

---

**Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

**Grace Kelly Naves de Aquino Favarato**

**ANÁLISE HISTOMORFOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS AO LONGO  
DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO**

**Uberaba  
2019**

---

*GRACE KELLY NAVES A. FAVARATO. ANÁLISE  
HISTOMORFOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES  
CUTÂNEAS AO LONGO DO PROCESSO DE  
ENVELHECIMENTO, 2019*

---

**Grace Kelly Naves de Aquino Favarato**

**ANÁLISE HISTOMORFOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS AO LONGO  
DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Básica e Experimental”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>.Dra. Camila Lourencini Cavellani

**Coorientador:** Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira

**Uberaba  
2019**

---

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

F275a Favarato, Grace Kelly Naves de Aquino  
Análise histomorfológica das alterações cutâneas ao longo do  
processo de envelhecimento / Grace Kelly Naves de Aquino  
Favarato. -- 2019.  
91f. il.: fig., graf., tab.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Fe-  
deral do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2019

Orientadora: Profa. Dra. Camila Lourencini Cavellani

Coorientador: Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira

1. Pele. 2. Epiderme. 3. Envelhecimento da pele. 4. Envelhe-  
cimento. I. Cavellani, Camila Lourencini. II. Universidade Fede-  
ral do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.5

---

**Grace Kelly Naves de Aquino Favarato**

**ANÁLISE HISTOMORFOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS AO LONGO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Básica e Experimental”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>.Dra. Camila Lourencini Cavellani

**Coorientador:** Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes  
Teixeira

Uberaba (MG), 19 de Junho de 2019.

Banca Examinadora:

---

**Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira- Orientador**  
Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

---

**Prof. Dr. Guilherme Rocha Pardi**  
Médico/Professor da Disciplina de Geriatria e Saúde do Idoso  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Juliana Reis Machado e Silva**  
Professora da Disciplina de Patologia Geral  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro-UFTM

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Livia Ferreira Oliveira**  
Professora da Disciplina de Instrumentos Básicos de Enfermagem  
Universidade Federal de Uberlândia-UFU

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Cristina de Moura Ferreira**  
Professora da Disciplina de Estágio Curricular I e II, PROINTER  
Universidade Federal de Uberlândia-UFU

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esse trabalho ao meu marido e família que sempre me apoiaram em todas as decisões e passos que me atrevi a seguir. Pelo companheirismo constante e por acreditarem que eu pudesse alcançar os meus objetivos. E dedico à nova etapa da minha vida que está prestes a começar!!

*“Nossos sonhos podem se transformar em realidade se os desejamos tanto a ponto de correr atrás deles!”*

*(Walt Disney)*

---

## **Agradecimentos**

### **A Deus**

.....

Pelo amparo nos momentos difíceis, por me guiar pelos caminhos certos, pela luz e força que sempre me abençoa e capacita para tudo aquilo que Ele me destina.

*“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei.  
Não fosse por elas, eu não teria saído do lugar...  
As facilidades nos impedem de caminhar. As  
críticas nos auxiliam muito.*

*(Chico Xavier)*

---

## ***Ao meu marido Aurélio***

.....

Pessoa ímpar e indispensável nessa etapa. Por seu companheirismo, paciência, conselhos, apoio e amor incondicional em todos os momentos. Por tornar mais doce e leve essa caminhada.

*O amor não prende, liberta! Ame porque isso faz bem a você, não por esperar algo em troca. Criar expectativas demais pode gerar decepções. Quem ama de verdade, sem apego, sem cobranças, conquista o carinho verdadeiro das pessoas.*

*(Chico Xavier)*

---

## **Aos meus familiares**

.....

Pelos exemplos imensuráveis de honestidade, dignidade, persistência e humildade. Pelo apoio e compreensão em todas as etapas da minha vida. Por acreditarem nos meus sonhos e ajudarem a alcançar meus objetivos.

*“Para se ter sucesso, é necessário amar de verdade o que se faz. Caso contrário, levando em conta apenas o lado racional, você simplesmente desiste. É o que acontece com a maioria das pessoas.”*

*(Steve Jobs)*

---

## ***Aos meus orientadores Camila e Vicente***

---

Pelos ensinamentos transferidos, experiências trocadas, generosidade em dividir conhecimentos, colaboração, conselhos e exemplos a serem seguidos por toda a vida. Por me incentivarem e me fazerem amar mais a arte da docência e pesquisa.

*“Aos mestres de todos os tempos que foram agraciados pelos céus por essa missão tão digna e feliz. Ser professor é um privilégio. É semear em terreno sempre fértil e se encantar com a colheita. É ser condutor de almas e sonhos, é lapidar diamantes”.*

*(Gabriel Chalita)*

---

## **Agradecimentos**

.....

À minha amiga Lívia, pelos ensinamentos profissionais e de vida. Pelas palavras certas nos momentos difíceis e pelo apoio constante. Pela amizade espontânea e verdadeira.

Aos professores da Disciplina de Patologia Geral e Pós Graduação em Ciências da Saúde: Marlene Antônia dos Reis, Rosana Rosa Miranda Corrêa, Lenaldo Branco Rocha, Mara Lúcia Fonseca Ferraz e Juliana Reis Machado e Silva, pela competência, ética e disciplina profissional.

Aos colegas de Pós-Graduação pela colaboração e companheirismo: Aline Cristina, Lívia Helena, Bianca, Mariana, Crislaine, Guilherme, Laura.

Aos funcionários da Disciplina de Patologia Geral pelo aprendizado diário e paciência: Roberta, Aloísio Costa, Pedro Ramalho, Liliane, Lourimar, Alberto Borba, Sônia Mara, Vandair Gonçalves, Edson Santos, Laura e Maria Luisa.

À Universidade Federal do Triângulo Mineiro, onde sempre quis me graduar e onde encontrei minha verdadeira vocação. Onde encontro oportunidades de consolidar meus passos e minhas escolhas. À Disciplina de Patologia Geral por me acolher e me apoiar para o melhor desempenho de meus desafios.

Aos demais familiares e amigos pelo carinho e apoio, e por acreditarem em mim e torcerem pela minha felicidade.

Enfim, a todos aqueles que influenciaram de forma direta ou indireta, e contribuíram para a concretização deste trabalho. A todos minha eterna gratidão.

---

## ***Apoio Financeiro***

.....

Este trabalho foi realizado com recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU).

---

## RESUMO

**Introdução:** É indubitável que a senescência afeta todos os órgãos e causa alterações diversas e distintas em cada um deles. Todas estas modificações apresentam repercussões na pele, considerada um marcador biológico do envelhecimento. Dessa forma, torna-se imprescindível distinguir os sinais advindos do processo natural de envelhecimento, ligado a fatores internos, daqueles aditivos de interferências externas, estabelecendo então as causas do envelhecimento biológico ou senescência e as causas do envelhecimento patológico ou senilidade. **Objetivos:** Analisar em três faixas etárias distintas (RN, adultos e idosos), as alterações histomorfométricas da pele de pacientes autopsiados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. **Métodos:** Foram analisados 120 fragmentos de pele quanto à espessura da epiderme e derme, número de camadas e diâmetro dos queratinócitos, densidade de células de Langherans, porcentagem de fibras colágenas e elásticas, bem como suas dimensões fractais. A análise estatística foi realizada pelo programa SigmaStat® 2.03. **Resultados:** Notou-se alterações na epiderme ao longo da idade, justificada por aumento significativo da espessura da epiderme, número de camadas e diâmetro celular desde a fase fetal até a adulta, onde inicia-se um declínio até a faixa etária de idosos. Além disso, a derme também apresentou oscilação na sua espessura, nas fibras que a compõem e na sua disposição. Observou-se uma tendência de organização das fibras dérmicas, bem como na sua maturação, e aumento da quantidade com o avançar da idade até a fase adulta, gerando aumento da espessura dermal. **Conclusão:** pode-se concluir que a pele sofre numerosas alterações histomorfológicas em todas as suas camadas ao longo dos anos. Tais modificações se caracterizam por variação nas espessuras da epiderme e derme, bem como na organização e porcentagem das fibras dérmicas. Sendo assim, esse estudo fornece dados para um melhor entendimento acerca das transformações que ocorrem na pele durante a vida, e através de uma análise minuciosa e microscópica, pode-se compreender em quais faixas de idade tais alterações são mais relevantes.

**Descritores:** pele, espessura, envelhecimento

---

## ABSTRACT

**Introduction:** It is undeniable that senescence affects all organs and causes diverse and distinct changes in each organ. All these changes have repercussions on the skin, considered a biological marker of aging. Thus, it is essential to distinguish the signs of the natural aging process, linked to internal factors, from those of external interferences, thus establishing the causes of biological aging or senescence and the causes of pathological aging or senility. **Objectives:** To analyze the histomorphometric alterations of the skin of autopsied patients at the Clinical Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro in three different age groups (RN, adults and elderly). **Methods:** 120 skin fragments were analyzed for epidermal and dermal thickness, number of layers and diameter of keratinocytes, density of Langherans cells, percentage of collagen and elastic fibers, as well as their fractal dimensions. Statistical analysis was performed by SigmaStat® 2.03. **Results:** There were alterations in the epidermis throughout the age, justified by a significant increase in the thickness of the epidermis, number of layers and cell diameter from the fetal to the adult stage, where a decline begins until the age group of the elderly. In addition, the dermis also showed oscillation in its thickness, in the fibers that compose it and in its disposition. It was observed a tendency of organization of the dermal fibers, as well as in their maturation, and increase of the quantity with the advancement of the age until the adult phase, generating increase of the dermal thickness. **Conclusion:** It can be concluded that the skin undergoes numerous histomorphological changes in all its layers over the years. Such modifications are characterized by variation in the thickness of the epidermis and dermis, as well as in the organization and percentage of the dermal fibers. Thus, this study provides data for a better understanding of the transformations that occur in the skin during the life, and through a microscopic and meticulous analysis, one can understand in which age bands such changes are more relevant.

**Descriptors:** skin, thickness, aging

---

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Mensuração da espessura da epiderme e derme através do sistema analisador de imagens Image J<sup>®</sup> de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....37
- Figura 2.** Mensuração da porcentagem de fibras colágenas e elásticas na derme através do sistema analisador de imagens Axio Vision 3.1<sup>®</sup> de pacientes autopsiados no HC-UFTM, no período de 1990 a 2018.....39
- Figura 3.** Análise da dimensão fractal de fibras da derme, através do sistema analisador de imagens Axio Vision 3.1<sup>®</sup> (Zeiss, Berlim, Alemanha), de pacientes autopsiados no HC-UFTM, no período de 1990 a 2018.....40
- Figura 4.** Epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....46
- Figura 5.** Espessura da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....47
- Figura 6.** Número de camadas de queratinócitos (A) e diâmetro de queratinócitos (B) da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....48
- Figura 7.** Correlação entre espessura da epiderme (A) e número de queratinócitos; e espessura da epiderme e diâmetro de queratinócitos (B) da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....49
- Figura 8.** Identificação das células de Langerhans na epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....51

---

<b>Figura 9.</b> Densidade de CL totais e imaturas da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....	52
<b>Figura 10.</b> Correlação entre espessura da epiderme e número de CL totais da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....	53
<b>Figura 11.</b> Derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....	56
<b>Figura 12.</b> Espessura da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....	57
<b>Figura 13.</b> Correlação entre espessura da derme e epiderme da pele de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....	57
<b>Figura 14.</b> Fibras colágenas na derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....	59
<b>Figura 15.</b> Porcentagem de fibras colágenas de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....	60
<b>Figura 16.</b> Correlação entre a porcentagem de fibras elásticas e colágenas da pele de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....	60
<b>Figura 17.</b> Fibras elásticas da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....	62
<b>Figura 18.</b> Porcentagem de fibras elásticas de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....	63

---

**Figura 19.** Correlação entre a espessura da derme e porcentagem de fibras elásticas da pele de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....63

**Figura 20.** Fibras colágenas e dimensão fractal da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....65

**Figura 21.** Fibras elásticas e dimensão fractal da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.....66

**Figura 22.** Análise da dimensão fractal de fibra colágenas e elásticas da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....67

**Figura 23 –** Correlação entre a dimensão fractal e a porcentagem de fibras elásticas da pele de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....68

---

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1-** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme (espessura, número de camadas, diâmetro das células e CL totais e imaturas) de pacientes (RNs, adultos e idosos) autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....54

**Tabela 2-** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na derme (espessura, porcentagem de fibras elásticas e colágenas, dimensão fractal de fibras elásticas e colágenas) de pacientes (RNs, adultos e idosos) autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.....69

