



www4.fsnet.com.br/revista

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 6, n. 1, art. 3, p. 29-50, jan./jun.2019

ISSN Eletrônico: 2358-7946

<http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2019.6.1.3>

Associação do Microagulhamento a Ativos Cosméticos na Prevenção do Envelhecimento

Association of Cosmetic Active Microagulation in the Prevention of Aging

Karina Elisa Machado

Doutora em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina

Professora da Universidade do Vale do Itajaí

E-mail: karymachado@hotmail.com/karinaelisa@univali.br

Endereço: Karina Elisa Machado

Endereço: Rodovia SC-401, 5025 - Saco Grande,
Florianópolis - SC, 88032-005, Brasil.

**Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar
Rodrigues**

Artigo recebido em 12/09/2019. Última versão
recebida em 26/09/2019. Aprovado em 27/09/2019.

Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review
pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review
(avaliação cega por dois avaliadores da área).

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação



RESUMO

Os padrões de beleza impostos pela sociedade, atualmente, criaram uma obsessão por uma pele jovem, pela juventude eterna, estimulando um sentimento de inadequação àqueles que estão envelhecendo, alterando sua autoestima e autoaceitação. Neste contexto, o objetivo geral deste trabalho é avaliar a associação do microagulhamento e dos ativos cosméticos (ácido hialurônico, vitamina C e fatores de crescimento) na prevenção do envelhecimento cutâneo, através da análise de seus mecanismos de ação. A metodologia utilizada foi uma revisão teórica do tipo descritiva, com abordagem qualitativa. Os resultados demonstraram que o microagulhamento estimula a produção celular, principalmente de fibroblastos, além de aumentar de forma significativa a permeabilidade de produtos cosméticos (*drug delivery*) como ácido hialurônico – que possui alta capacidade de retenção de água-, a vitamina C - que é um potente antioxidante - e os fatores de crescimento – que melhoram a comunicação celular, estimulando a proliferação e reparação tecidual. Neste contexto, pode-se concluir que esta associação pode ser benéfica no processo de rejuvenescimento, considerando que o processo de envelhecimento é multifatorial e envolve a diminuição progressiva das funções da hipoderme, derme e epiderme.

Palavras-chave: Rejuvenescimento. Microagulhamento. Ácido Hialurônico. Vitamina C. Fatores de Crescimento.

ABSTRACT

The standards of beauty imposed by society today have created an obsession with youthful skin, with eternal youth, stimulating a sense of inadequacy to those who are aging, altering their self-esteem and self-acceptance. In this context, the general objective of this study was to evaluate the microagglutination association and cosmetic assets (hyaluronic acid, vitamin C and growth factors) in the prevention of cutaneous aging, through the analysis of its mechanisms of action. The methodology used was a descriptive theoretical review, with a qualitative approach. The results showed that microagglutination stimulates cellular production, mainly fibroblasts, in addition to significantly increasing the permeability of cosmetic products (*drug delivery*) such as hyaluronic acid – which has a high water retention capacity, vitamin C – which is a potent antioxidant, and growth factors – that enhance cellular communication, stimulating tissue proliferation and repair. In this context, it can be concluded that this association may be beneficial in the rejuvenation process, considering that the aging process is multifactorial and involves the progressive reduction of the functions of the hypodermis, dermis and epidermis.

Keywords: Rejuvenation. Microagulation. Hyaluronic Acid. Vitamin C. Growth Factors.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento e a busca pela juventude eterna são estudados há muitos anos, acredita-se que todas as civilizações já abordaram este tema, neste contexto, pode-se destacar o mito de Tithonus e Eos.

Segundo Fialho e Boulos (2016), na Mitologia Grega Eos era a deusa do alvorecer, que se apaixonou e casou com o mortal Tithonus, príncipe de Troia. Por ser uma deusa imortal, pediu a Zeus a imortalidade para o marido, entretanto se esqueceu de lhe pedir que essa imortalidade concedida fosse acompanhada da juventude eterna. O tempo passou e Tithonus foi envelhecendo, seu corpo ficou curvado até que se tornou muito diminuto e feio, ocasião em que a deusa Eos, tomada de amor e compaixão, transformou Tithonus em uma cigarra, para que pudesse sempre ouvir a voz do marido, pois entre os insetos a cigarra está entre os mais melodiosos.

Saindo da mitologia e chegando à atualidade, observa-se que, ainda hoje, o desejo de envelhecer sem aparentar as marcas dos anos vividos existe e aumenta conforme o prolongamento da expectativa de vida. Graças aos avanços tecnológicos, às novas técnicas, equipamentos e produtos cosméticos que estão sendo colocados no mercado, atualmente este objetivo está sendo alcançado, através de procedimentos e produtos conhecidos como rejuvenescedores (BORGES; SCORZA, 2016).

Entre os diversos tratamentos rejuvenescedores para o presente artigo foram selecionados o microagulhamento e os ativos cosméticos ácido hialurônico, vitamina C e fatores de crescimento, essa escolha se deu devido à possibilidade de associação entre eles, seus diferentes mecanismos de ação e rápida recuperação do paciente, considerando a vida moderna na qual estamos inseridos.

O microagulhamento estimula a produção celular, principalmente de fibroblastos, além de aumentar de forma significativa a permeabilidade de produtos cosméticos, efeito conhecido como *drug delivery* (LIMA; LIMA; TAKANO, 2013; YANG *et al.*, 2018).

Já os ativos selecionados fazem parte da composição da nossa derme e epiderme e têm sua concentração diminuída com o passar dos anos (BORGES; SCORZA, 2016). Esta escolha se deu devido aos diferentes mecanismos de ação que estes ativos apresentam, que, consequentemente, trabalham em diferentes aspectos do envelhecimento.

Entre estes mecanismos de ação, pode-se destacar a alta capacidade de retenção de água e consequentemente ação umectante do ácido hialurônico, considerando que a desidratação faz parte do processo de envelhecimento (LEE *et al.*, 2015; MORAES *et al.*,

2017). A potente atividade antioxidante da vitamina C, considerando que os radicais livres são os principais responsáveis pelo envelhecimento extrínseco (DRAELOS, 2005; SHERAZ *et al.*, 2011; MACHADO, 2016). E a melhora da comunicação celular, estimulando a proliferação e reparação tecidual, causada pelos fatores de crescimento (LEE *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2018).

Neste contexto, como é possível observar, pode-se tratar várias manifestações da pele envelhecida, considerando que envelhecimento é um processo multifatorial, além da não necessidade de interrupção do trabalho e da vida social (RIBEIRO, 2010; BORGES; SCORZA, 2016).

