estar implicada, pelo menos em parte, na redução da formação de eritema e redução parcial da imunossupressão.<sup>(4, 37)</sup>

Ficou também demonstrada, num teste clínico, a redução da formação de células queimadas e de inflamação resultantes da radiação UV, após 3 meses de ingestão de óleo de peixe.<sup>(11)</sup>

Uma alimentação com uma maior proporção de n-3 relativamente a n-6 está também associada a um menor risco de desenvolvimento de carcinoma não melanoma.<sup>(12)</sup>

No entanto, sabe-se que os ácidos gordos n-3 têm uma natureza instável, estando sujeitos à acção lesiva dos radicais livres. Na pele irradiada, à medida que aumenta a concentração de ácidos gordos n-3, aumenta a sua susceptibilidade à peroxidação lipídica. Mas esta situação pode ser evitada se se conseguir proteger os ácidos gordos n-3 da acção dos radicais livres. Essa acção protectora é realizada por outros compostos, antioxidantes, como as vitaminas C e E.<sup>(4)</sup>

### **3.9 Polifenois**

Os polifenois são compostos presentes, por exemplo, no chá verde. Estão associados a efeitos benéficos na pele, apesar de se desconhecer, pelo menos em parte, o seu exacto mecanismo de acção.<sup>(1)</sup>

O chá verde é uma bebida muito popular, uma das mais consumidas depois da água, feito a partir de folhas secas e não fermentadas de *Camellia sinensis*. O facto de não sofrer fermentação evita a oxidação e polimerização de derivados das catequinas, como acontece com as folhas de chá preto. Esses derivados das catequinas são vulgarmente chamados de compostos polifenoicos. As principais catequinas encontradas no chá verde são a epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC) e epigalocatequina galato (EGCG). Sabe-se que estes compostos têm uma acção antioxidante, antiinflamatória e anticarcinogénica. De todas as catequinas, a

mais extensamente estudada é a EGCG, sendo também aquela que se encontra em maior concentração no chá verde. <sup>(11, 24, 38, 39)</sup>

Na pele, a EGCG do chá verde vai ter uma potente acção antioxidante, podendo inibir a formação de eritema induzido pela radiação UV, a imunossupressão e a fotocarcinogénese, tendo sido também demonstrada uma acção anti-inflamatória, quando administrada tópicamente ou oralmente. <sup>(11, 16, 24, 40)</sup>

Quando administrada antes da exposição à radiação UV, a EGCG tem um efeito protector contra as espécies reactivas de oxigénio induzidas pela radiação e associadas ao dano do ADN e à formação de eritema. A EGCG previne também a imunossupressão, por indução da citocina imunorreguladora interleucina-12. <sup>(11, 31, 38, 40)</sup>

A função protectora da fotocarcinogénese é tanto em termos de incidência como de multiplicação e tamanho do tumor. Essa função pode, por um lado, estar relacionada com a já referida protecção contra o dano do ADN. Por outro lado, a EGCG promove o sequestro e a apoptose de células do melanoma, tendo também uma acção inibitória do cancro não melanoma. A EGCG tem ainda propriedades antiangiogénicas, por inibição da expressão de algumas MPM. <sup>(31, 38, 39, 41)</sup>

Por todas as razões acima mencionadas e por apresentar uma toxicidade negligenciável, encontram-se disponíveis no mercado vários produtos para cuidado da pele com polifenóis do chá verde na sua composição. <sup>(31)</sup>

Outros polifenóis, como os flavonoides e as isoflavonas, têm também actividade antioxidante para além de actuarem como inibidores/ indutores enzimáticos, podendo influenciar as vias anti-inflamatórias assim como a divisão celular.