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

APC: Célula Apresentadora de Antígeno

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

cel/mm<sup>2</sup>: células por milímetro quadrado

CL: Células de Langerhans

DAB: Peroxidase Diaminobenzidina

dp: Desvio Padrão

F: Teste ANOVA

H: Teste Kruskal- Wallis

HC/UFTM: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

HE: Hematoxilina-Eosina

IMC: Índice de Massa Corporal

Kg/m<sup>2</sup>: quilograma por metro quadrado

Máx: Máximo

Med: Mediana

Mín: Mínimo

mm: Milímetro

MG: Minas Gerais

p: é a probabilidade de se rejeitar a hipótese nula quando ela for verdadeira

PBS: Phosphate Buffered Saline (Tampão Fosfato-Salino)

PS: Picrosirius

r: Coeficiente de correlação de Pearson

rS: Coeficiente de correlação de Spearman

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

X: Média

µm: Micrômetro

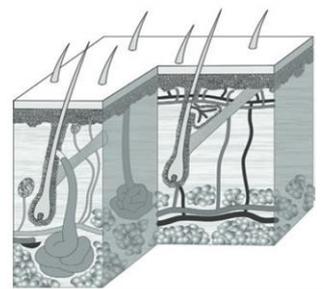
---

## SUMÁRIO

<b>Introdução</b> .....	20
1. Envelhecimento.....	21
2. Pele.....	23
2.1. Embriologia da pele.....	23
2.2. Epiderme.....	25
2.3. Derme.....	26
3. O envelhecimento e a pele.....	27
<b>Hipótese</b> .....	30
<b>Objetivos</b> .....	32
<b>Casuística e Métodos</b> .....	34
1. Dados gerais da amostra.....	35
2. Preparação do material.....	35
3. Análise morfométrica.....	36
4. Imuno-histoquímica.....	41
5. Análise estatística.....	42
6. Aspectos éticos.....	42
7. Normas para confecção do manuscrito.....	43
<b>Resultados</b> .....	44
1. Características gerais da amostra.....	45
2. Avaliação morfométrica.....	45
2.1. Espessura da epiderme.....	45
2.2. Número de camadas e diâmetro celular.....	47
2.3. Densidade das CL.....	50
2.4. Derme.....	55
2.5. Fibras colágenas.....	58
2.6. Fibras elásticas.....	61
2.7. Análise da dimensão fractal.....	64
<b>Discussão</b> .....	70
<b>Conclusão</b> .....	79
<b>Referências</b> .....	81
<b>Apêndice</b> .....	91

---

# *INTRODUÇÃO*



---

## 1. Envelhecimento

O Brasil vive hoje a quarta fase da Transição Demográfica ou também chamada de fase Pós-Industrial, em que as taxas de natalidade e mortalidade são baixas, a taxa de fecundidade encontra-se abaixo dos valores de reposição populacional e há aumento da proporção de idosos. Todavia, o processo de envelhecimento que levou cerca de 150 anos para ocorrer na Europa, levará somente 50 anos no Brasil, acarretando consequências pela ausência de estrutura para solidificar esse aumento de idosos (GIACOMELLI *et al.*, 2017; LEBRÃO, 2007).

Hodiernamente, o Brasil possui cerca de 30,2 milhões de idosos, e segundo projeções do Instituto de Geografia e Estatística (IBGE), essa parcela da população será, em 2030, de 41,5 milhões e em 2060, de 73,5 milhões (BRASIL, 2015). Tal fato vem adquirindo relevância no cenário nacional devido à mudança no papel do idoso perante a sociedade, uma vez que, hoje ele é visto como um indivíduo ativo, com maior expectativa de vida e exposto a diferentes condições de risco para sua saúde. Dessa forma, os custos direcionados a políticas públicas para essa parcela da população apresentarão acréscimos consideráveis, constituindo o cerne de discussões governamentais (SILVA *et al.*, 2018; GIACOMELLI *et al.*, 2017).

O envelhecimento pode ser definido como uma fase ininterrupta e dinâmica, que se inicia ainda na concepção e termina com o óbito. Ademais, é sabido que o organismo sofre inúmeras transformações fisiológicas, bioquímicas e psicológicas que corroboram o seu desgaste, contribuindo para uma maior vulnerabilidade aos processos patológicos (CARVALHAES NETO, 2005; PAPAEO NETTO, 2006).

Apesar de existirem inúmeras teorias biológicas para explicarem o processo de envelhecimento, nenhuma ainda é totalmente aceita. No entanto, os estudos relacionados aos princípios genéticos são os mais investigados atualmente, ressaltando que a senescência se inicia a partir da concepção após a formação do zigoto. Tal processo seria marcado por modificações bioquímicas programadas pelo

---

próprio genoma que limitaria uma expectativa de vida para cada pessoa. Outro fator relevante dentro dessa linha de pesquisa seria o encurtamento dos telômeros pelas divisões finitas de cada célula (BORGONOVÍ; PAPALÉO NETTO, 1996; TORRES, 2002).

À medida que a idade aumenta e a capacidade física diminui, o indivíduo torna-se menos ativo, surgindo os sinais do envelhecimento físico e outras alterações orgânicas; algumas relacionadas à diminuição das funções fisiológicas e outras ao desenvolvimento de doenças mais frequentes em faixas etárias mais elevadas (MATSUDO, 1998). Dessa forma, torna-se imprescindível distinguir os sinais advindos do processo natural de envelhecimento, ligado a fatores internos, desde o nascimento até a velhice propriamente dita.

É indubitável que a senescência afeta todos os órgãos e causa alterações diversas e distintas em cada um deles. Todas estas modificações apresentam repercussões na pele, considerada um marcador biológico do envelhecimento. Estudos demonstram que a hipotrofia, as mudanças pigmentares, o enrugamento e a lassidão representam os sinais mais aparentes da pele senil e são mais intensas quando associadas ao fotoenvelhecimento (BAUMAN, 2007; LAVKER, ZHENG, DONG, 1989).

Assim sendo, inúmeras ferramentas de estudo são necessárias para o entendimento das alterações senis, como os exames que utilizam materiais advindos de necropsias. Todavia, tem-se observado gradativa redução no número de exames *post-mortem* em todo o país, fato também observado em grandes centros universitários. Vale ressaltar que os principais fatores responsáveis por essa queda do número de necrópsias são a utilização de exames de imagem, restrição por parte de familiares e ausência de uma relação profissional-paciente que permita a troca de informações sobre tal conduta (GOLDMAN, 1983; MADRIGANO *et al.*, 2014).

---

Dessa forma, torna-se imprescindível distinguir os sinais advindos do processo natural de envelhecimento, ligado a fatores internos, daqueles aditivos de interferências externas, estabelecendo então as causas do envelhecimento biológico ou senescência e as causas do envelhecimento patológico ou senilidade (RUIVO *et al.*, 2009).

Destarte, cabe salientar a importância do exame necroscópico enquanto relevante instrumento de análise histopatológica. Nesse contexto, ele auxilia na elucidação de diagnósticos e na compreensão de diversos mecanismos fisiopatológicos, como o próprio processo de envelhecimento, a fim de contribuir de maneira inquestionável para a evolução da promoção de saúde e prevenção de doenças, proporcionando melhora na qualidade de vida da população.

## **2. Pele**

O órgão cutâneo é responsável por revestir toda a superfície do corpo, sendo formado por uma porção epitelial e uma porção conjuntiva. Com exceção das regiões plantares dos pés e palmares das mãos, todo o restante do corpo é constituído por pele fina. Além disso, encontra-se abaixo da derme e em continuidade com a mesma, o tecido subcutâneo, que tem como função a ligação da pele com órgãos subjacentes (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

A pele é um dos maiores órgãos do corpo humano, podendo alcançar até 16% do peso corporal (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). Ela assume inúmeras funções como a manutenção da homeostasia, controle hemodinâmico, recepção sensorial, excreção de metabólitos, além de possuir células envolvidas na imunidade inata e adaptativa (SOUSA e VARGAS, 2004). Ademais, nela é formada a vitamina D3 pela ação dos raios ultravioletas advindos do sol sobre precursores formados no corpo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

---

## 2.1 Embriologia da pele

O órgão cutâneo é formado por duas camadas advindas de dois folhetos embrionários distintos: epiderme e derme. A epiderme é o tecido epitelial de superfície, derivado do ectoderma cutâneo; já a derme é a camada mais profunda, constituída de tecido conjuntivo denso, não modelado, derivado do mesoderma (MOORE e PERSAUD, 2004).

O desenvolvimento embriológico da pele apresenta a epiderme primordial na terceira semana de desenvolvimento, sendo formada por uma única camada de células planas. Posteriormente, na quarta semana ocorre a proliferação de células desta camada, originando a camada basal, com apresentação de células cuboides, não havendo nesse momento a queratinização (NORONHA *et al*, 2000; COOLEN *et al.*, 2010; LARSON, LONGAKER e LORENZ, 2010).

É observada, na quinta semana, a presença de nervos cutâneos na derme, que se desenvolvem nas semanas seguintes até a formação de uma rede complexa de inervações motoras autônomas e sensitivas somáticas para músculos pilo-erectores, vasos e glândulas. As células apresentadoras de antígenos (APCs) da pele, também conhecidas como células de Langerhans (CL) apresentam-se na epiderme a partir da sexta semana de desenvolvimento embrionário. No entanto, é observada menor quantidade de dendritos em sua morfologia, bem como de marcadores fenotípicos distintos (NORONHA, 1998).

A partir da 12<sup>a</sup> e 24<sup>a</sup> semanas de desenvolvimento, nessa ordem, inicia-se a organização de fibroblastos em delicadas redes de colágeno e as fibras elásticas também são observadas. A formação dos vasos sanguíneos e linfáticos se dá ao final do primeiro trimestre, e ao final do segundo trimestre, ocorre depósito de adipócitos próximos aos vasos supracitados, constituindo a rede subcutânea (NORONHA, 1998).

Todo o desenvolvimento da pele fetal finaliza-se na 30<sup>a</sup> semana de gestação,

---

sendo que, nesse período já se apresenta com os devidos anexos e arquitetura próprio (ERSCH, STALLMACH, 1999). Ademais, na 34ª semana a pele fetal assemelha-se ao órgão cutâneo de um recém-nascido a termo (NORONHA *et al.*, 2000).

## 2.2. Epiderme

A epiderme é considerada a camada mais externa da pele, sendo formada por queratinócitos, que são as células mais abundantes no epitélio, por melanócitos que conferem pigmentação à pele, pelas células de Merkel especializadas em transdução sensorial, e pelas CL, responsáveis pela imunidade local (REDHER *et al.*, 2004; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). É formada por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, contendo cinco subcamadas organizadas estruturalmente a partir da superfície interna inferior: camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea (GARTNER e HIATT, 2003).

A camada basal ou germinativa é a mais profunda, constituída por células do tipo cúbicas que repousam sobre a membrana basal e apresentam intensa atividade mitótica. Sucessivamente, encontra-se a camada espinhosa ou de Malpighi com células ligeiramente achatadas, núcleo central e expansões citoplasmáticas que contém tonofibrilas, dando às células um aspecto espinhoso. A camada granulosa é formada por células ligeiramente achatadas contendo grânulos basófilos ou queratohialinos (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

Seguidamente apresenta-se a camada lúcida com células achatadas e eosinofílicas, geralmente presente na pele da palma das mãos e planta dos pés. A camada córnea é a mais superficial e constituída por células achatadas e mortas, correspondendo ao estágio final da diferenciação celular da camada germinativa (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013).

---

As APCs de maior importância são as células dendríticas que fazem a ponte entre resposta inata e adquirida (BANCHEREAU *et al.*, 1998; CELLA *et al.*, 1997; BANCHEREAU *et al.*, 2000). Tais células estão localizadas em diferentes pontos do organismo e suas interações com diversos tipos de linfócitos ajudam a determinar o caminho no qual uma resposta imune irá trilhar (EWERS, RIZZO e FILHO, 2008).

As CL são células dendríticas derivadas da medula óssea e situadas suprabasalmente na maior parte dos epitélios escamosos estratificados, como a epiderme e o epitélio da mucosa oral. Agem como APCs durante a indução das respostas do sistema imunológico (CHARTON-BAIN *et al.*, 1999; AUSTYN, 1998).

Após a captura de agentes patógenos, as CL sofrem uma série de alterações fenotípicas, conhecidas como maturação, que é acompanhada por aumento na expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) I e II e moléculas co-estimuladoras CD80, CD83, CD86 e CD40 (MERAD, 2008). Sua morfologia é analisada de acordo com seu estado de maturação. A forma madura é caracterizada por aspecto irregular, estrelado e com prolongamentos citoplasmáticos longos e delgados, enquanto a forma imatura ou alterada apresenta-se mais regular com aspecto arredondado com pouco ou nenhum prolongamento (FREEDBERG *et al.*, 2005; LINS *et al.*, 2003).