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação do microagulhamento e dos ativos cosméticos (ácido hialurônico, vitamina C e fatores de crescimento) na prevenção do envelhecimento cutâneo, através da análise de seus mecanismos de ação, utilizando-se de uma revisão da literatura.

2 REFERENCIAL TÓRICO

2.1 Rejuvenescimento

Os procedimentos chamados de rejuvenescimento facial surgiram com o objetivo de prevenir ou tratar as causas do envelhecimento. Esses procedimentos trazem grandes melhoras na qualidade de vida, resgatando a autoestima dos indivíduos (RIBEIRO, 2010).

As técnicas para o rejuvenescimento facial têm avançado muito nos últimos anos, oferecendo muitas opções para melhorar a aparência das linhas de expressão, rugas, discromias e flacidez de pele, por exemplo. Essas opções vão desde procedimentos mais invasivos como as cirurgias plásticas, passando por técnicas não invasivas como laser, a radiofrequência, a luz pulsada, o *peeling*, a microcorrente e, mais recentemente, o microagulhamento (MATEUS; PALERMO, 2015).

Destacam-se aqui, também, os produtos cosméticos, que contêm uma ampla variedade de formulações que ajudam a hidratar, diminuir os radicais livres, clarear manchas e, principalmente, melhorar o metabolismo da pele, a fim de atenuar as linhas de expressão e rugas (RIBEIRO, 2010).

Dentre todos esses procedimentos e ativos cosméticos, para elaboração deste artigo foram selecionados um procedimento (microagulhamento) e três ativos cosméticos (ácido hialurônico, vitamina C e fatores de crescimento).

2.2 Microagulhamento

O microagulhamento é uma técnica que recentemente vem sendo empregada com o objetivo de promover o rejuvenescimento cutâneo. Embora a técnica tenha sido colocada no mercado da estética há pouco tempo, não é de hoje que se utiliza de tratamentos ablativos para estímulo e remodelação do colágeno. Neste contexto, Cohen, Diegelmann e Indbland (1992) destacam em seu estudo que os *peelings* mecânicos ou químicos vêm sendo utilizados há anos com o objetivo da remoção parcial da epiderme, em diferentes níveis de profundidade, o que favorece a liberação de citocinas e migração de células inflamatórias, que culminam na substituição do tecido danificado por um tecido cicatricial.

Lima, Lima e Takano (2013) em seu trabalho destacam que os *peelings* químicos médios e profundos são bem difundidos e utilizados entre os dermatologistas, devido ao seu estímulo na produção de colágeno, o que resulta na atenuação de rugas, melhoria da textura, brilho e coloração da superfície cutânea, correção de cicatrizes deprimidas, além de aliviar o fotodano. Entretanto, os autores também destacam que a recuperação desses procedimentos é longa e resulta em um tecido sensível, sujeito à hiperpigmentação pós-inflamatória e fotossensibilidade, somado ao risco de complicações como formação de cicatrizes hipertróficas, eritema persistente e discromias.

Nesta perspectiva, observa-se atualmente, uma tendência à indicação de procedimentos menos invasivos, isolados ou em associação, objetivando-se redução no risco de complicações e retorno mais precoce às atividades laborais, entre esses procedimentos pode-se destacar o microagulhamento associado ao não a produtos cosméticos.

2.3 Fundamentos do microagulhamento

A técnica começou a ser utilizada na década de 90 por Orentreich, na época recebeu o nome de “subcisão” ou “agulhamento dérmico” e tinha como objetivo indução de colágeno para tratamento de cicatrizes cutâneas e rugas (ORENTREICH; ORENTREICH, 1995).

Neste contexto, Wize (2009) cita:

“Devido à técnica envolver lesão, foi denominada como TIC – Terapia de Indução de Colágeno (*CIT – Collagen Induction Therapy*). Na mesma década, o Congresso de Cirurgia Plástica e Reconstructora em Madri, na Espanha, e o Congresso Internacional de Cirurgia Plástica e Estética em Paris, na França, aceitaram e aderiram à técnica”.

Na mesma época, o cirurgião plástico Camirand também utilizou a técnica em pacientes que apresentavam cicatrizes faciais hiperocrômicas após *facelifting*, esta foi feita com uma pistola de tatuagem com objetivo de “camuflar” a cicatriz com tatuagem, utilizando-se de um pigmento da cor da pele. Ao avaliar os resultados, Camirand percebeu que as lesões causadas pelas finas agulhas desencadearam uma nova síntese de colágeno saudável (CARMIRAND; DOUCET, 1997).

Anos mais tarde, em meados de 2000, Desmond Fernands (cirurgião plástico) criou um aparelho para a indução de colágeno, constituído por um cilindro rolante cravejado de microagulhas finas de 0,1 mm de diâmetro, feitos de aço inoxidável cirúrgico, com comprimento variando de 0,25 a 3,0mm, posicionados paralelamente em várias fileiras. O novo designer permitia uma perfuração uniforme e rápida, além de permitir trabalhar em áreas maiores e com profundidades diferenciadas para cada região. Desta forma, foi criado o *Dermaroller*, marca registrada e mais conhecida nos tratamentos de microagulhamento (ALBANO; PERREIRA; ASSIS, 2018).

Atualmente, também se encontram no mercado as canetas, manuais ou elétricas, para a realização da técnica (SANTANA *et al.*, 2016), destaca-se que independente do equipamento utilizado, o objetivo do microagulhamento é induzir a produção de colágeno via percutânea, através de microlesões provocadas na pele, gerando um processo inflamatório local e, conseqüentemente, um aumento na produção celular, principalmente de fibroblastos, estimulando o metabolismo celular da derme e epiderme, aumentando a síntese de colágeno, elastina e outras substâncias presentes no tecido, restituindo a integridade da pele. Destaca-se que as microlesões promovidas pelo microagulhamento, além de estimular a produção de colágeno e elastina, abrem canais aumentando de forma significativa a permeabilidade de produtos cosméticos, efeito conhecido como *drug delivery* (YANG *et al.*, 2018a; YANG *et al.*, 2018b).