Algumas destas acções dos flavonoides e isoflavonas têm como consequência a inibição da mutagenicidade.<sup>(16, 24)</sup>

Os flavonoides encontram-se maioritariamente presentes em frutos e vegetais. Entre todos, o mais estudado é a quercetina. O interesse parece ser justificado, já que a quercetina mostrou ser efectiva na prevenção de certos cancros, como o cancro da pele.<sup>(24)</sup>

Outros flavonoides e isoflavonas, como a apigenina, genisteina, silimarina, curcumina e a nobiletina mostraram estar relacionados com a inibição de carcinomas da pele.<sup>(24, 31)</sup>

A apigenina mostrou inibir a carcinogénese induzida pela radiação UV, através da inibição do ciclo celular. Para além disso, tem também uma acção antiinflamatória e antioxidante, protegendo as células da pele da peroxidação lipídica.<sup>(24)</sup>

O genistein é uma isoflavona, abundante nos grãos de soja. Vários estudos mostraram a capacidade do genistein em inibir a carcinogénese química e a fotocarcinogénese. A sua acção anticarcinogénica na pele está associada aos seus efeitos antioxidantes e antiproliferativos, que mostraram também ser efectivos na redução da formação de eritema induzido pela radiação UV.<sup>(31, 38)</sup>

O silymarin é composto por uma mistura de flavonoides presentes no cardo do leite. Os estudos realizados com o silymarin mostraram a sua acção protectora da carcinogénese da pele (fotocarcinogénese e carcinogénese química), reduzindo de forma significativa a incidência, multiplicação e volume tumoral.<sup>(38)</sup>

A curcumina é um corante natural presente no açafrão e que, segundo foi demonstrado, reduz a formação de tumores na pele.<sup>(38)</sup>

A nobiletina, presente nos frutos cítricos, tem uma acção antifotoinflamatória, prevenindo a formação de danos agudos, como eritema e edema. Este flavonoide

inibe a produção de PGE2 induzida pela radiação UV-B, por supressão da enzima cicloxigenase Cox 2 nos queratinócitos e da a libertação de ácido araquidónico a partir dos fosfolípidos membranares, por inibição da actividade da enzima fosfolípase A2 citosólica, também induzida pela radiação UV-B, nos queratinócitos.<sup>(42)</sup>

### 3.10 Vitamina D

O termo vitamina D diz respeito a dois precursores, biologicamente inertes: vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol). A vitamina D<sub>2</sub> é derivada de plantas, produzida exogenamente e fornecida através da alimentação. A vitamina D<sub>3</sub> está também disponível em alguns alimentos, como os óleos de fígado de peixe (ex: óleo de fígado de bacalhau) e peixes gordos. Actualmente existem também alimentos fortificados com vitamina D (D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>), como é o caso do leite e de alguns cereais.<sup>(25, 43)</sup>

No entanto, a principal fonte de vitamina D não é fornecida por via alimentar, já que a vitamina D é maioritariamente sintetizada na pele.<sup>(43)</sup>

Na pele existe um precursor da vitamina D, a provitamina D<sub>3</sub>. Este precursor encontra-se, na sua maioria, armazenado na epiderme (60%), e o restante (40%) encontra-se na derme.<sup>(24)</sup>

A partir do precursor provitamina D<sub>3</sub> é formada a previtamina D<sub>3</sub>, como resultado da exposição à radiação UV-B. A provitamina D<sub>3</sub>, presente na membrana plasmática das células da pele, absorve radiação UV-B, o que vai desencadear uma alteração da sua conformação, dando origem à previtamina D<sub>3</sub>. Cerca de 80 a 90% da síntese de previtamina D<sub>3</sub> ocorre nas camadas mais activas da epiderme, nomeadamente na camada basal e na camada espinhosa. Apenas

uma pequena percentagem da síntese de previtamina D<sub>3</sub> (menos de 20%) ocorre na derme.<sup>(24)</sup>

Uma das limitações da síntese de previtamina D<sub>3</sub> é a presença de melanina. A melanina vai competir com a provitamina D<sub>3</sub> por fotões UV-B. Sabe-se que grupos raciais com pele pigmentada têm, por essa razão, um maior risco de deficiência de vitamina D, pelo que esses indivíduos necessitam de períodos de exposição à luz solar maiores que aqueles que não têm a pele pigmentada, para igual síntese de previtamina D<sub>3</sub>.<sup>(43)</sup>