### **2.3 Derme**

A derme está localizada entre a epiderme e o tecido subcutâneo, sendo a camada cutânea mais profunda. É o tecido conjuntivo onde se apoia a epiderme. É caracterizada por uma variedade de tipos celulares como fibroblastos, mastócitos, células T e células dendríticas dérmicas, envolvidas com a defesa imunológica da pele (NESTLÉ *et al.*, 1993; JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2013). Ademais, é dividida estruturalmente em camada papilar, rica em fibroblastos, colágeno tipo III e vasos sanguíneos de menor calibre; e camada reticular, formada por feixes dérmicos de

---

colágeno tipo I e permeados por colágeno tipo III e vasos sanguíneos calibrosos (SOUSA e VARGAS, 2004; FREEDBERG *et al.*, 2005).

O colágeno é considerado a principal proteína estrutural da derme e a mais abundante encontrada em humanos, conferindo força e sustentação. Seu percentual alcança 90% de colágeno tipo I e 10% do tipo III na pele de adultos (BRINK *et al.*, 2005). A neoformação das fibras colágenas exerce papel importante na resposta de cicatrização, já que a modulação da migração e proliferação celular garante a eficácia do processo de reparo. No envelhecimento, há um desarranjo desta proteína em relação ao padrão da pele jovem, reduzindo cerca de 1% ao ano por área de superfície da pele (BAUMAN, 2007).

A elastina é outra proteína presente na derme, que nos casos de envelhecimento se torna amorfa e aumentada em quantidade, condição denominada elastose cutânea solar (KONO *et al.*, 1990). A elastina é o principal componente proteico que compõe as fibras elásticas, que a nível estrutural encontram-se entrelaçadas com as fibras colágenas (KONO *et al.*, 1990; SEITE *et al.*, 2006).

### **3. O Envelhecimento e a Pele**

O órgão cutâneo, por encontrar-se revestindo a superfície corporal, acaba refletindo de maneira imediata e visível as alterações ocorridas durante o processo de envelhecimento cronológico. A soma das modificações quantitativas e qualitativas em todos os componentes e células que formam a pele, durante a senescência, impactam de forma singular o estado físico e psicológico de cada indivíduo. Dessa forma, o estudo para propiciar a manutenção da integridade da pele torna-se relevante para que o organismo se mantenha protegido das intemperes do meio externo (RODRIGUEZ *et al.*, 1996; NETTINA *et al.*, 2000; DUARTE *et al.*, 2000).

---

O envelhecimento da pele pode ser entendido como intrínseco, ou relacionado às alterações inerentes ao organismo, em que o tegumento se apresenta envelhecido naturalmente, com perda da elasticidade e palidez. Já o tipo extrínseco, mostra modificações mais exacerbadas, como a despigmentação, aspereza da pele e enrugamento, decorrentes principalmente do fotoenvelhecimento (CHUNG *et al.*, 2001; SEITE *et al.*, 2006; BAUMAN, 2007).

A pele do recém-nascido (RN) apresenta uma função relevante, pois proporciona a transição entre o meio intrauterino aquático para o meio externo. Desde o nascimento, o órgão cutâneo possui as duas camadas, epiderme e derme, porém com distinções morfológicas. A derme apresenta fibras dérmicas imaturas e mais delgadas, que vão se modificando com o decorrer da idade (LOBO *et al.*, 2009).

Ao longo dos anos é observada a diminuição na espessura da pele em sua totalidade, assim como alterações no sistema colágeno-elástico que compõe a derme. Com efeito, ocorre uma redução substancial na celularidade epidérmica e de sua funcionalidade, que somados às modificações advindas da derme, prejudicam a função de barreira cutânea (LAPIERRE, 1990; GUERRA RODRIGO *et al.*, 1990).

No que tange as variações em torno das CL, a literatura ainda é controversa. Há relatos de alterações apenas morfofuncionais dessas células dendríticas, com diminuição de sua capacidade de fagocitose a apresentação de antígenos (KRUEGER *et al.*, 1984; GALHARDO *et al.*, 2004; MOTA *et al.*, 2009). Entretanto, há pesquisas que comprovem a redução do número de células dendríticas mieloides, necessitando assim, de mais estudos na área (PLACKETT *et al.*, 2004; LARBI *et al.*, 2008).

Cabe ressaltar que as modificações ocorridas nas fibras elásticas e colágenas ao longo desse processo de desgaste natural, se reflete na arquitetura das mesmas. Para um melhor dimensionamento das mudanças, a utilização da dimensão fractal (DF) pode ser uma ferramenta auxiliadora do entendimento dessa evolução. A DF é um método empregado para a análise da textura digital de um componente, geralmente de formatos irregulares (JILINEK *et al.*, 2005). Sendo assim, ela mede a

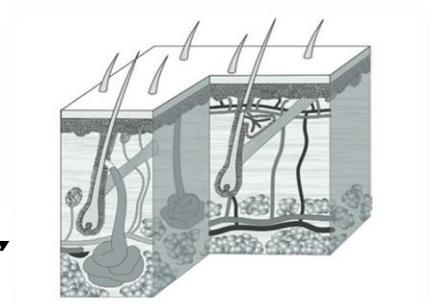
---

complexidade dos elementos na imagem, e quanto maior a desorganização ou imaturidade dos elementos, maior será a DF (HERREROS,2007).

Isto posto, é imprescindível que se conheça minuciosamente as alterações morfológicas da pele ao longo da vida, uma vez que ela é a principal barreira protetiva contra o meio externo, objetivando-se um melhor entendimento do mecanismo complexo que é o envelhecimento humano.

---

# *HIPÓTESE*

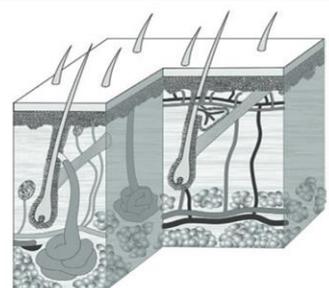


---

Embora os sinais de desgaste da pele sejam mais visíveis em idades avançadas, acredita-se que as alterações microscópicas se iniciam na infância. Modificações na espessura da epiderme, derme e redução das fibras colágenas e elásticas, bem como do número e função de células dendríticas, podem ser observadas desde o nascimento e se estendem até a velhice, período em que se estabilizam.

---

## *OBJETIVOS*



---

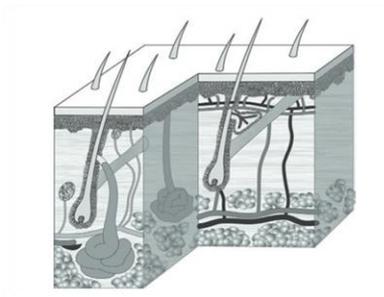
**GERAL:** Analisar em três faixas etárias distintas (RNs, adultos e idosos), as alterações histomorfométricas da pele de pacientes autopsiados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

**ESPECÍFICOS:** Analisar:

1. A espessura da derme e da epiderme;
2. O número de camadas e o diâmetro celular;
3. A porcentagem de fibras colágenas e elásticas na derme;
4. A densidade e morfologia das células de Langerhans;
5. Dimensão fractal das fibras elásticas e colágenas.

---

## *CASUÍSTICA E MÉTODOS*



---

## 1. Dados Gerais da Amostra

Foram avaliados retrospectivamente 800 protocolos de autópsias realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), Uberaba, Minas Gerais, no período de 1990 a 2018. Destes, foram selecionados 250 casos, reduzindo a 120 casos por disponibilidade de fragmentos para análise.

As amostras dos 120 fragmentos de pele de pacientes recém-nascidos (n=40), adultos (n=40) e idosos (n=40) foram recuperados do arquivo de peças anatômicas da Disciplina de Patologia Geral, sendo coletados da região torácica devido a menor incidência solar nesta área.

Informações relativas à idade, ao sexo e à cor (branca ou não branca), ao Índice de Massa Corpórea (IMC) e às alterações na pele foram obtidos nos laudos de autópsias. Os casos em que esses laudos estavam incompletos e condições que poderiam influenciar o IMC, tais como edema, anasarca, nefropatias, fígado cardíaco, cirrose, anomalias congênitas ou cromossômicas, filhos de mães diabéticas e em uso de corticóide ou doenças que cursam com alterações cutâneas foram excluídos deste estudo.

O estado nutricional foi considerado de acordo com o IMC, calculado pela relação do peso corporal em kg pela altura em m<sup>2</sup>. O IMC para os idosos, abaixo de 22 kg/m<sup>2</sup> foi considerado subnutrição e acima de 27 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso (LANDI et al., 1999), enquanto que para os indivíduos não idosos a faixa de normalidade foi considerada de 18,5 a 25 kg/m<sup>2</sup> (FEZEU et al., 2006). A faixa de normalidade do peso para RN a termo foi de 2.500g a 3.500g (BATTAGLIA e LUBCHENCO, 1967).

## 2. Preparação do Material

Os fragmentos de pele foram fixados em formaldeído 10% e posteriormente desidratados em álcoois em concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilol e incluídos em parafina. Foram confeccionadas lâminas em cortes seriados com 4µm de espessura. Os fragmentos foram capturados em lâminas de vidro com Poli-L Lisina® e processados para a histoquímica e imunohistoquímica.

---

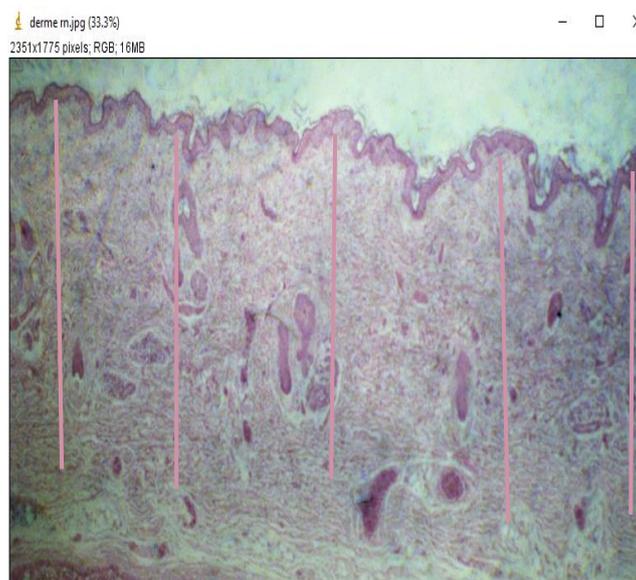
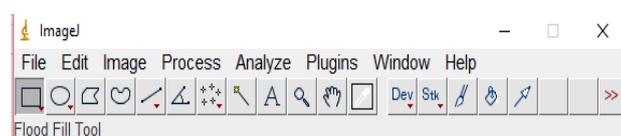
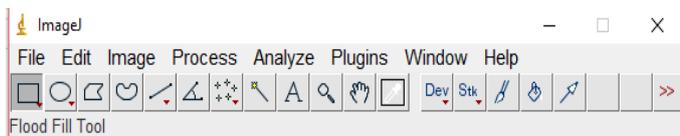
Para a análise histoquímica as seguintes colorações foram realizadas: Hematoxilina- Eosina (HE), Picrosirius (PS) e Verhoeff (VE).

### **3. Análise Morfométrica**

Para a análise morfométrica da espessura da epiderme e derme, do número de camadas e do diâmetro das células da epiderme, a imagem dos campos foi capturada utilizando-se uma câmera de vídeo acoplada a um microscópio de luz comum com sistema Axio Vision 3.1<sup>®</sup> (Zeiss, Berlim, Alemanha) instalado em um microcomputador, e sua análise foi avaliada através de um sistema analisador de imagens interativo Image J<sup>®</sup> (National Institutes of Health, Bethesda, USA). Foi capturada e quantificada toda a extensão da epiderme e derme para a análise por média acumulada, sendo que o número de campos capturados em cada fragmento variou de 20 a 60 campos para a epiderme e de 2 a 10 campos para a derme.

Para a análise da espessura da epiderme foi utilizada a objetiva de 40x (escala em pixel: 0,14  $\mu\text{m}$ ), e para a análise da derme a objetiva de 4x (escala em pixel: 1,36  $\mu\text{m}$ ), sendo que a escolha das objetivas variou de maneira inversamente proporcional a espessura da camada. A espessura foi expressa em  $\mu\text{m}$  e estimada realizando-se 5 medidas por campo, uma medida central, duas nas extremidades e duas de pontos equidistantes entre a medida central e da extremidade (Figura 1) (CAVELLANI et al., 2011).

O número de camadas foi estimado através da contagem de núcleos de queratinócitos que coincidiam com as linhas utilizadas para a mensuração da espessura. O diâmetro dos queratinócitos foi obtido dividindo-se o valor da espessura pelo número de núcleos em cada medida e expresso em  $\mu\text{m}$  (CAVELLANI et al., 2011).