2.4 Fases de cicatrização por ação do microagulhamento

Segundo Lima, Lima e Takano (2013), a técnica de microagulhamento envolve três fases de cicatrização, que estão descritas no Quadro 1:

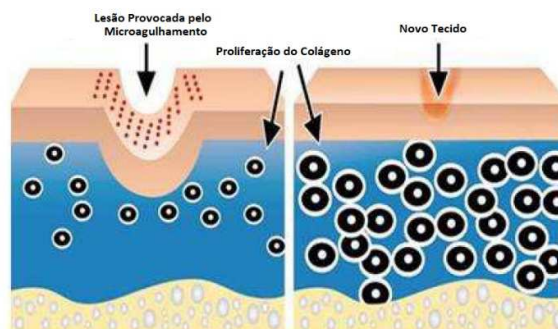
Quadro 1 – Fases de Cicatrização do Microagulhamento

Fase 1 ou Fase da Injúria	Fase 2 ou Fase de Cicatrização	Fase 3 ou Fase de maturação
<p>Ocorre a liberação de plaquetas que liberam fatores quimiotáticos; Estes provocam a invasão de outras plaquetas e neutrófilos; Responsáveis pela liberação de fatores de crescimento, com ação sobre os queratinócitos e os fibroblastos; Como os fatores de crescimento de transformação α e β (TGF-α e TGF-β), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), a proteína III ativadora do tecido conjuntivo e o fator de crescimento do tecido conjuntivo</p>	<p>Os neutrófilos são substituídos por monócitos; Ocorrem angiogênese, epitelização e proliferação de fibroblastos; Seguidas da produção de colágeno tipo III, elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos; Paralelamente, o fator de crescimento dos fibroblastos, o TGF-α e o TGF-β são secretados pelos monócitos; Aproximadamente cinco dias depois da injúria, a matriz de fibronectina está formada, possibilitando o depósito de colágeno logo abaixo da camada basal da epiderme</p>	<p>O colágeno tipo III que é predominante na fase inicial do processo de cicatrização, vai sendo lentamente substituído pelo colágeno tipo I, mais duradouro, persistindo por prazo que varia de cinco a sete anos; Para que toda essa cascata inflamatória se instale, o trauma provocado pela agulha deve atingir profundidade na pele de um a 3mm, com preservação da epiderme, que foi apenas perfurada e não removida; Centenas de microlesões são criadas, resultando colunas de coleção de sangue na derme, acompanhadas de edema da área tratada e hemostasia praticamente imediata. A intensidade dessas reações é proporcional ao comprimento da agulha utilizada no procedimento</p>

Fonte: Adapta de Lima, Lima e Takano (2013).

Destaca-se que durante o processo de maturação o colágeno pode crescer de maneira desordenada, criando a cicatriz, entretanto a perfuração do roller faz com que a orientação cicatricial ocorra de forma saudável, conforme pode ser observado na Figura 1 (FABBROCINI *et al.*, 2009; ALBANO; PEREIRA; ASSIS, 2018).

Figura 1 – Representação esquemática do aumento na produção de colágeno decorrente do microagulhamento no tecido cutâneo



Fonte: Adaptado de Albano, Pereira, Assis (2018).

Ressalta-se, ainda, que o processo cicatricial pode levar até 2 anos (Quadro 2), mas a recuperação de tração original na área lesionada pode chegar a 80% (SETTERFIELD, 2010).

Quadro 2 – Representação do tempo de recuperação tecidual

Tempo	Recuperação Tecidual
1º ao 2º dia	Ação dos Macrófagos; Presença do componente inflamatório; Início da reepitelização;
4º dia	Angiogênese;
4º ao 14º dia	Alinhamento progressivo de fibroblastos; Alinhamento progressivo de miofibroblastos; Produção de colágeno; Contração da matriz extracelular; Ação dos elementos de fabricação da matriz dérmica;
14º dia a 2 anos	Remodelação colágena; Apoptose celular; Repigmentação;

Fonte: Adaptado de Setterfield (2010).

O trauma provocado pela agulha deve atingir diferentes profundidades da pele, preservando a epiderme, acompanhadas de edema na área tratada e hemostasia praticamente imediata. O comprimento da agulha utilizada no procedimento é proporcional à intensidade das reações do processo de cicatrização, como já citado anteriormente, e pode ser observado no Quadro 3. Destacando que o microagulhamento é um procedimento técnico dependente do

domínio da técnica, bem como a familiarização com o aparelho de microagulhamento são fatores que influenciam no resultado final (YANG et al., 2018a; YANG et al., 2018b).

Quadro 3 – Classificação da injúria provocada pelo microagulhamento através do comprimento da agulha

Comprimento da agulha	Característica do estímulo	Aplicação
0,25 a 0,5 mm	Injúria Leve	Rugas finas e melhora da textura da pele
1 a 1,5 mm	Injúria Moderada	Rugas medianas e rejuvenescimento
2 a 2,5 mm	Injúria Profunda	Cicatrizes deprimidas distensíveis, estrias retráteis.

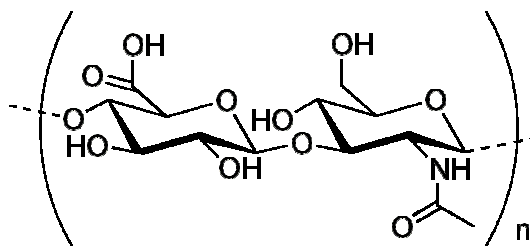
Fonte: Adaptado de Lima, Lima, Takano (2013).

Considerando a atual tendência à indicação de procedimentos menos invasivos, alguns pesquisadores começaram a observar que o microagulhamento poderia promover uma melhora na permeação de vários ativos cosméticos e cosmeceúticos, efeito *drug delivery*. Desta forma, a técnica passou a ser utilizada para potencializar a permeação de princípios ativos para tratar diversos distúrbios estéticos, entre estes, o envelhecimento cutâneo (TIWARI et al., 2010).

Neste contexto, para a continuação do presente artigo, selecionaram-se os ativos ácido hialurônico, a vitamina C e os fatores de crescimento, esta escolha se deu devido aos diferentes mecanismos de ação dos ativos, considerando que o envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial.

2.5 Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo composto de unidades dissacarídicas de ácido D-glicurônico (GlcUA) e N-acetilglicosamina (GlcNAc) unidas alternadamente por ligações glicosídicas β -1,3 e β -1,4. Esta molécula é altamente solúvel em água e apresenta a fórmula molecular de $C_{14}H_{21}NO_{11}$, tendo sua estrutura molecular apresentada na Figura 2 (MORAES et al., 2017).