Outros aspectos como a espessura da pele, a idade e o uso de protectores solares vão também influenciar a síntese de vitamina D. A espessura da pele e consequentemente o tecido disponível para a síntese de previtamina D<sub>3</sub> está relacionada com a idade, havendo uma diminuição da espessura das pregas cutâneas com o envelhecimento. Este facto associado a uma menor exposição à luz solar e a uma diminuição da produção de vitamina D<sub>3</sub> activa com o envelhecimento, podem aumentar o risco de avitaminose.<sup>(43, 44)</sup>

Quanto ao uso de protectores solares as opiniões não são consensuais. O uso de protectores solares é, sem dúvida alguma, benéfico na protecção da radiação UV mas, de facto, estes produtos limitam a síntese de previtamina D<sub>3</sub>. No entanto, a maioria dos estudos realizados concluiu que o uso de protectores solares permite uma exposição à radiação UV suficiente para a síntese adequada de previtamina D<sub>3</sub> na pele.<sup>(45)</sup>

Após a sua formação, a previtamina D<sub>3</sub> abandona a pele, evitando-se assim a sua destruição, visto ser muito sensível à fotodegradação. No fígado e nos rins a previtamina D<sub>3</sub> vai sofrer hidroxilações sucessivas, responsáveis pela sua transformação em vitamina D<sub>3</sub> activa.<sup>(24)</sup>



A principal função biológica da vitamina D<sub>3</sub> activa é a manutenção das concentrações de cálcio e fósforo no soro em proporções adequadas aos processos celulares, função neuromuscular e ossificação. A vitamina D<sub>3</sub> consegue alcançar esse objectivo aumentando a eficiência da absorção intestinal de cálcio e fósforo e ao mobilizar as reservas ósseas de ambos.<sup>(24, 43)</sup>

A nível cutâneo a vitamina D tem um papel importante na diferenciação epidérmica, inibindo a proliferação dos queratinócitos ao mesmo tempo que aumenta a sua diferenciação. Sabe-se também que, quando aplicada topicamente, a vitamina D<sub>3</sub> activa inibe a formação de células queimadas, induzidas pela radiação UV-B. Isto porque a vitamina D<sub>3</sub> activa induz a expressão de metalotioneína, um potente destruidor de radicais livres.<sup>(11, 31, 46)</sup>

Sendo assim, a vitamina D é um exemplo de uma vitamina importante para a pele e representa também a importância da pele para a nutrição.

### **3.11 Outros nutrientes/ compostos**

Ao longo da bibliografia são referidos outros nutrientes e compostos que, pelas suas propriedades, são importantes a nível cutâneo.

São exemplos desses nutrientes/ compostos a Ginkgo biloba, importante por conter substâncias com propriedades antioxidantes e o *Polypodium leucotomos*, por conter substâncias com acção antioxidante, imunomoduladora e anticarcinogénica.<sup>(4, 11, 47, 48)</sup>

A biotina, riboflavina e niacina são igualmente consideradas importantes para o desenvolvimento e manutenção de uma pele normal, já que este é um órgão largamente afectado em situações de carência de qualquer uma destas três vitaminas.<sup>(24)</sup>

O ácido cafeico e o ácido ferrúlico, presentes nas azeitonas e no azeite, são referidos como fotoprotectores, devido à sua acção antioxidante. Aliás, o ácido ferrúlico (sozinho ou juntamente com outros compostos antioxidantes) é frequentemente adicionado a loções cosméticas para prevenção de fotolesões e a alimentos, para inibir a peroxidação lipídica e o dano oxidativo.<sup>(11, 49)</sup>

São ainda referidos como importantes para a pele outros compostos/ alimentos, como a cafeína, o resveratrol e o *ginseng*, por induzirem a apoptose de células do melanoma.<sup>(11, 31)</sup>

Por último, é comum a associação entre determinados alimentos ou nutrientes e o desenvolvimento de acne. Embora tenham sido muitos os estudos realizados em torno dessa temática, poucos foram os que obtiveram resultados conclusivos. Um dos alimentos que se concluiu estar associado ao aumento do risco de desenvolvimento de acne, nomeadamente em adolescentes do sexo feminino, foi o leite. Nesses estudos é sugerida a existência de certos constituintes hormonais, como precursores de androgénios, no leite, em quantidade suficiente para terem efeitos biológicos em raparigas.<sup>(46, 50)</sup>