**Figura 1:** Mensuração da espessura da epiderme e derme através do sistema analisador de imagens Image J<sup>®</sup> de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018.

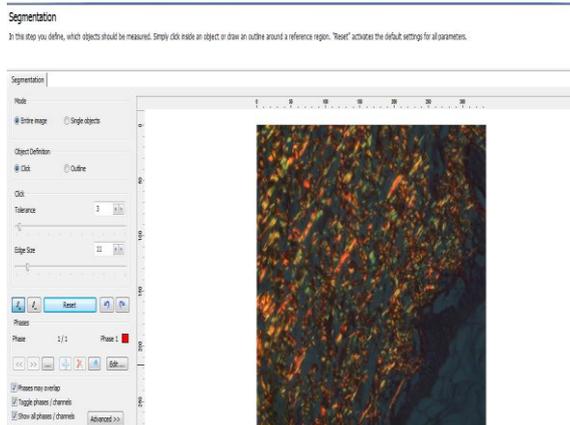
**A:** Epiderme de paciente autopsiado (HE,40x).

**B:** Derme de pacientes autopsiado (HE,4x).

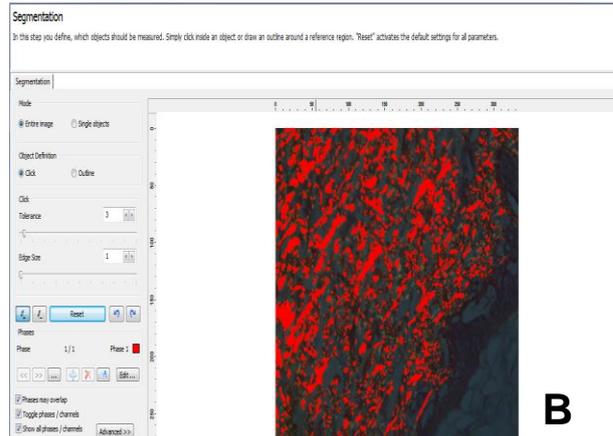
---

Para determinação da quantidade de fibras colágenas e elásticas na derme papilar, as lâminas foram coradas pelos métodos PS e VE, respectivamente, e analisadas com objetiva de 40x (escala em pixel: 0,14  $\mu\text{m}$ ). As lâminas coradas por PS foram examinadas sob luz polarizada, sendo que a área constituída de colágeno apresentava aspecto birrefringente com tonalidade que variou de avermelhada a alaranjada. Já as lâminas coradas por VE foram examinadas sob luz comum, e as fibras apresentavam aspecto enegrecido. A quantificação foi realizada utilizando-se o sistema Axio Vision 3.1<sup>®</sup> (Zeiss, Berlim, Alemanha) no qual o observador marcou o material colágeno e elástico para a obtenção do percentual dessas fibras por área de campo analisada (Figuras 2 e 3).

Para a análise da dimensão fractal das fibras colágenas e elásticas, foram capturadas as imagens pelo sistema analisador Axio Vision 3.1<sup>®</sup> (Zeiss, Berlim, Alemanha), na objetiva de 40x (escala em pixel: 0,14  $\mu\text{m}$ ) e, posteriormente, realizada a contagem de dimensão fractal pelo programa Image J<sup>®</sup> (National Institutes of Health, Bethesda, USA) (Figura 4).



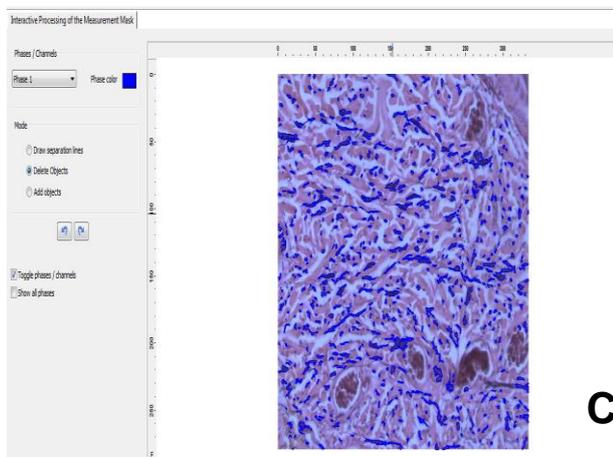
**A**



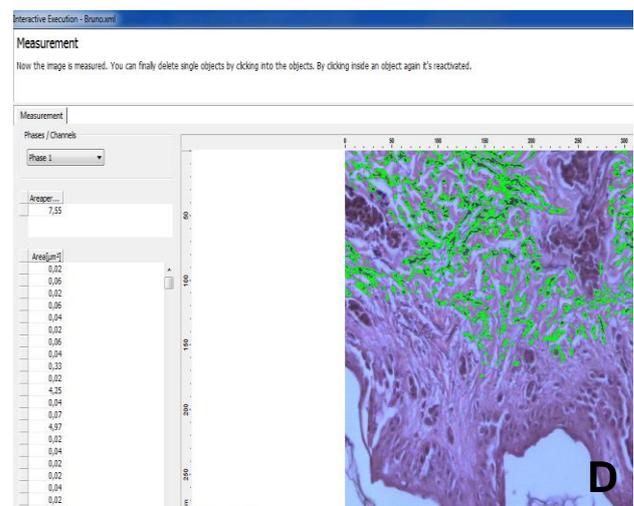
**B**

#### Interactive Processing of the Measurement Mask

Separate objects by drawing separation lines. Objects can be deleted by clicking inside an object or drawing a rectangle around the objects. Not already segmented objects can be added interactively.



**C**

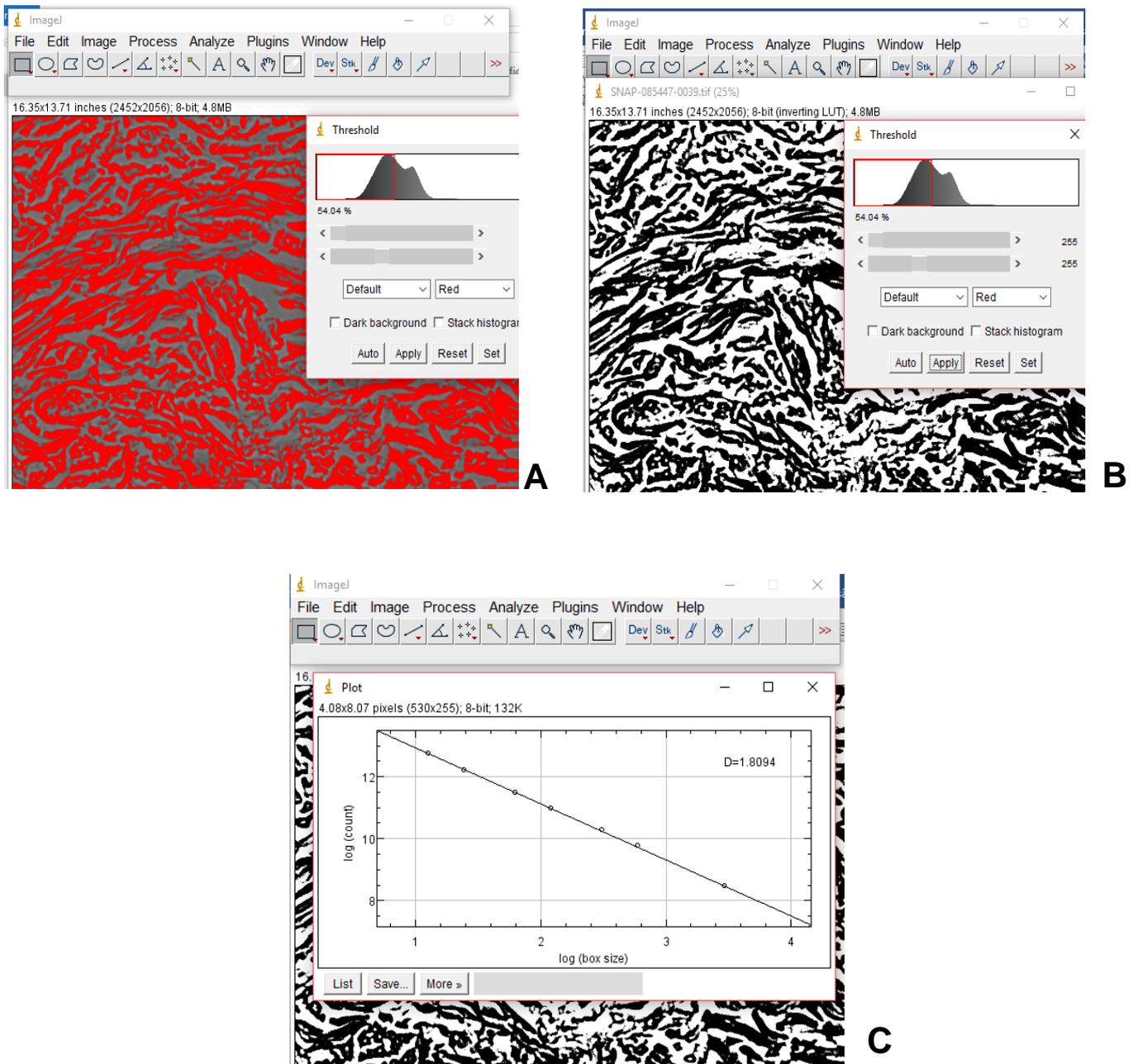


**D**

**Figura 2:** Mensuração da porcentagem de fibras colágenas e elásticas na derme através do sistema analisador de imagens Axio Vision 3.1<sup>®</sup> de pacientes autopsiados no HC-UFTM, no período de 1990 a 2018.

**A e B:** Fibras colágenas (PS sob luz polarizada, 40x, 0,14 µm).

**C e D:** Fibras elásticas (VF, 40x, 0,14 µm).



**Figura 3:** Análise da dimensão fractal de fibras da derme, através do sistema analisador de imagens Axio Vision 3.1® (Zeiss, Berlim, Alemanha), de pacientes autopsiados no HC-UFTM, no período de 1990 a 2018.

**A,B e C:** Fibras colágenas (PS, 40x, 0,14 µm).

---

#### 4. Imuno-histoquímica

Para a avaliação das CL foi utilizado o anticorpo anti S-100 (Dako®, Glostrup, Dinamarca) em concentrações de 1/400. Os cortes de 4µm foram fixados nas lâminas com Poli-L lisina®, posteriormente desparafinizados em xilol e hidratados em álcoois com concentrações decrescentes até água destilada. No processo de recuperação antigênica foi utilizado o tampão Citrato (Epitope Retrieval Solutions), no qual os fragmentos permaneceram vinte minutos em estufa a 97°C, e depois foram resfriados em temperatura ambiente pelo mesmo tempo.

Foram realizados banhos com tampão PBS 0,05m + Triton X-100 0,05%. Em seguida, foi realizada a inibição da peroxidase endógena, com Peróxido de Hidrogênio (10 ml de PBS 0,05m + Triton X-100 0,05% + 500µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) por 30 minutos. O material foi lavado novamente com PBS 0,05m + Triton X-100 0,05% e incubado novamente com Peróxido de Hidrogênio. Posteriormente, o material foi lavado com PBS 0,05m + Triton X-100 0,05%. Incubou-se com o bloqueador de proteína (Novolink™ Protein Block). O anticorpo primário foi colocado sobre as lâminas por 2 horas.

O material foi lavado novamente com PBS 0,05m + Triton X-100 0,05% e incubado com anticorpo secundário (Novolink™ Post Primar) por 30 minutos. Posteriormente foi colocado polímero (Novolink™ Polymer) por 30 minutos. Após esta fase, o material foi incubado com o substrato da peroxidase diaminobenzidina (DAB), a temperatura ambiente por 1,5 minutos. Passado esse tempo, as lâminas foram colocadas em água destilada para inativar o DAB e em seguida processadas histologicamente e montadas em entelan.

---

As CL imuno-marcadas apresentavam uma coloração acastanhada devido à precipitação do substrato cromógeno (DAB). As células marcadas positivamente foram contadas em toda a extensão do corte e expressas em número de células/área (mm<sup>2</sup>). Para o cálculo da área, foi utilizada uma régua de 1.000 µm que permitiu obter o diâmetro da área do campo observado pela microscopia de luz comum. Posteriormente, foi obtida a área do campo em µm<sup>2</sup> através da fórmula  $A = \pi \cdot r^2$  que em seguida foi convertida para mm<sup>2</sup> (Rocha *et al*, 2010). Em cada campo foi contado o número total de CL e quantas delas eram imaturas ou com morfologia alterada, apresentando formato arredondado e prolongamentos citoplasmáticos curtos (KELLER, 2001; CIRRINCIONE *et al.*, 2002).