Figura 2 – Estrutura molecular do ácido hialurônico

Fonte: Ribeiro (2010)

O ácido hialurônico é encontrado, principalmente, na matriz do tecido conjuntivo sendo produzido por células de origem mesenquimal, com função de organizar os elementos da matriz extracelular (MEC) (NASCIMENTO; LOMBELLO, 2016).

No ser humano, este mucopolissacarídeo está presente no líquido sinovial, na pele, nos tendões, no humor vítreo e no cordão umbilical. No líquido sinovial, sua função básica é o de manter um suporte protetivo e lubrificante para as células das articulações. No olho, atua como componente natural dos tecidos oculares, tais como córnea, esclera e corpo vítreo. Na pele, bem como nas cartilagens, a função do ácido hialurônico é ligar-se à água, mantendo a tonicidade e a elasticidade desses tecidos (MORAES *et al.*, 2017).

A manutenção e regulação da hidratação é, sem dúvida, uma das suas funções mais importantes que o ácido hialurônico desempenha na pele, pois fatores como o envelhecimento natural, condições genéticas e influências ambientais fazem com que os conteúdos de água na derme e epiderme variem, o que pode provocar danos à pele (MORAES *et al.*, 2017).

Em condições fisiológicas, o ácido hialurônico tem a capacidade de absorver grandes quantidade de água, formando uma estrutura hidratada em forma de rede, controlando o transporte de água e restringindo o movimento de agentes patogênicos, proteínas plasmáticas e proteases. Este ácido também é reconhecido por controlar e regular o comportamento das células e a interação célula-célula, especialmente no decurso do reparo de tecidos. Este último inclui a ativação e modulação das respostas imunes, promoção de angiogênese, bem como a proliferação e migração celular (MORAES *et al.*, 2017).

Muito utilizado na área estética, devido à sua alta capacidade de retenção de água e em sistemas de liberação modificada de fármacos, devido à sua biodegradabilidade, o ácido hialurônico é objeto de estudo desde os anos 80, tendo demonstrado seus benefícios sobre a pele em diversos estudos. Incorporado a cremes ou géis, o ácido hialurônico é utilizado na forma de seus sais (sódio ou potássio), formulado em preparações para o rosto, pescoço, olhos e cuidados para o corpo, como em produtos para tratamento da celulite. Seus sais apresentam

maior estabilidade estrutural que o ácido hialurônico (OLEJNIK; GOSCIANSKA; NOWAK, 2012).

Nesta perspectiva, Pharma Special (2018a) completa:

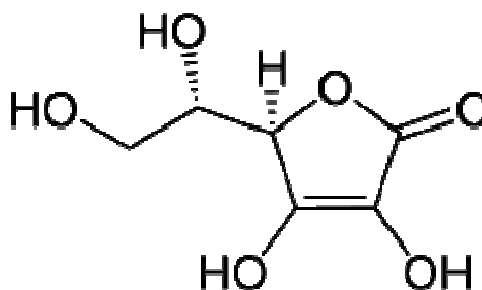
“Atualmente, o ácido hialurônico, para fins estéticos, é obtido por biotecnologia, através da fermentação do *Streptococcus zooepidermicus* em um substrato vegetal. A vantagem de se utilizar ácido hialurônico obtido por biotecnologia é que esta técnica permite a obtenção de um produto quimicamente puro, perfeitamente reprodutível e em quantidades ilimitadas”.

O ácido hialurônico é uma das moléculas mais higroscópicas da natureza. Quando hidratado, pode conter cerca de mil vezes o seu tamanho em moléculas de água (OLEJNIK; GOSCIANSKA; NOWAK, 2012). Dessa forma, apresenta efeito relevante ao nível da derme pela capacidade hidratante, que auxilia a manter ou recuperar a elasticidade. Exibe também efeito antioxidante, pois funciona como agente sequestrante de radicais livres, o que aumenta a proteção da derme e epiderme em relação à radiação ultravioleta (UV) e contribui para aumentar a capacidade de reparação da pele (LEE *et al.*, 2015).

Nesta perspectiva, a aplicação do ácido hialurônico com alto peso molecular, objetivo deste trabalho, também é benéfica, pois o ácido é capaz de formar um filme na superfície da pele, protegendo o estrato córneo. O filme dificulta a perda transepidermal de água, hidratando a epiderme, exercendo a ação umectante. Assim, a aplicação tópica de um hidratante contendo ácido hialurônico favorece um tratamento eficaz no combate à desidratação cutânea e na prevenção do envelhecimento, que está diretamente ligado à sua capacidade de retenção da água e propriedades umectantes. Além disso, efeitos adversos provocados por esta substância em aplicações tópicas são praticamente inexistentes (LEE *et al.*, 2015).

2.6 Vitamina C

Vitamina C é o nome genérico dado ao ácido ascórbico, um composto hidrossolúvel que corresponde a uma forma oxidada da glicose, $C_6H_8O_6$ (176,13 g/mol), sendo uma alfacetolactona de seis átomos de carbono, formando um anel lactona com cinco membros e um grupo enadiol bifuncional com um grupo carbonilo adjacente (Figura 3). É uma vitamina hidrossolúvel essencial à saúde do ser humano, mas não sintetizada pelo organismo, logo deve-se adquiri-la de forma exógena, por meio da dieta (VANNUCCHI; ROCHA, 2012).

Figura 3 – Estrutura molecular do ácido ascórbico

Fonte: Vannucchi, Rocha (2012).

A vitamina C encontra-se na natureza sob duas formas: reduzida (ácido ascórbico) ou oxidada (ácido deidroascórbico), ambas são igualmente ativas, porém a forma oxidada está muito menos difundida nas substâncias naturais. A transformação do ácido ascórbico em ácido deidroascórbico ocorre normalmente no interior do organismo e é reversível, permitindo que uma de suas substâncias possa sempre ser transformada na outra. Essa capacidade de transformação funciona como um sistema oxidorredutor capaz de transportar hidrogênio nos processos de respiração, no nível celular (GÖRLACH *et al.*, 2015; TRUJILLO; ALVAREZ; RADI, 2015).

O ácido ascórbico participa dos processos celulares de oxirredução, como também é importante na biossíntese das catecolaminas. Previne o escorbuto, é importante na defesa do organismo contra infecções e fundamental na integridade das paredes dos vasos sanguíneos. É essencial para a formação das fibras colágenas existentes em praticamente todos os tecidos do corpo humano (derme, cartilagem e ossos), desta forma pode-se afirmar que o ácido ascórbico e os seus derivados são conhecidos por executar várias funções fisiológicas e metabólicas importantes em humanos (TUNDIS *et al.*, 2015).