#### **4. Nutrição e Envelhecimento da Pele**

A busca da eterna juventude é, sem dúvida, uma das preocupações das sociedades actuais.<sup>(4)</sup>

Embora o processo de envelhecimento se desenvolva por todo o corpo, é maioritariamente visível na pele, já que as mudanças funcionais se vão reflectir na alteração da sua aparência física. Consequentemente este órgão é o principal alvo das atenções quando se fala em envelhecimento.<sup>(4, 20)</sup>

A constante preocupação com a aparência física levou ao desenvolvimento de inúmeros produtos de beleza e ditas fórmulas milagrosas, que prometem reverter os sinais do tempo.

Tendo em conta que parte desses produtos tem, na sua constituição, nutrientes ou outras substâncias presentes em alimentos, e referidos ao longo deste trabalho, surge a questão: até que ponto a nutrição pode influenciar o processo de envelhecimento da pele?

Sabe-se que o processo de envelhecimento da pele acompanha, por um lado, as mudanças fisiológicas progressivas, geneticamente determinadas, que ocorrem por todo o corpo. Por outro lado, o envelhecimento da pele é também resultante da acumulação de danos ambientais, como fotoenvelhecimento, hábitos tabágicos e alimentação. <sup>(13, 18, 20, 51)</sup>

Apesar de, até ao momento, ser impossível alterar a programação genética, o mesmo já não se pode dizer dos factores responsáveis pelo dano ambiental. Sendo assim, é possível prevenir e/ ou retardar o envelhecimento da pele, em idade precoce, evitando a exposição solar crónica e a adopção de hábitos tabágicos. No que diz respeito à alimentação, vários estudos mostraram que certos nutrientes têm um papel importante no atraso do envelhecimento cutâneo. De entre esses nutrientes destacam-se as vitaminas A, C, E e carotenoides. Alguns desses nutrientes são referidos pela sua acção antioxidante e papel na fotoprotecção tendo, por essa razão, impacto na redução do fotoenvelhecimento. É o caso das vitaminas C, E e carotenoides. <sup>(13, 15, 20, 51, 52)</sup>

Para além destas funções a vitamina C tem ainda outro papel no atraso do envelhecimento. Sabe-se que uma das consequências do envelhecimento é a redução da síntese de colagénio havendo, por essa razão, uma maior dificuldade

a nível da regeneração e cicatrização tecidual. A vitamina C, por participar na síntese de colagénio, é fundamental na manutenção dessa função. Um estudo mostrou que o baixo consumo de vitamina C, independentemente da idade e da exposição solar, está associado a uma maior prevalência de aparecimento de rugas e manchas senis, dois sinais visíveis do envelhecimento e resultantes da perda de elasticidade e da síntese reduzida de colagénio.<sup>(15)</sup>

O retinol é frequentemente mencionado como tendo propriedades antienvelhecimento e é utilizado como ingrediente em várias fórmulas, como cremes e loções. Vários estudos demonstraram que o retinol melhora a aparência da pele fotoenvelhecida, nomeadamente a nível da redução da formação de rugas. Embora a maioria dos estudos com o retinol seja relativo à sua aplicação tópica, é natural que a administração oral tenha efeitos semelhantes.<sup>(15, 20, 28, 52)</sup>

Outros nutrientes são também referidos como benéficos para a redução do envelhecimento. É o caso do ácido linolénico, por ser precursor de EPA e DHA, ambos fotoprotectores e por isso importantes na prevenção do fotoenvelhecimento.<sup>(13)</sup>

Embora a maioria dos estudos sobre envelhecimento se centre nos diferentes nutrientes, alguns focam-se nos alimentos consumidos. Foi o caso de um estudo que procurou estabelecer uma relação entre o desenvolvimento de rugas em idosos, de diferentes etnias, expostos à radiação solar, com o tipo de alimentos consumidos. Esse estudo concluiu que um maior consumo de vegetais, frutos, chá e azeite, está associado a uma menor prevalência de rugas.<sup>(19)</sup>