## **5. Análise Estatística**

Para a análise estatística foi elaborada uma planilha eletrônica no programa Microsoft Excel®, e sua realização se fez através do programa SigmaStat® 2.03. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram expressas em média ± desvio padrão e aquelas que apresentaram distribuição não-normal foram expressas em mediana com valores mínimo e máximo. As variáveis que apresentaram distribuição normal e variância homogênea, foram analisadas pelo teste de ANOVA (F) para comparação de três grupos, seguido pelo teste de Tukey, quando necessário. Caso contrário, foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis (H), seguido pelo teste de Dunn, se necessário. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando a probabilidade de erro foi menor que 5% (p<0,05).

## **6. Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, protocolo nº 057136/2015 (Apêndice).

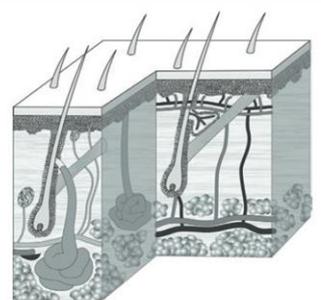
---

## **7. Normas para confecção do manuscrito**

Para a elaboração escrita do trabalho, foram consultadas as normas da ABNT-NBR 14724:2011(revisado em 2013), e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFTM.

---

## *RESULTADOS*



---

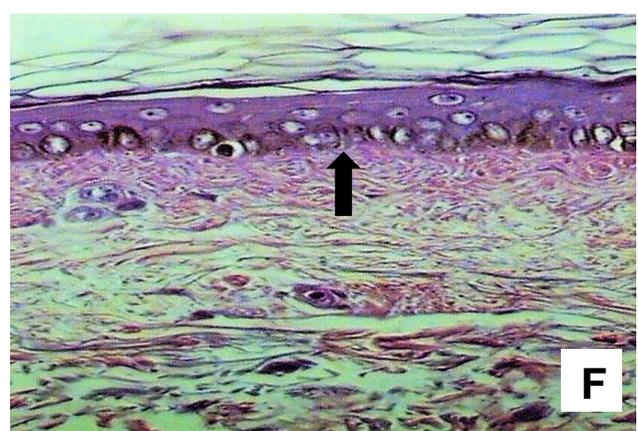
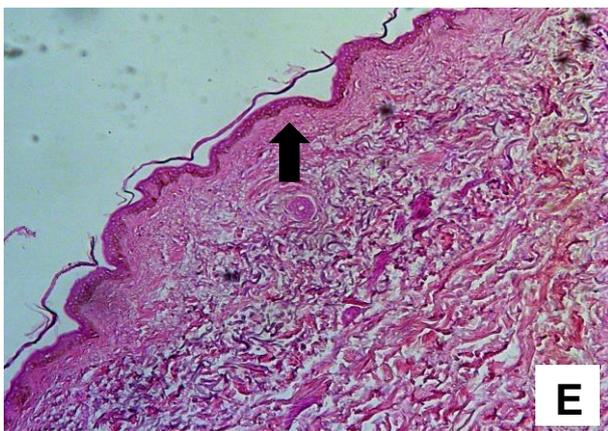
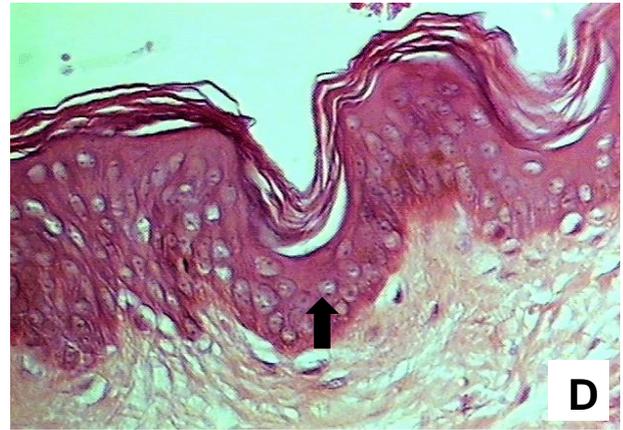
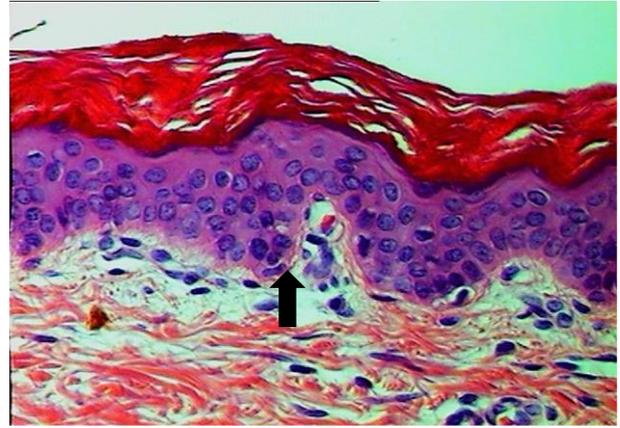
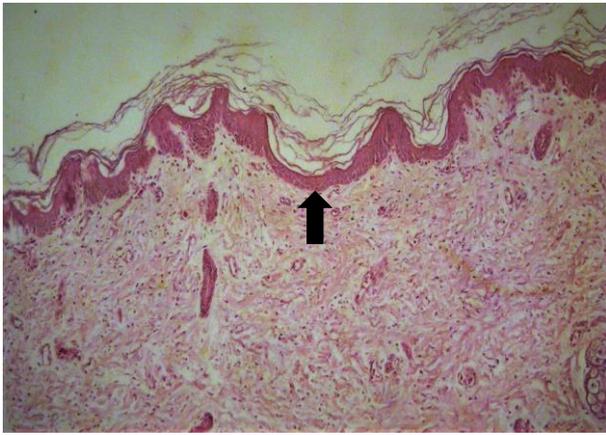
## **1. Características gerais da amostra**

A média de idade do grupo de recém-nascidos foi de  $34,5 \pm 4,77$  semanas, do grupo de adultos foi de  $31,5 \pm 5,85$  anos e do grupo de idosos foi de  $69,5 \pm 11,53$  anos. Quanto à cor, cada grupo possuía 40 pacientes, com 28 (70%) indivíduos considerados brancos e 12(30%) não brancos.

## **2. Avaliação morfométrica**

### **2.1. Espessura da Epiderme**

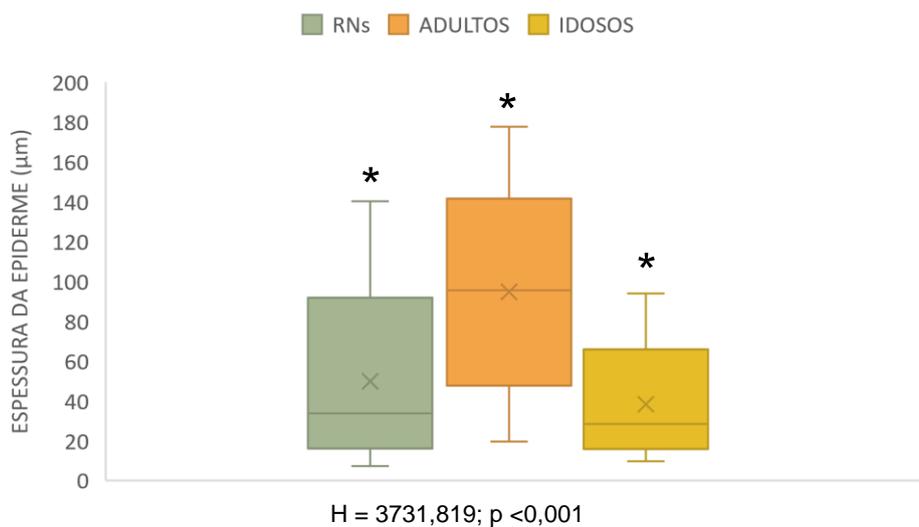
Foi observado que ao longo do envelhecimento, a espessura da epiderme aumenta significativamente no decorrer dos anos, atingindo um pico na idade adulta e declinando até atingir os idosos. Cabe destacar que o grupo de idosos apresentou o menor valor de espessura comparado aos outros grupos analisados (Tabela 1, Figuras 5 e 6).



**Figura 4-** Epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018:

- A- Paciente RN (seta, HE, 4x: 1,36  $\mu$ m)
- B- Paciente RN (seta, HE, 40x: 0,14  $\mu$ m).
- C- Paciente Adulto (seta, HE, 4x: 1,36  $\mu$ m)
- D- Paciente Adulto (seta, HE, 40x: 0,14  $\mu$ m).
- E- Paciente Idoso (seta, HE, 4x: 1,36  $\mu$ m)
- F- Paciente Idoso (seta, HE, 40x: 0,14  $\mu$ m)

**Figura 5-** Espessura da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



## 2.2. Número de camadas e diâmetro dos queratinócitos

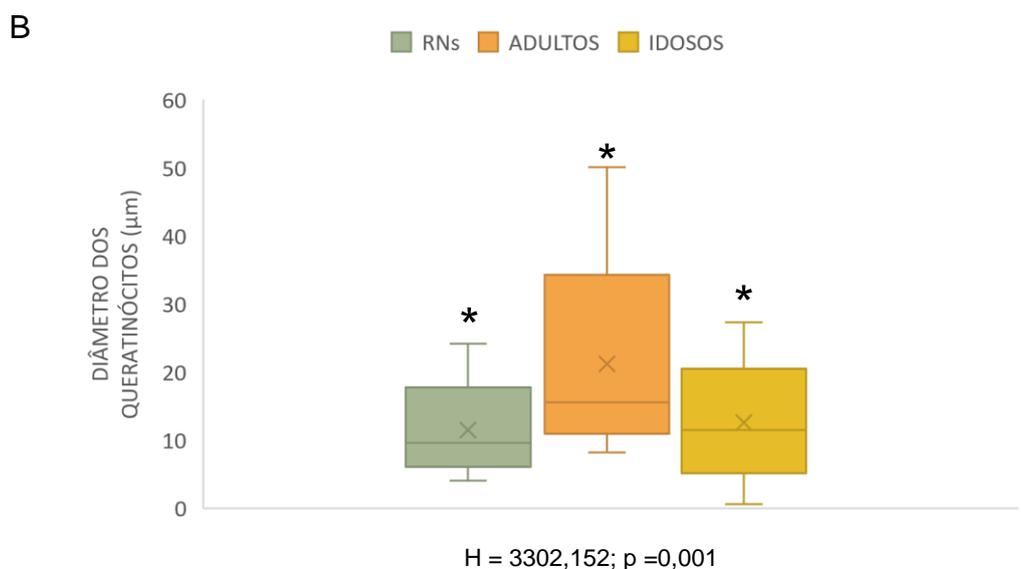
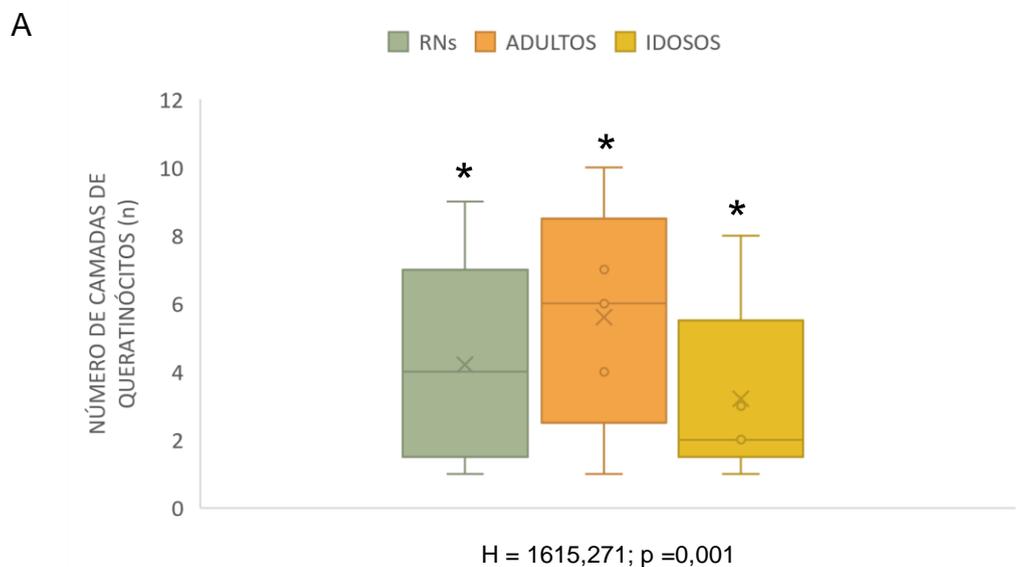
Foi observado que ao longo dos anos, o número de camadas de queratinócitos e diâmetro celular aumentam até a faixa etária adulta e, posteriormente sofrem redução até a velhice.

Nota-se que o número de camadas celulares foi significativamente maior no grupo de adultos, em comparação aos demais grupos (Tabela 1, Figura 7).