Segundo Machado (2016),

“Sua atividade é atribuída a sua capacidade doadora de elétrons ou agente redutor, por meio da doação de dois elétrons em sequência, o que a torna oxidada, enquanto a outra substância, ao receber os elétrons, fica reduzida, fato que impede a oxidação desta substância”.

Com o avançar da idade, a concentração de ácido ascórbico na derme e epiderme diminui e a concentração de radicais livres aumenta, corroborando com a teoria dos radicais livres. Curiosamente, a suplementação oral com a vitamina C produz apenas um aumento limitado na concentração cutânea. Isso ocorre porque a absorção da vitamina C é limitada por

mecanismos de transporte ativo no intestino. Desta forma, a vitamina C se tornou um ativo popular em formulações tópicas cosméticos e dermatológicos porque tem muitos efeitos favoráveis sobre a pele (DRAELOS, 2005; SHERAZ *et al.*, 2011).

Neste sentido, Machado (2016) complementa:

“A Vitamina C apresenta inúmeros benéficos cosméticos na pele, quando aplicada topicamente. Entre estes benéficos, pode-se destacar a inibição da melanogênese, resultando no clareamento de manchas da pele. A estimulação da síntese do colágeno, atuando como cofator nas reações de hidroxilação da prolina e lisina, que são importantes aminoácidos promotores da formação da conformação de tripla-hélice das fibras de colágeno do tecido conjuntivo. Tem um importante papel na síntese da barreira lipídica do estrato córneo (ceramidas). Atua na prevenção da formação dos radicais livres, devido à sua propriedade antioxidante, os quais são os principais responsáveis pelos efeitos prejudiciais das radiações solares, no envelhecimento cutâneo, consequentemente exercendo uma atividade antienvhecimento. Possui um efeito anti-inflamatório, podendo ser útil no tratamento de dermatoses inflamatórias, doenças autoimunes e doenças fotossensibilizantes. Além disso, a Vitamina C tem grande importância na reativação da Vitamina E oxidada, ocorrendo efeito sinérgico entre ambas, particularmente na proteção UV, o que justifica a associação de ambas vitaminas em produtos cosméticos”.

2.7 Fatores de Crescimento

Fatores de crescimento (EGF) são proteínas que estimulam a comunicação celular e induzem as células em repouso a sofrerem divisão celular e, em alguns casos, diferenciação, cujo sinal ou cascata de transdução se inicia no momento da fixação dos fatores de crescimento (molécula sinalizadora) ao seu receptor específico de membrana celular (célula alvo), em seguida ocorre a ativação das substâncias “mensageiras” citoplasmáticas em direção aos genes localizados no núcleo (PHARMA SPECIAL, 2018b).

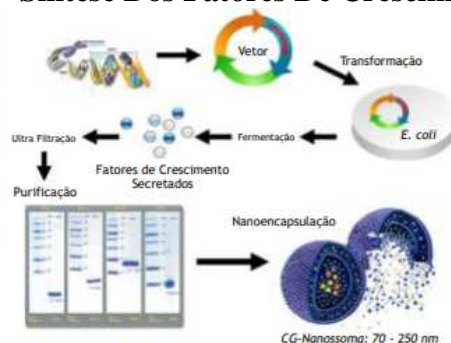
Desta forma, os fatores de crescimento atuando como mensageiros químicos entre as células participam da divisão celular, do crescimento de células e vasos sanguíneos e da produção e distribuição de colágeno e elastina. Sendo conhecidos como mediadores biológicos naturais, que atuam sobre o processo de reparo e regeneração da pele, considerando que estes são encontrados naturalmente em vários tecidos em fase de cicatrização e/ou renovação celular (PHARMA SPECIAL, 2018b).

A utilização dos fatores de crescimento em produtos cosméticos iniciou-se em 1994, quando foram concedidas as primeiras patentes. Nesse sentido, Hilling (2010) destaca em seu estudo que “A *Food and Drug Administration (FDA)* permitiu o uso de fatores de crescimento

em cosméticos, porque esses fatores são encontrados naturalmente no organismo e agem localmente como substâncias parácrinas e autócrinas, e não como substâncias endócrinas”.

Salienta-se que os fatores de crescimento são produzidos através da inoculação de genes humanos em bactérias como a *Escherichia coli*. O produto secretado pela bactéria é filtrado e separado por eletroforese, estando este fator de crescimento já ativo. Para melhor absorção cutânea, essas moléculas são nanoencapsulas, conforme pode ser observado na Figura 4 (PHARMA SPECIAL, 2018b).

Figura 4 - Síntese Dos Fatores De Crescimento



Fonte: Pharma Special (2018b).

Os fatores de crescimento e seus peptídeos similares, obtidos através da engenharia genética, são fragmentos que possuem um sequenciamento de aminoácidos e conferem funções específicas. Neste contexto, os fatores de crescimento são classificados em seis tipos, conforme podem ser observados no Quadro 4 (HLLING, 2010; YANG et al., 2018a; YANG et al., 2018b).

Quadro 4 – Classificação dos Fatores de Crescimento

Fator de Crescimento	Caracterização
Fator de Crescimento Epidermal (EGF)	Atua nas células epidérmicas, reduz e previne rugas pela ativação de novas células da epiderme, devolve a uniformidade no tom da pele, devolvendo vitalidade e energia; Recupera a aparência jovial da pele, auxilia na cicatrização, eliminando cicatrizes e manchas da pele.
Fator de Crescimento Insulínico (IGF)	Estimula mitose celular, melhorando a aparência de linhas e rugas de expressão, aumentando a produção de colágeno e elastina da pele e reduzindo manchas avermelhadas; Estimula os folículos capilares e produz um cabelo mais denso e resistente.

Fator de Crescimento Fibroblástico Básico (b-FGF)	Reduz e previne linhas e rugas pela ativação de novas células da derme, acelera o processo de cicatrização de feridas abertas, melhora a elasticidade da pele e a circulação periférica.
Fator de Crescimento Fibroblástico Ácido (a-FGF)	Melhora a elasticidade da pele, induz a síntese de colágeno e elastina, cura ferimentos, aumenta a circulação sanguínea do couro cabeludo, promove revitalização dos folículos capilares, estimula o crescimento capilar e inibe sua despigmentação.
Fator de Crescimento Vascular (VEGF)	Estimula o crescimento capilar, facilita a nutrição dos folículos e induz a angiogênese.
Fator de Crescimento de Transformação (TGF-B3)	Este fator induz a proliferação, crescimento e migração celular, cura de ferimentos pela indução de novas células da derme, reduz rugas pelo estímulo da síntese de colágeno e elastina.