Relativamente aos vegetais, frutos e chá a explicação está associada à riqueza em vitaminas C, E e carotenoides dos dois primeiros e à presença de polifenóis no chá. A relação entre polifenóis e menor prevalência de rugas pode ser

explicada pela acção antioxidante da EGCG. Quanto ao azeite, a explicação parece estar relacionada com a sua riqueza em ácidos gordos monoinsaturados, constituintes da epiderme e resistentes à oxidação, e à presença dos ácidos cafeico e ferrúlico, ambos com acção antioxidante.<sup>(11, 19)</sup>

## **5. Análise Crítica e Conclusões**

Tendo em conta as acções benéficas demonstradas, é importante incentivar o consumo de alimentos ricos em vitaminas A, E, C e D, carotenoides, selénio, cobre, zinco, magnésio, ácidos gordos poliinsaturados n-3 e n-6 e polifenóis. De entre as diversas acções que se reconhecem a estes compostos, a nível cutâneo, destacam-se a protecção, cicatrização, síntese de melanina, regulação do crescimento e diferenciação celulares, resposta antiinflamatória, manutenção da impermeabilidade e antienvhecimento.

No que diz respeito à protecção da pele, é fundamental o contributo de vários dos micronutrientes referidos, especialmente na protecção contra a radiação UV. A vitamina E, C, carotenoides, e polifenóis, actuam como antioxidantes, protegendo a pele da acção dos radicais livres induzidos pela radiação UV. Os carotenoides e a vitamina E têm também capacidade de absorver radiação UV, embora de forma menos eficaz, quando comparadas com um protector solar. Estas propriedades vão proteger as membranas e o ADN evitando, ou pelo menos reduzindo, a formação de lesões fotoxidativas, como eritema e cancro da pele (melanoma e não melanoma).

A associação entre alguns destes compostos, nomeadamente a administração conjunta de vitamina C e E e de vitamina E e carotenoides mostrou ser vantajosa, apresentando resultados mais significativos do que a administração isolada.

Os carotenoides, a vitamina E, os polifenóis e os ácidos gordos poliinsaturados n-3 inibem a fotoimunossupressão, uma das causas da carcinogénese induzida pela radiação UV.

A vitamina D por induzir a expressão de metalotioneína e o selénio, por estar implicado na biosíntese das selenoproteínas peroxidase da glutatona e redutase da tioredoxina, estão também implicados na protecção da formação de lesões oxidativas cutâneas.

Por outro lado, micronutrientes como a vitamina C, A, zinco, magnésio e cobre estão envolvidos na síntese tecidual e na cicatrização da pele.

O cobre, para além do seu papel na cicatrização, está também implicado na síntese de melanina.

Compostos como os retinoides, os ácidos gordos poliinsaturados n-6 e a vitamina D, têm uma acção reguladora do crescimento e diferenciação das células da epiderme.

O consumo de ácidos gordos poliinsaturados n-6 é também benéfico no tratamento de desordens inflamatórias da pele, assim como para a manutenção da barreira epidérmica à água e da integridade da camada córnea.

Os ácidos gordos poliinsaturados n-3, para além da acção inibitória da imunossupressão, têm também um papel anti-inflamatório, sendo o seu consumo benéfico no tratamento de inflamações cutâneas. Como é susceptível à peroxidação lipídica, é importante que o seu consumo seja acompanhado por compostos com acção antioxidante, como os acima mencionados (por exemplo vitamina E, C, carotenoides, selénio e polifenóis).

As vitaminas A, C, E, carotenoides, ácidos gordos poliinsaturados n-3 e polifenóis são também apontados como tendo uma acção anti-envelhecimento da pele,

atrasando e prevenindo o aparecimento das alterações características desse processo.

Os compostos referidos são os mais citados na bibliografia, com as acções mais relevantes e melhor estudadas, não sendo por isso os únicos. Por outro lado, compostos cujo consumo é geralmente considerado benéfico para a pele, como é o caso da água e sua relação com a hidratação da pele, não foram referidos porque nos estudos consultados a relação não foi considerada significativa.

A maioria dos estudos sobre administração oral dos compostos descritos é relativa ao uso de suplementos. No entanto, e como foi constatado nos estudos que se debruçaram no consumo de alimentos, os resultados são semelhantes. Embora não existam dados precisos no que diz respeito à quantidade que deve ser consumida destes compostos, de modo a obter-se os efeitos desejados, o seu consumo deverá estar de acordo com as necessidades diárias de cada um, e dentro dos intervalos recomendados.