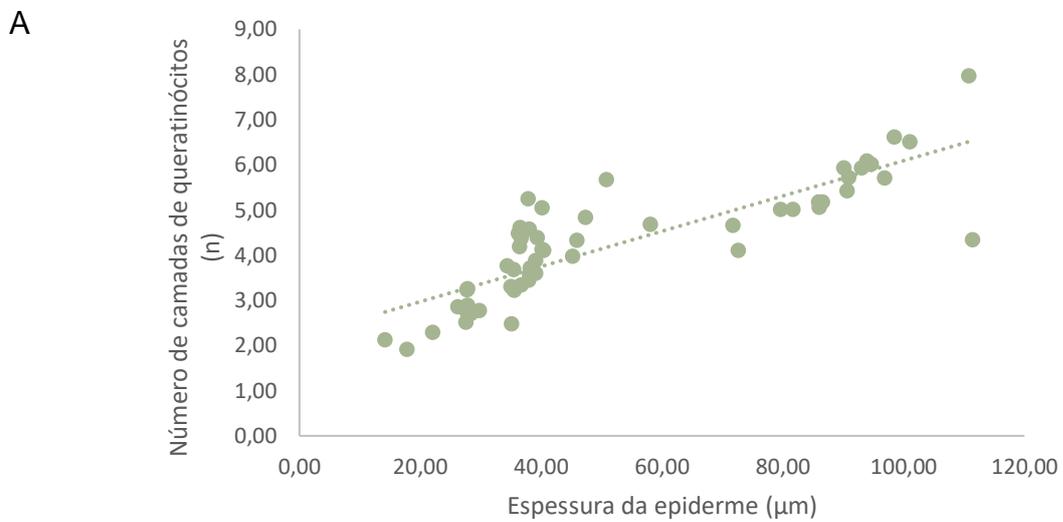
Em relação ao diâmetro celular, os pacientes adultos apresentaram um valor estatisticamente maior em relação aos idosos e RNs (Tabela 1, Figura 7).

Houve correlações positivas e significativas entre espessura da epiderme e número de camadas de queratinócitos ( $rS= 0,915$ ;  $p= 0,001$ ), espessura da epiderme e diâmetro celular ( $rS= 0,742$ ;  $p= 0,001$ ) e número de camadas e diâmetro celular ( $rS= 0,580$ ;  $p= 0,001$ ) (Figura 8).

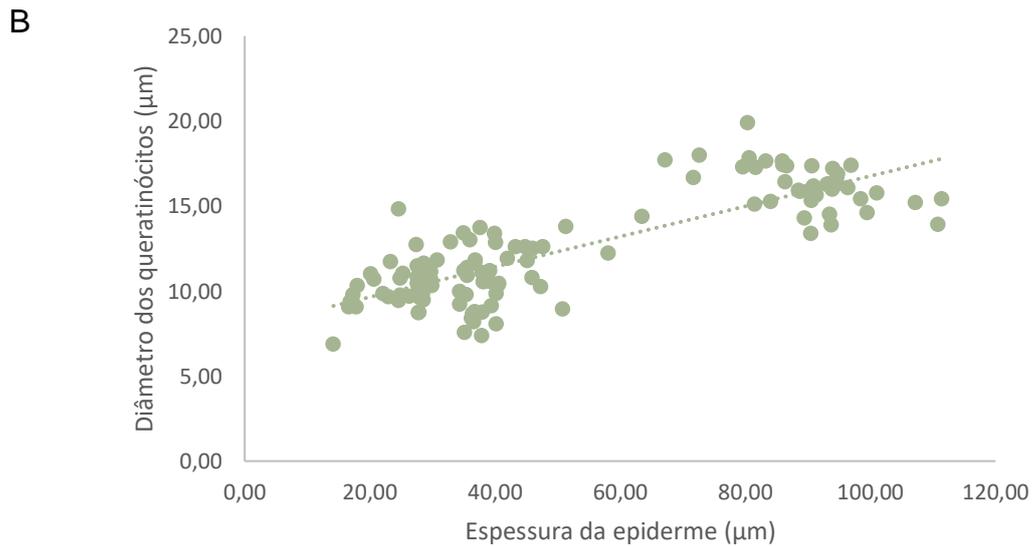
**Figura 6-** Número de camadas de queratinócitos (A) e diâmetro de queratinócitos (B) da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



**Figura 7 –** Correlação entre espessura da epiderme (A) e número de queratinócitos; e espessura da epiderme e diâmetro de queratinócitos (B) da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



$r_s = 0,915$ ;  $p = 0,001$



$r_s = 0,742$ ;  $p = 0,001$

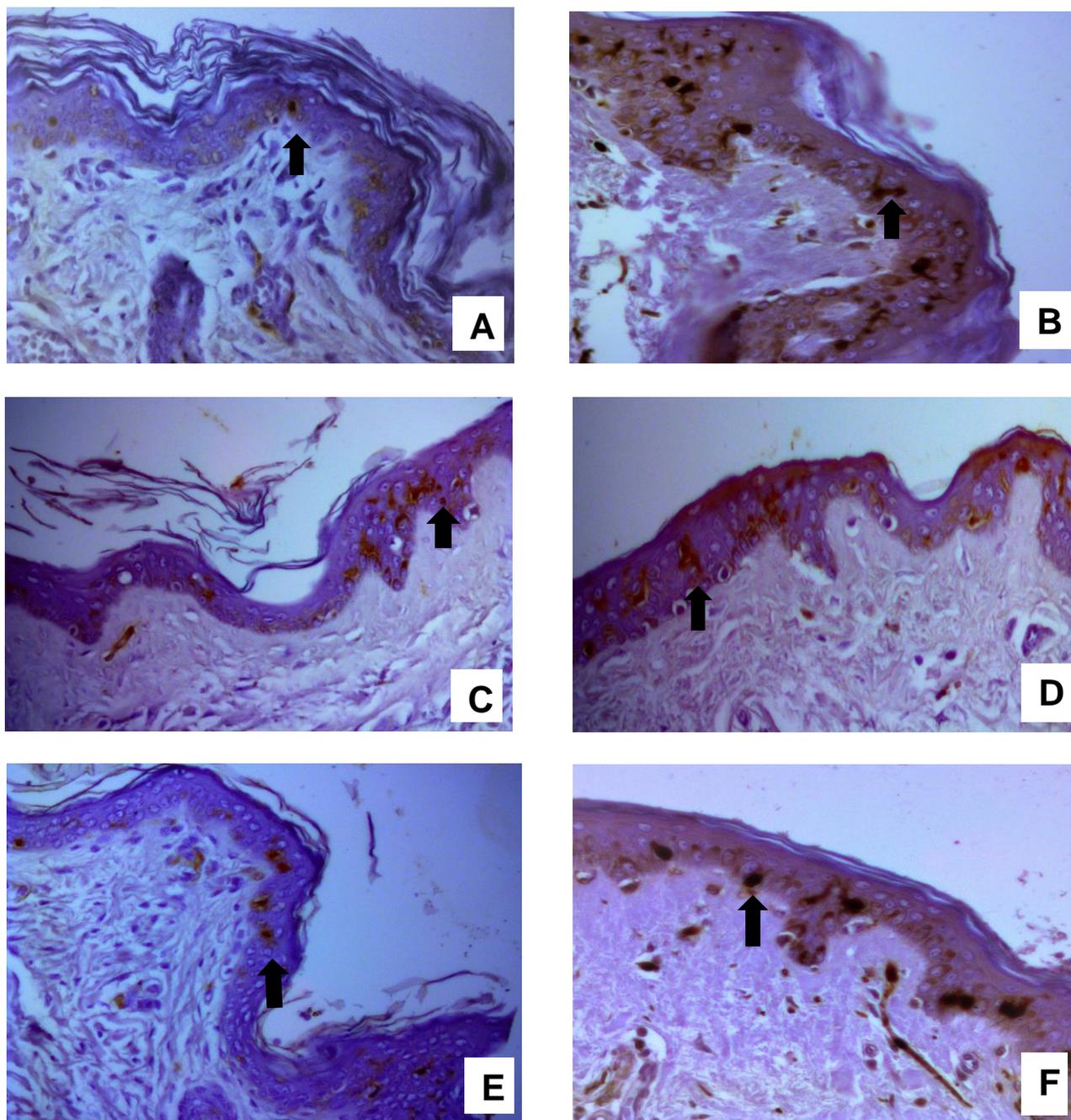
---

### 2.3. Densidade de células de Langerhans

A densidade de CL totais sofre aumento no decorrer do desenvolvimento cutâneo, atingindo um pico entre os adultos e diminuindo até os idosos. Observou-se maior densidade dessas células no grupo de adultos em relação aos outros dois grupos do estudo, de forma estatisticamente significativa (Tabela 1, Figuras 9 e 10).

Em relação a densidade de CL imaturas, ocorreu um crescimento no decorrer dos anos. Os pacientes idosos apresentaram maior número em relação aos grupos de adultos e RNs (Tabela 1, Figuras 9 e 10).

Observou-se correlação positiva e significativa entre a espessura da epiderme e a densidade de CL totais ( $r_s = 0,705$ ;  $p = 0,001$ ). Já em relação à espessura e a densidade de CL imaturas, houve correlação negativa e não significativa ( $r_s = -0,194$ ;  $p = 0,137$ ) (Figura 11).



**Figura 8-** Identificação das células de Langerhans na epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018:

A: CL imatura (seta) de paciente recém-nascido (anti-S100, 10x: 0,54  $\mu\text{m}$ ).

B: CL madura (seta) de paciente recém-nascido (anti-S100, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).

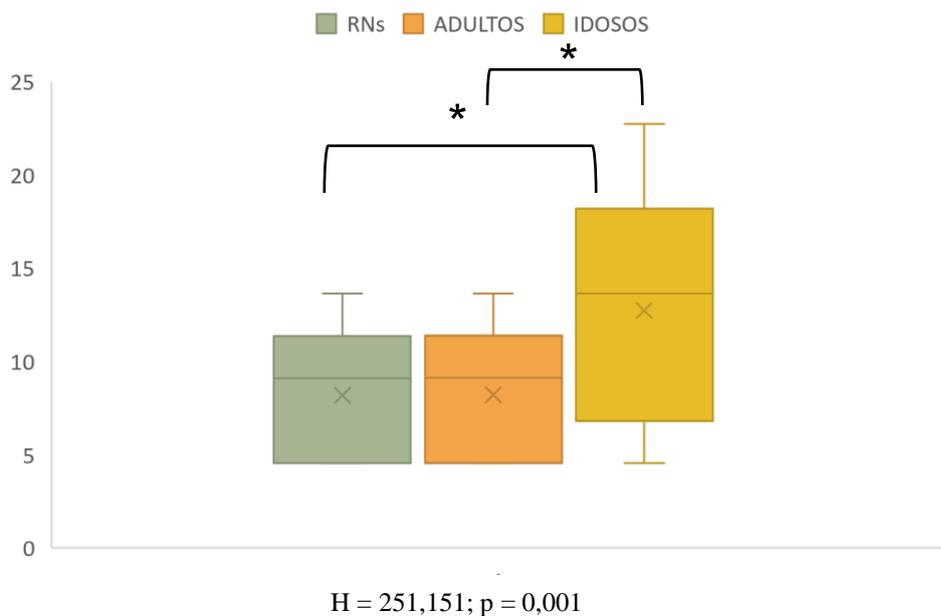
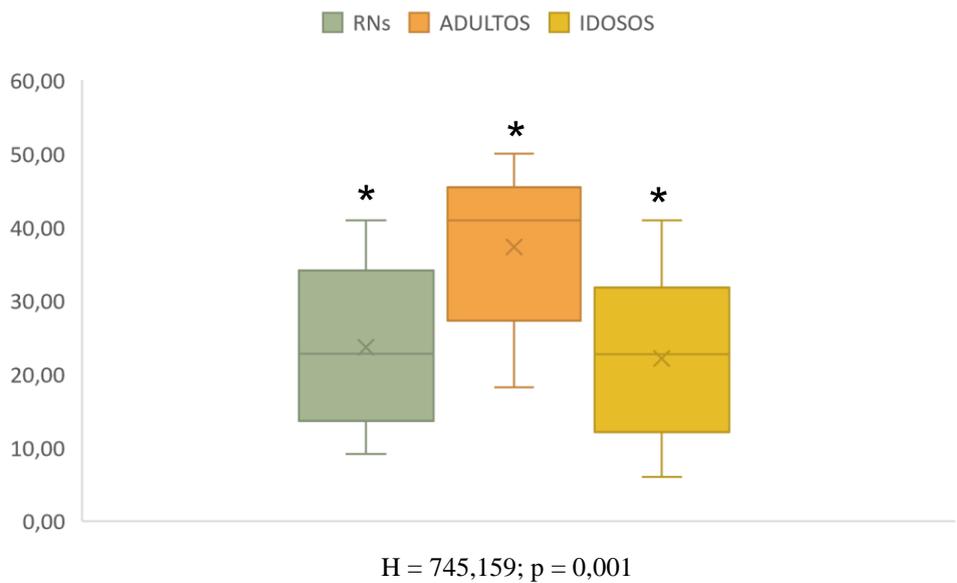
C: CL imatura (seta) de paciente adulto (anti-S100, 10x: 0,54  $\mu\text{m}$ ).