Fonte: Adaptado de Hilling (2010) e Yang *et al.* (2018a).

As vantagens do uso cosmético dos fatores de crescimento são: melhora do envelhecimento cutâneo e da cicatrização, estimulação do folículo piloso. Apresentando como principais funções: remoção das células epidermais danificadas, estimulação da proliferação celular na pele e nos folículos capilares, reparação e prevenção de rugas, além de minimizar as cicatrizes na pele, também é capaz de reduzir e prevenir a celulite, a queda capilar e revitalizar e nutrir as células epidermais e do couro cabeludo (ANITUA *et al.*, 2014; ANITUA *et al.*, 2015).

Neste contexto, o uso de fatores de crescimento em produtos cosméticos vem demonstrando bons resultados, principalmente para o tratamento do envelhecimento cutâneo, cicatrização e estímulo do folículo piloso (ANITUA *et al.*, 2014; ANITUA *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2018). Nesta perspectiva, destacamos os benefícios de seu uso frente o envelhecimento cutâneo, objetivo do presente estudo, considerando que com o avançar da idade as células passam a produzir uma quantidade menor de fator de crescimento natural, prejudicando a comunicação entre as células e o funcionamento do tecido como um todo.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória-descritiva com abordagem qualitativa. Para atender ao objetivo do estudo, as produções científicas referentes ao tema foram pesquisadas em livros e nos bancos de dados das bibliotecas eletrônicas Bireme,

LILACS, SciELO, Pubmed e Periódicos CAPES, no período preferencialmente de 2010 a 2018. Os descritores utilizados para a seleção foram: rejuvenescimento, microagulhamento, ácido hialurônico, vitamina C e fatores de crescimento.

As estratégias utilizadas para inclusão dos artigos neste estudo foram artigos de pesquisas com estudos *in vivo* e *in vitro*, de revisão e artigos publicados nas versões inglês, espanhol e português disponíveis por completo nas bases eletrônicas. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos repetidos, artigos incompletos e artigos que não representavam a temática.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento é um processo dinâmico que ocorre em decorrência ao desgaste natural das células do organismo. Este pode ser definido como um complexo multifatorial influenciado por fatores ambientais, pela genética e fatores comportamentais e envolve um conjunto de alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas, ocasionando maior vulnerabilidade, levando à perda gradativa das funções dos vários órgãos do corpo, inclusive da pele (MOLDOVAN *et al.*, 2017).

O envelhecimento pode ser dividido em envelhecimento cronológico ou intrínseco e envelhecimento extrínseco. O envelhecimento cronológico ou intrínseco acontece progressivamente, e é inevitável, pois acontece decorrente do desgaste natural do organismo, causado com o passar dos anos, sem a interferência de agentes externos, afetando a pele de maneira similar a outros órgãos (GOMES; DAMASIO, 2013; CAMPICHE *et al.*, 2018).

Enquanto o envelhecimento extrínseco é resultado da exposição aos fatores ambientais, surge com o passar dos anos, principalmente nas áreas fotoexpostas, devido à ação dos raios ultravioleta e de outros fatores como o tabagismo, alcoolismo, poluição, estresse emocional, repercussão de doenças cutâneas, sistêmicas e hormonais, são grandes responsáveis pela intensificação do processo de envelhecimento natural (GOMES; DAMASIO, 2013; CAMPICHE *et al.*, 2018).

Neste contexto, destaca-se que a pele na região facial é uma das mais afetadas pelo processo de envelhecimento, por estar diretamente exposta aos fatores externos, evidenciando as disfunções estéticas, como as rugas, discromias, flacidez e as linhas de expressões (MOLDOVAN *et al.*, 2017).

Para retardar o aparecimento das marcas do envelhecimento sobre a face, o mercado da beleza atualmente disponibiliza uma diversidade de alternativas para promover o

rejuvenescimento facial, que visam diminuir os efeitos do envelhecimento trazendo grandes melhoras na qualidade de vida, resgatando a autoestima das pessoas que querem envelhecer sem perder o aspecto jovial (RIBEIRO, 2010; MACHADO; CAVALIÉRE, 2012).

Nesta busca pela eterna juventude, os procedimentos estéticos e produtos cosméticos ganham grandes destaques pela sua acessibilidade, fácil manuseio, poucas restrições, retorno mais precoce às atividades laborais, além dos relevantes resultados que eles apresentam e são considerados cada vez mais plausíveis, devido ao avanço das tecnologias empregadas.

Entre os diferentes procedimentos estéticos e produtos cosméticos, para a elaboração do presente trabalho foram selecionados o microagulhamento, o ácido hialurônico, a vitamina C e os fatores de crescimento, com o objetivo de realizar uma associação entre eles.

Inicia-se a abordagem com o microagulhamento, procedimento estético que vem sendo muito utilizado atualmente. Seu mecanismo de ação baseia-se no fato de que as microlesões geradas durante a execução levam a um processo inflamatório local, liberação de mediadores inflamatórios e, conseqüentemente, um aumento na produção celular, principalmente de fibroblastos, estimulando o metabolismo celular da derme e epiderme, aumentando a síntese de colágeno, elastina e outras substâncias presentes no tecido, restituindo a integridade da pele. Nesta perspectiva, destaca-se que a produção de fibroblastos, assim como o metabolismo celular da derme epiderme, são processos afetados pelo envelhecimento cutâneo e que o procedimento, desta forma, estimula o rejuvenescimento (YANG *et al.*, 2018a; YANG *et al.*, 2018b).

Destaca-se que as microlesões promovidas pelo microagulhamento também abrem canais, aumentando de forma significativa a permeabilidade de produtos cosméticos, efeito conhecido como *drug delivery* (YANG *et al.*, 2018a; YANG *et al.*, 2018b), considerando que a principal função da pele é a de barreira. Nesta perspectiva, o presente trabalho sugeriu a associação de ativos cosméticos ao procedimento, esses ativos foram o ácido hialurônico, a vitamina C e os fatores de crescimento.

Essa escolha deu-se devido ao mecanismo de ação de cada um desses ativos, considerando que o envelhecimento é um processo multifatorial, sendo desta forma interessante a associação de diferentes produtos, a fim de se obter melhores resultados.