Constatou-se, como regra geral, que um maior consumo dos compostos descritos, se reflectia num aumento da sua acção na pele, excepto no que diz respeito ao selénio. A quantidade de selenoproteínas presentes na pele é geneticamente determinada, pelo que um maior consumo de selénio não vai aumentar o seu número nem a sua acção.

Embora existam já vários estudos sobre a relação entre administração oral destes compostos e efeito na pele, a grande maioria dos trabalhos de investigação são relativos à sua aplicação tópica. Seria por isso importante a realização de mais estudos sobre o consumo de nutrientes/ alimentos e respectiva acção na pele, de forma a conhecer melhor os seus mecanismos de acção e, quem sabe, descobrir novas associações entre nutrição e pele.

Ainda assim, muitos dos estudos já realizados, apontam no sentido de a ingestão dos compostos referidos poder ser um complemento ou mesmo uma alternativa à aplicação tópica na manutenção de uma pele saudável, durante mais tempo.



## 6. Referências Bibliográficas

1. Richelle M, Sabatier M, Steiling H, Williamson G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc and selenium. *Br J Nutr.* 2006; 96(1):227-38
2. Junqueira L, Carneiro J, editores. *Histologia Básica.* 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
3. Williams P, Warwick R, Dyson M, Bannister L, editores. *Gray's Anatomy.* 37th ed. London: Churchill Livingstone; 1989.
4. Boelsma E, Hendriks H, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(1):853-64
5. Escott-Stump S, editor. *Nutrição Relacionada ao Diagnóstico e Tratamento.* 5ª ed. S. Paulo: Manole; 2007.
6. Berg J, Tymoczko J, Stryer L, editores. *Biochemistry.* 5th ed. New York: W H Freeman and Company; 2002.
7. Goldsby R, Kindt T, Osborne B, editores. *Kuby Imunologia.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.

8. Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B, editores. Fisiologia. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
9. Boelsma E, Vijver L, Goldbohm R, Klöpping-Ketelaars I, Hendriks H, Roza L. Human skin condition and its associations with nutrient concentration in serum and diet. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(1):348-55
10. McArdle F, Rhodes L, Parslew R, Close G, Jack C, Friedmann P, et al. Effects of oral vitamin E and  $\beta$ -carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(1):1270-75
11. Kullavanijaya P, Lim H. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(6):937-58
12. Ibiebele T, Pols J, Hughes M, Marks G, Williams G, Green A. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(1):1401-8
13. Cosgrove M, Franco O, Granger S, Murray P, Mayes A. Dietary nutrient intake and skin-aging appearance among middle-aged American women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86(1):1225-31
14. Eberlein-König B, Placzek M, Przybilla B. Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d- $\alpha$ -tocopherol (vitamin E). *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38(1):45-8

15. Keller K, Fenske N. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: A review. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39(4):611-25
16. Sies H, Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24(1):173-200
17. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, Sies H, Tronnier H. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(1):795-8
18. Strutzel B, Cabello H, Queiroz L, Falcão M. Análise dos factores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais. *Rev Bras Nutr Clin.* 2007; 22(2):139-45
19. Purba M, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboon N, Lukito W, Rothenberg E, Steen B, et al. Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(1):71-80
20. Rabe J, Mamelak A, McElgunn P, Morison W, Sauder D. Photoaging: Mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(1):1-19
21. Berger M, Baines M, Raffoul W, Benathan M, Chiolero R, Reeves C, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status

and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(1):1293-300

22. Berger M, Binnert C, Chioloro R, Taylor W, Raffoul W, Cayeux M, et al. Trace element supplementation after major burns increases burned skin trace element concentrations and modulates local protein metabolism but not whole-body substrate metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(1):1301-6

23. Ziboh V, Miller C, Cho Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(Suppl):361S-66S

24. Shils M, Olson J, Shike M, Ross A, editores. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.

25. DRI, Dietary Reference Intakes. Washington DC: Institute of Medicine of the National Academies, The Nacional Academies Press; 2006.