D: CL madura (seta) de paciente adulto (anti-S100, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).

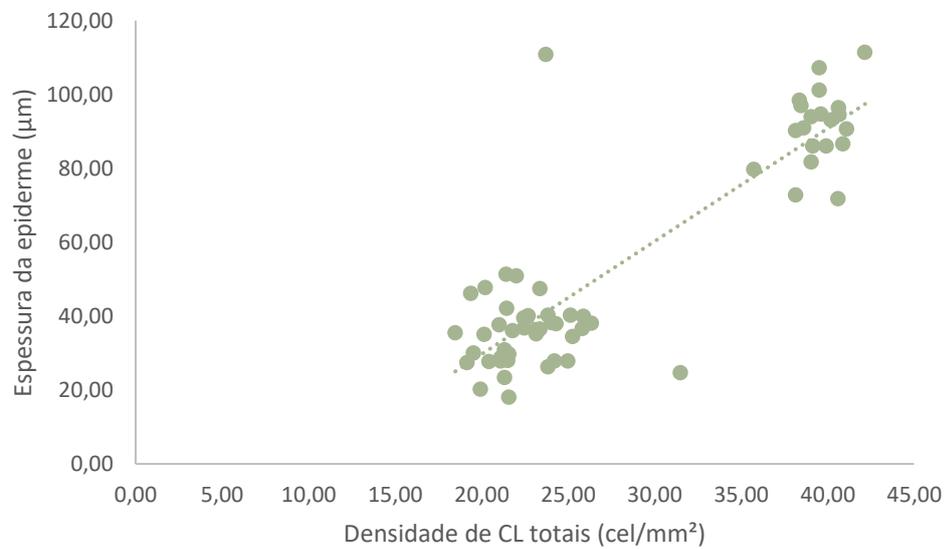
E: CL imatura (seta) de paciente idoso (anti-S100, 10x: 0,54  $\mu\text{m}$ ).

F: CL madura (seta) de paciente idoso (anti-S100, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).

**Figura 9-** Densidade de CL totais e imaturas da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



**Figura 10** – Correlação entre espessura da epiderme e número de CL totais da epiderme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



$r_s = 0,705$ ;  $p = 0,001$

**Tabela 1-** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na epiderme (espessura, número de camadas, diâmetro das células e CL totais e imaturas) de pacientes (RNs, adultos e idosos) autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.

<b>Grupos</b>	<b>n (%)</b>	<b>Espessura da Epiderme (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Número de Camadas (n)</b>	<b>Diâmetro Celular (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Densidade CL totais (cel/ <math>\text{mm}^2</math>)</b>	<b>Densidade CL imaturas (cel/<math>\text{mm}^2</math>)</b>
		<b>Med (Min – Max)</b>				
<b>RNs</b>	40 (33,33%)	33,76 (7,20 -84,02) <sup>I</sup>	4,0 (1,0-9,0) <sup>II</sup>	9,63 (4,06-24,18) <sup>III</sup>	22,75 (9,09-40,90) <sup>IV</sup>	9,09 (4,54-13,63) <sup>V</sup>
<b>Adultos</b>	40 (33,33%)	92,50 (19,54 -177,59) <sup>I</sup>	6,0 (1,0 - 10,0) <sup>II</sup>	15,58 (8,20 – 50,11) <sup>III</sup>	40,90 (18,18-49,99) <sup>IV</sup>	9,15 (4,54-13,63) <sup>V</sup>
<b>Idosos</b>	40 (33,33%)	28,43 (9,71- 93,73) <sup>I</sup>	2,0 (1,0 – 8,0) <sup>II</sup>	11,48 (0,62 – 27,26) <sup>III</sup>	22,72 (6,00-40,90) <sup>IV</sup>	13,63 (4,54-22,72) <sup>V</sup>
<b>Total</b>	<b>120 (100%)</b>					

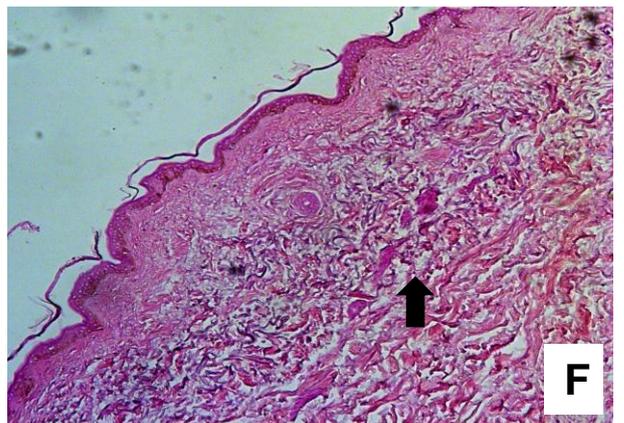
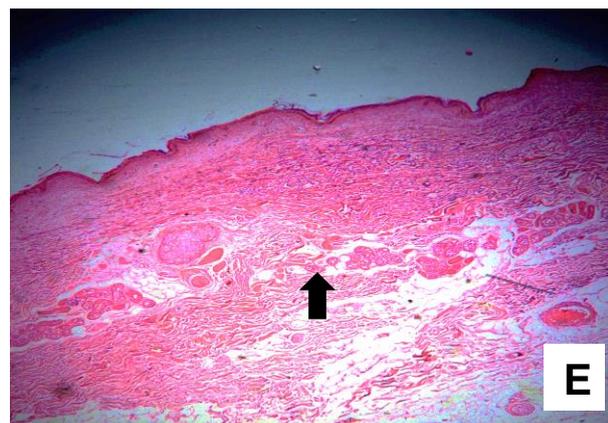
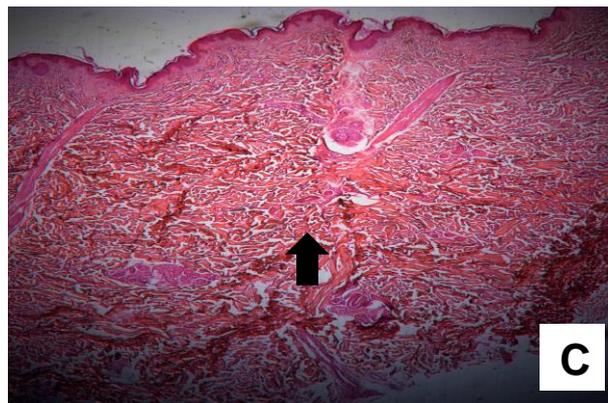
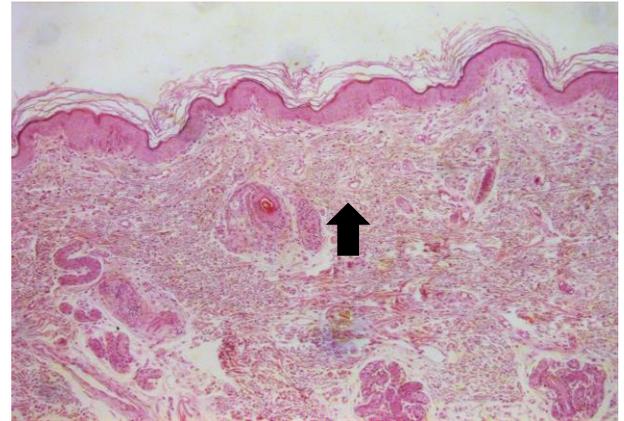
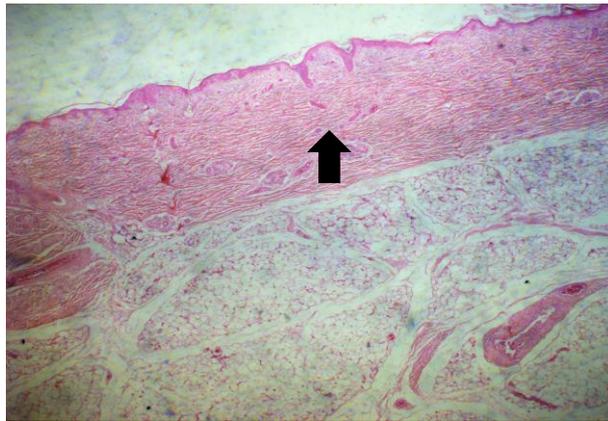
I: H = 3731,819, p= 0,001; II: H = 1615,271, p= 0,001; III: H = 3302,152, p 0,001; IV: H = 745,159, p 0,001; V: H = 251,151, p= 0,001

---

## 2.4 Derme

Observou-se que a espessura da derme entre os RNs apresenta menor valor, sofrendo um aumento significativo até a idade adulta, onde atinge a maior espessura, reduzindo-se estatisticamente até a velhice (Tabela 2, Figuras 12 e 13).

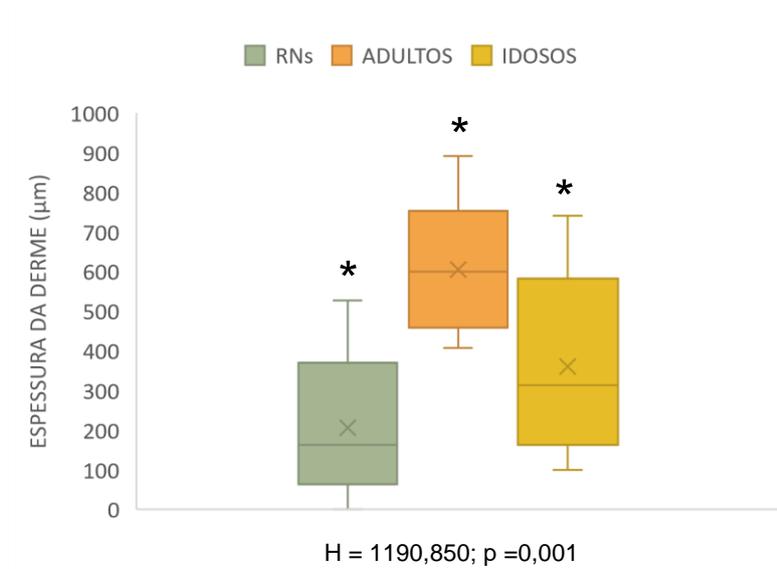
A correlação entre epiderme e derme foi positiva e significativa ( $r_s=0,498$ ;  $p= 0,001$ ) (Figura 14).



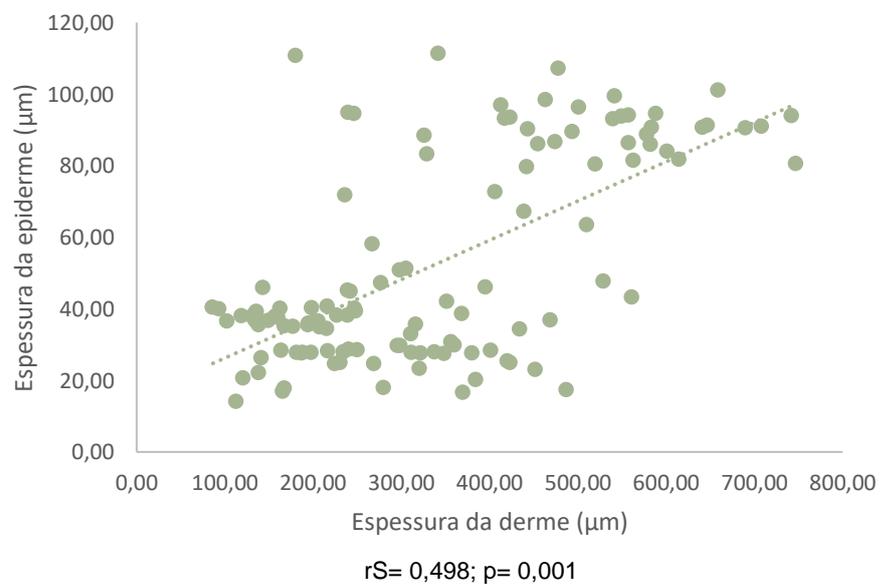
**Figura 11-** Derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018:

- A:** Paciente RN (seta, HE, 4X: 1,36  $\mu$ m).
- B:** Paciente RN (seta, HE, 10X: 0,54  $\mu$ m).
- C:** Paciente Adulto (seta, HE, 4X: 1,36 $\mu$ m).
- D:** Paciente Adulto (seta, HE, 10X: 0,54 $\mu$ m).
- E:** Paciente Idoso (seta, HE, 4X: 1,36 $\mu$ m).
- F:** Paciente Idoso (seta, HE, 10X: 0,54 $\mu$ m).