O ácido hialurônico foi selecionado devido à sua alta capacidade de retenção de água, considerando que, com o passar dos anos, a quantidade de água na pele tende a diminuir e essa a tornar-se desidratada. Neste contexto, ressalta-se que em formulações tópicas o ácido hialurônico é capaz de formar um filme na superfície da pele, protegendo o estrato córneo. Esse filme dificulta a perda transepidermal de água, hidratando a epiderme, exercendo a ação

umectante. Assim, a aplicação tópica de cosméticos contendo ácido hialurônico favorece um tratamento eficaz no combate à desidratação cutânea e na prevenção do envelhecimento, o que está diretamente ligado com a sua capacidade de retenção da água. Exibe também efeito antioxidante, pois funciona como agente sequestrante de radicais livres, o que aumenta a proteção da pele em relação à radiação ultravioleta (UV) (LEE *et al.*, 2015; MORAES *et al.*, 2017; PHARMA SPECIAL, 2018a).

A vitamina C, outro ativo cosmético selecionado, vem sendo utilizada com frequência em formulações de cosméticos rejuvenescedores, é um potente antioxidante, naturalmente presente na pele, e tem sua concentração diminuída na derme e epiderme com o avançar da idade, o que proporciona um aumento nos radicais livres, corroborando com o envelhecimento extrínseco. Além disto, em formulações tópicas, a vitamina C também apresenta propriedades clareadoras da pele, estimula a síntese de colágeno e da barreira lipídica, apresenta atividade anti-inflamatória e fotoprotetora, auxiliando desta forma no tratamento das discromias causadas pelo envelhecimento e na atenuação das rugas e flacidez cutânea (DRAELOS, 2005; SHERAZ *et al.*, 2011; MACHADO, 2016).

O último ativo selecionado foram os fatores de crescimento, que são proteínas presentes no organismo e que também têm sua produção afetada pelo envelhecimento, prejudicando a comunicação entre as células e o funcionamento do tecido como um todo. Em produtos cosméticos rejuvenescedores, os fatores de crescimento apresentam como principais funções: remoção das células epidermais danificadas, estimulação da proliferação celular na pele, reparação e prevenção de rugas, além de minimizar as cicatrizes na pele e revitalizar e nutrir as células epidermais (YANG *et al.*, 2018a; YANG *et al.*, 2018b, ANITUA *et al.*, 2014; ANITUA *et al.*, 2015; PHARMA SPECIAL, 2018b).

5 CONCLUSÃO

O envelhecimento é um processo de desgaste natural do organismo e envolve um conjunto de alterações dos vários órgãos do corpo, inclusive da pele. A pele mostra visivelmente os danos causados pelo envelhecimento, por estar diretamente exposta aos fatores externos, sendo que os sinais mais evidentes ocasionam disfunções estéticas, como rugas, discromias, flacidez e linhas de expressão.

Atualmente, os padrões de beleza impostos pela sociedade criaram uma obsessão pela pele jovem, pela eterna “fonte da juventude”, estimulando um sentimento de inadequação para aqueles que estão envelhecendo, alterando sua autoestima e autoaceitação. Este cenário

estimula os indivíduos a recorrerem a consultórios e clínicas de estética em busca de procedimentos estéticos ou cirurgias plásticas, na esperança de manter uma aparência jovial para sempre.

Neste contexto, o objetivo geral deste trabalho foi avaliar a associação do microagulhamento e dos ativos cosméticos (ácido hialurônico, vitamina C e fatores de crescimento) na prevenção do envelhecimento cutâneo, através da análise de seus mecanismos de ação, utilizando-se de uma revisão da literatura.

Os resultados demonstraram que esta associação pode ser benéfica no processo de rejuvenescimento, considerando que o envelhecimento é um processo multifatorial que envolve a diminuição progressiva das funções da pele e o procedimento e ativos selecionados envolvem diferentes mecanismos de ação, agindo em diferentes aspectos da pele envelhecida, como pode ser observado abaixo.

O microagulhamento estimula a produção celular, principalmente de fibroblastos, estimulando o metabolismo celular da derme e epiderme e de diversas substâncias presentes no tecido, destacando o colágeno, além de aumentar de forma significativa a permeabilidade de produtos cosméticos (*drug delivery*) como ácido hialurônico, a vitamina C e os fatores de crescimento, principalmente se estes encontrem-se em formulações de baixa viscosidade. Destaca-se que essas três substâncias estão presentes naturalmente em nossa pele e têm sua concentração diminuída com o passar dos anos.

A associação dos ativos justifica-se pelos seus diferentes mecanismos de ação apresentados, o que possibilita que estes ajam em diferentes aspectos do envelhecimento.

O ácido hialurônico possui alta capacidade de retenção de água, considerando que com o passar dos anos a quantidade de água na pele tende a diminuir e essa a tornar-se desidratada. Assim, a aplicação tópica de cosméticos contendo ácido hialurônico favorece um tratamento eficaz no combate à desidratação cutânea e na prevenção do envelhecimento, o que está diretamente ligado com a sua capacidade de retenção da água, além de demonstrar outras atividades com destaque a antioxidante.

Já a vitamina C é um potente antioxidante, sendo que em formulações tópicas a vitamina C também apresenta propriedades clareadoras da pele, estimula a síntese de colágeno e da barreira lipídica, apresenta atividade anti-inflamatória e fotoprotetora, auxiliando desta forma no tratamento das discromias causadas pelo envelhecimento e na atenuação das rugas e flacidez cutânea.

Os fatores de crescimento em formulações cosméticas auxiliam na remoção das células epidermais danificadas, estimulação da proliferação celular na pele, reparação e

prevenção de rugas, além de minimizar as cicatrizes na pele e revitalizar e nutrir as células epidermais, por melhorarem a comunicação celular, perdida com o processo de envelhecimento.

REFERÊNCIAS

ALBANO, R. P. S.; PEREIRA, L. P.; ASSIS, I. B. Microagulhamento – A terapia que induz a produção de colágeno – revisão de literatura. **Saúde em Foco**, v. 10, p. 455-473, 2018.

ANITUA, E.; TROYA, M.; ZALDUENDO, M. M.; ORIVE, G. The effect of different drugs on the preparation and biological outcomes of plasma rich in growth factors. **Ann Anat**, v. 196, n. 6, p. 423-429, 2014. DOI:10.1016/j.aanat.2014.06.002.

ANITUA, E *et al.* Effects of anti-aggregant, anti-inflammatory and anti-coagulant drug consumption on the preparation and therapeutic potential of plasma rich in growth factors (PRGF). **Growth Factors**, v. 33, n. 1, p.57-64, 2015. DOI: 10.3109/08977194.2014.977437.