26. Bleasel N, Stapleton K, Sullivan J. Vitamin A deficiency phrynderma: Due to malabsorption and inadequate diet. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(2):322-4

27. Cotran R, Kumar V, Collins T, editores. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.

28. Lee J, Kim Y, Seo J, Choi C, Hwang J, Lee B, et al. Loss of elastic fibers causes skin wrinkles in sun-damaged human skin. *J Dermatol Sci.* 2008; 50(2):99-107
29. Gomes F. Carotenóides: uma possível proteção contra o desenvolvimento de câncer. *Rev Nutr.* 2007; 20(5):537-48
30. Shami N, Moreira E. Licopeno como agente antioxidante. *Rev Nutr.* 2004; 17(2):227-36
31. Francis S, Mahlberg M, Johnson K, Ming M, Dellavalle R. Melanoma chemoprevention. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(5):849-61
32. Manela-Azulay M, Mandarim-de-Lacerda C, Perez M, Filgueira A, Cuzzi T. Vitamina C. *An Bras Dermatol.* 2003; 78(3):265-74
33. Denda M. New strategies to improve skin barrier homeostasis. *Adv Drug Del Rev.* 2002; 54(Sppl):123S-30S
34. American Academy of Dermatology [homepage]. Disponível em: [www.aad.org/dermaz/Default.aspx](http://www.aad.org/dermaz/Default.aspx). [citado em 2008, 30 Maio].
35. Horrobin D. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(Suppl):367S-72S

36. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54(1):438-63
  
37. Shahbakhti H, Watson R, Azurdia R, Ferreira C. Influence of Eicosapentaenoic Acid, an Omega-3 Fatty Acid, on Ultraviolet-B Generation of Prostaglandin-E sub 2 and Proinflammatory Cytokines Interleukin-1B, Tumor Necrosis Factor-B, Interleukin-6 and Interleukin-8 in Human Skin In Vivo. *Photochem Photobiol.* 2004; 80(2):231
  
38. Wright T, Spencer J, Flowers F. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(6):933-46
  
39. Katiyar S, Elmets C, Katiyar S. Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. *J Nut Bio.* 2007; 18(5):287-96
  
40. Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(6):1049-59
  
41. Rees J, Stuke T, Perry A, Zens M, Spencer S, Karagas M. Tea consumption and basal cell and squamous cell skin cancer: Results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(5):781-5
  
42. Tanaka S, Sato T, Akimoto N, Yano M, Ito A. Prevention of UVB-induced photoinflammation and photoaging by a polymethoxy flavonoid, nobiletin, in human keratinocytes in vivo and in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2004; 68(3):433-39

43. Wolpowitz D, Gilchrest B. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(2):301-17
44. Need A, Morris H, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58(1):882-5
45. Nash J, Javaid Z, Rigel D, Tanner P. Impact of sunscreens on vitamin D: A risk/ benefit analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(3):P161
46. Adebamowo C, Spiegelman D, Danby F, Frazier A, Willett WC, Holmes M. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(2):207-14
47. Middelkamp-Hup M, Pathak M, Parrado C, Goukassian D, Rius-Díaz F, Mihm M, et al. Oral *Polypodium leucotomos* extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(6):910-18
48. Philips N, Smith J, Keller T, Gonzalez S. Predominant effects of *Polypodium leucotomos* on membrane integrity, lipid peroxidation, and of elastin and matrixmetalloproteinase-1 in ultraviolet radiation exposed fibroblasts, and keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2002; 32(1):1-9

49. Moyal D, Hansenne I. Topical application of ferulic acid, vitamins C and E protects human skin from ultraviolet A radiation-induced erythema. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 52(2):AB163
  
50. Adebamowo C, Spiegelman D, Berkey C, Danby F, Rockett H, Colditz G, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 2006; 12(4)
  
51. Kaul N, Pagnoni A, Lazer W, Mirabella S. Antiaging efficacy of a combined oral & topical regimen: 4-week clinical investigation. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(2):AB30
  
52. Wallo W, Bertin C, Oddos T, Costes F. Clinical improvement in the appearance of photoaging with a serum containing retinol. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(2):AB30