BORGES, F. S.; SCORZA, F. A. **Terapêutica em estética conceitos e técnicas**. São Paulo: Editora Phorte, 2016.

CAMIRAND, A.; DOUCET, J. Needle dermabrasion. **Aesthetic Plast Surg**, v. 21, n. 1, p. 48-51, 1997.

CAMPICHE, R *et al.* Protective effects of an extract of the freshwater microalga *Scenedesmus rubescens* on UV-irradiated skin cells. **Int J Cosmet Sci**, v. 40, n. 2, p. 187-192, 2018. DOI: 10.1111/ics.12450.

COHEN, K. I.; DIEGELMANN, R. F.; LINDBLAND, W. J. **Wound healing: biochemical, and clinical aspects**. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1992.

DRAELOS, Z. D. **Cosmecêuticos**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

FABBROCINI, G *et al.* Tratamento de rugas periorbitais por terapia de indução de colágeno. **Dermatol Surg**, v. 1, n. 3, p. 106-11, 2009.

FIALHO, F. A. P.; BOULOS, D. F. M. Cultura e identidade: a inteligência astuciosa e os mitos. **Revista Memorare**, v. 3, n. 3, p. 128-141, 2016.

GOMES, R. K.; DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia**. 4 ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2013.

GÖRLACH, A *et al.* Reactive oxygen species, nutrition, hypoxia and diseases: Problems solved? **Redox Biol.**, v. 28, n. 6, p. 372-385, 2015. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.016

HILLING, C. HGFs como cicatrizantes naturais. **Cosmetic Toiletries**, v. 22, n. 5, p. 44-47, 2010.

LEE, H *et al.* Improvement in skin wrinkles using a preparation containing human growth factors and hyaluronic acid sérum. **J Cosmet Laser Ther**, v.17, n. 1, p. 20-23, 2015. DOI: 10.3109/14764172.2014.968577

LIMA, E. V. A.; LIMA, M. A.; TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação da injúria provocada. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 5, n. 2, p.110-114, 2013.

MACHADO, K. E. Vitamina C na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Cosmetic Toiletries**, v. 28, p. 76-81, 2016.

MACHADO, R. M. L.; CAVALIÉRE, S. L. O Envelhecimento e seus reflexos biopsicossociais. **Cadernos Unisuam**, Rio de Janeiro, 2012.

MATEUS, A.; PALERMO, E. **Cosmiatria e Laser: Prática no consultório médico**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

MOLDOVAN, M *et al.* Formulation and evaluation of a water-in-oil cream containing herbal active ingredients and ferulic acid. **Clujul Medica**, v. 90, n. 2, p. 212-219, 2017. DOI: 10.15386/cjmed-668

MORAES, B. R *et al.* Ácido hialurônico dentro da área de estética e cosmética. **Saúde Foco**, v. 9, p. 552-562, 2017.

NASCIMENTO, M. H. M.; LOMBELLO, C. B. Hidrogéis a base de ácido hialurônico e quitosana para engenharia de tecido cartilaginoso. **Polímeros**, v. 26, n. 4, p. 360-370, 2016. DOI.org/10.1590/0104-1428.1987

OLEJNIK, A.; GOSCIANSKA, J.; NOWAK, I. Significance of hyaluronic acid in cosmetic industry and aesthetic medicine. **Chemik**, v. 66, n. 2, p. 129-135, 2012.

ORENTREICH, D. S.; ORENTREICH, N. Subcutaneous incisionless (subcision) surgery for the correction of depressed scars and wrinkles. **Dermatol Surg**, v. 21, n. 6, p. 6543-6549, 1995.

PHARMA SPECIAL. [internet]. **Ácido Hialurônico**, 2018a. Disponível em: http://www.pharmaspecial.com.br/media/produtos/210_1467300842-lit_ac_hialuronico.pdf.

PHARMA SPECIAL. [internet]. **Fatores de Crescimento & Peptídeos**, 2018b. Disponível em: <http://www.farmacianaturalfarma.com.br/noticias/12e36ed38018875a415cf36fa634a2b6.pdf>.

RIBEIRO, C. **Cosmetologia Aplicada a dermocosmética**. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

SANTANA, C. N. L *et al.* Microagulhamento no tratamento de cicatrizes atróficas de acne: série de casos. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 8, p. 63-66. 2016. DOI: 10.5935/scd1984-8773.2016831860

SETTERFIELD, L. **The Concise guide – Demal meedling**. New Zealand: Virtual Beauty Corporation, 2010.

SHERAZ, M. A *et al.* Formulation and stability of ascorbic acid in topical preparations. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v.2, n. 2, p. 86-90, 2011.

TIWARI, G *et al.* Microneedles and transdermal drug delivery: A review. **Scholars Research Library**, v. 2, n. 2, 2010.

TRUJILLO, M.; ALVAREZ, B.; RADI, R. One- and two-electron oxidation of thiols: mechanisms, kinetics and biological fates. **Free Radic Res.**, v. 2, p. 51-59, 2015. DOI: 10.3109/10715762.2015.1089988

TUNDIS, R *et al.* Potential role of natural compounds against skin aging. **Curr Med Chem**, v. 22, n. 12, p. 1515-1538, 2015.

VANNUCCHI, H.; ROCHA, M. M. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Ácido ascórbico (Vitamina C)**. 21 ed. São Paulo: Brasil International Life Sciences Institute do Brasil, 2012.

WIZE, I. Medik8 Briefing for the Scientific Community. **Microneedle**, 2009.

YANG, H *et al.* Two-phase delivery using a horse oil and adenosine-loaded dissolving microneedle patch for skin barrier restoration, moisturization, and wrinkle improvement. **J Cosmet Dermatol**, v. 29, p. 1-8, 2018. DOI: 10.1111/jocd.12768.

YANG, Y *et al.* Profusion of Molecular Scissors for Pectins: Classification, Expression, and Functions of Plant Polygalacturonases. **Front Plant Sci**, v.14, n. 9, p. 1-16, 2018. DOI: 10.3389/fpls.2018.01208.

Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:

MACHADO, K. E. Associação do Microagulhamento a Ativos Cosméticos, na Prevenção do Envelhecimento. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 6, n. 1, art. 3, p. 29-50, jan./jun.2019.

Contribuição dos Autores	K. Machado	E.
1) concepção e planejamento.	X	
2) análise e interpretação dos dados.	X	
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X	
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X	