**Figura 12-** Espessura da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



**Figura 13 –** Correlação entre espessura da derme e epiderme da pele de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



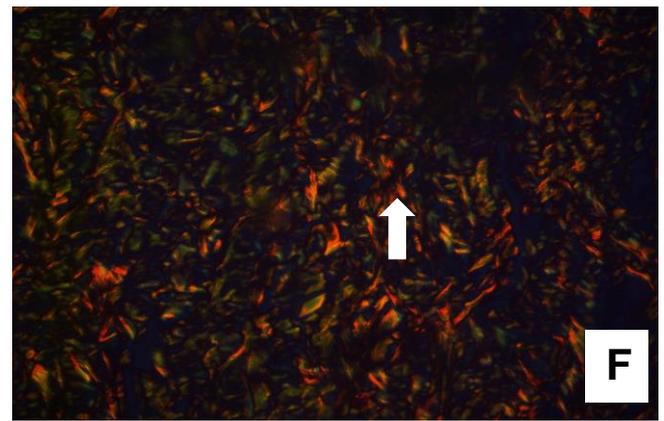
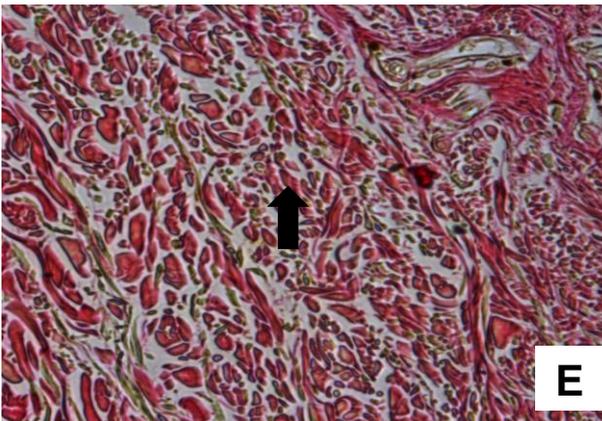
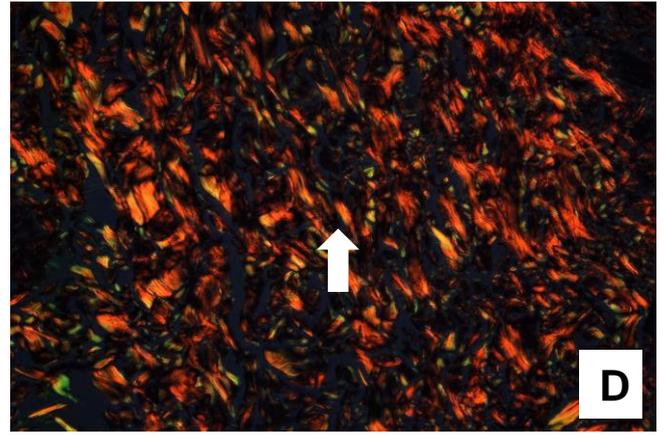
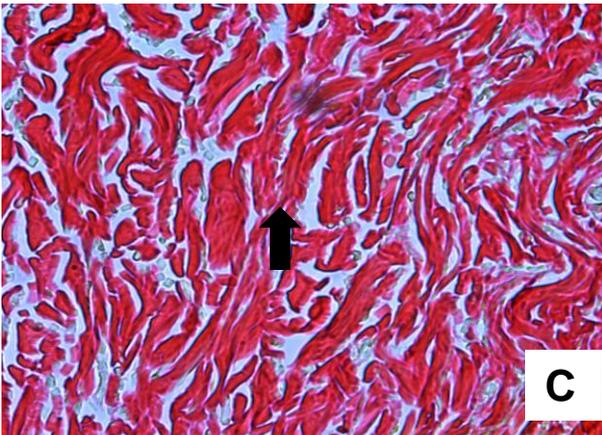
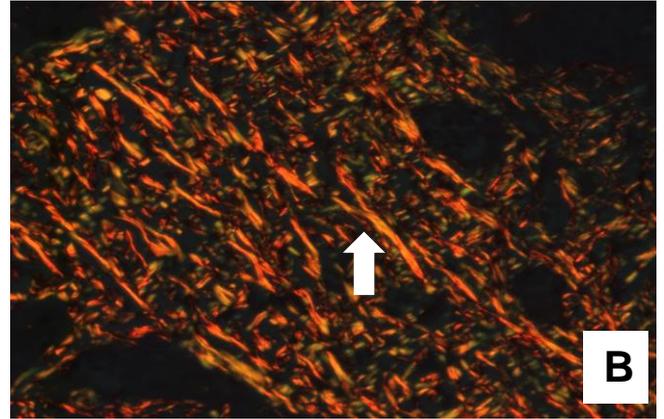
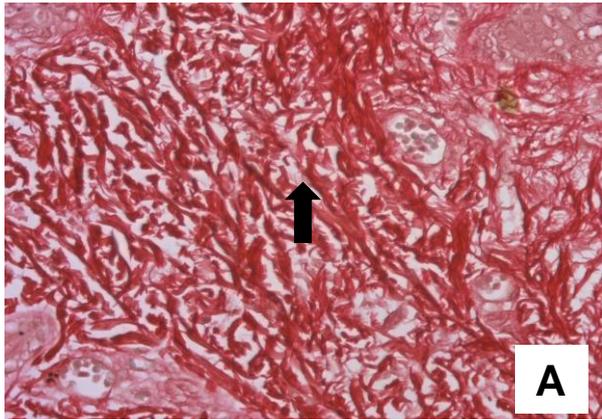
---

## 2.5 Fibras Colágenas

Notou-se que a porcentagem de fibras colágenas cresce no decorrer dos anos até atingir o auge entre os adultos, sofrendo redução até as idades mais avançadas (Tabela 2, Figuras 15 e 16).

Houve correlações positivas e significativas entre fibras colágenas e elásticas ( $r_s = 0,333$ ,  $p = 0,001$ ). (Figura 17).

A correlação da espessura da derme e de fibras colágenas foi positiva e não significativa ( $r_s = 0,154$ ,  $p = 0,092$ ).



**Figura 14-** Fibras colágenas na derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018:

**A:** Paciente RN (seta, PS, 40X: 0,14  $\mu$ m)

**B:** Paciente RN (seta, PS, luz polarizada, 40X: 0,14  $\mu$ m)

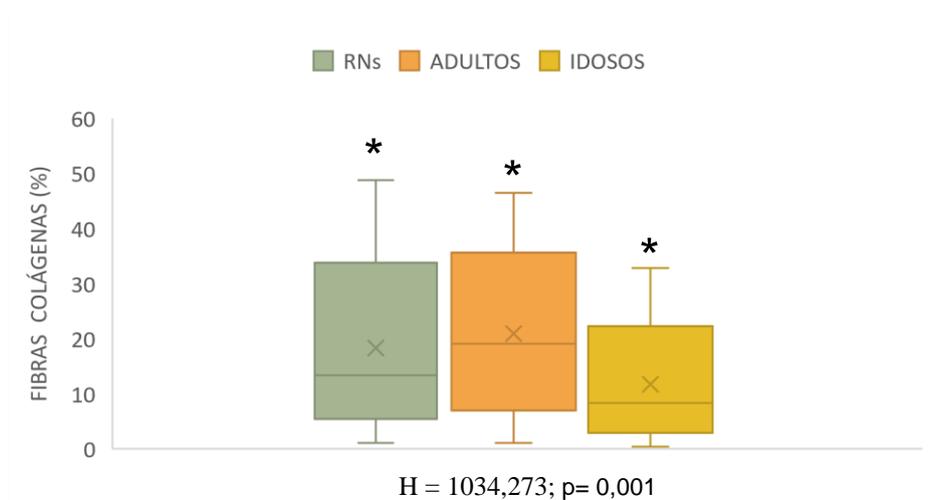
**C:** Paciente Adulto (seta, PS, 40X: 0,14 $\mu$ m)

**D:** Paciente Adulto (seta, PS, luz polarizada, 40X: 0,14 $\mu$ m)

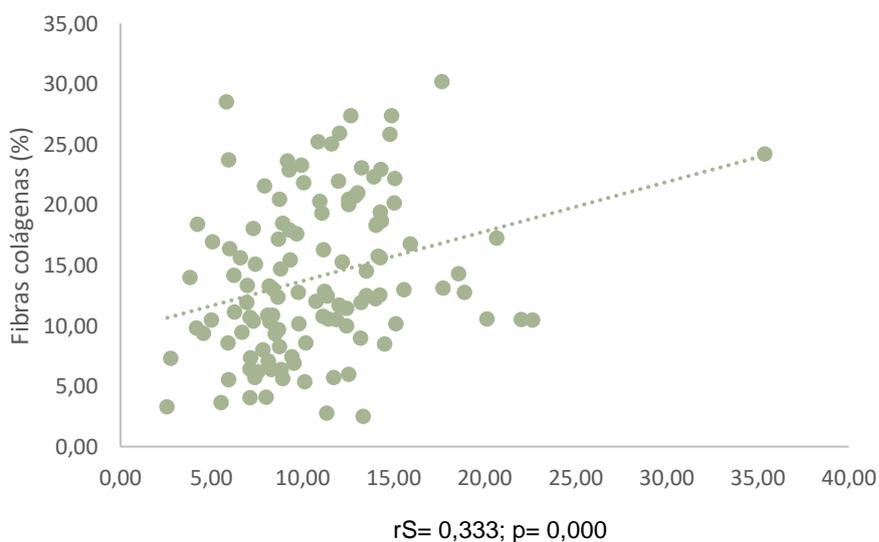
**E:** Paciente Idoso (seta, PS, 40X: 0,14 $\mu$ m)

**F:** Paciente Idoso (seta, PS, luz polarizada, 40X: 0,14 $\mu$ m)

**Figura 15-** Porcentagem de fibras colágenas de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



**Figura 16 –** Correlação entre a porcentagem de fibras elásticas e colágenas da pele de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.

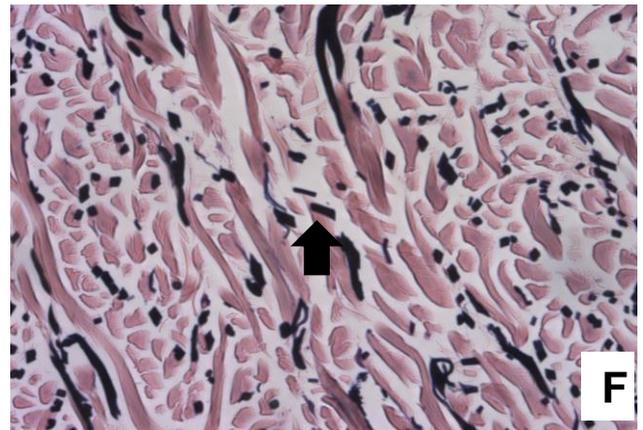
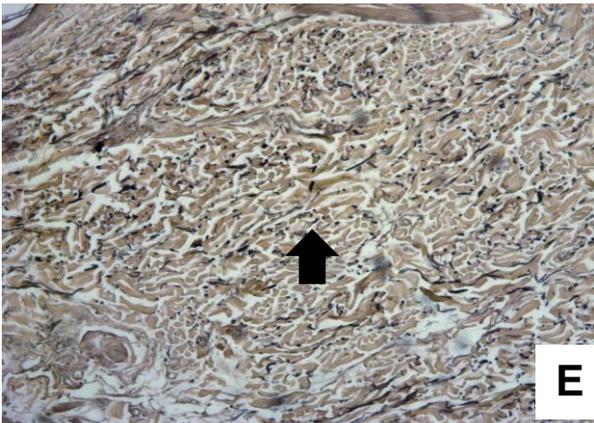
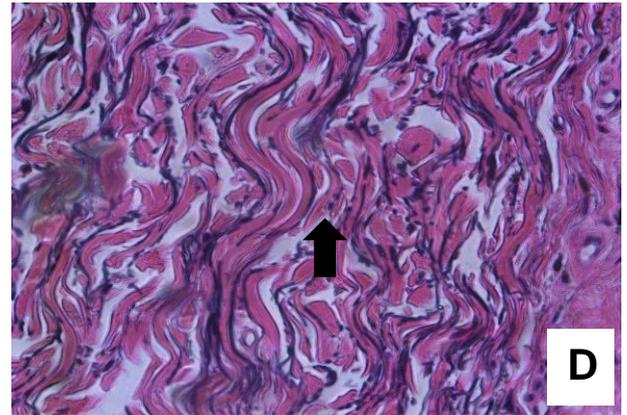
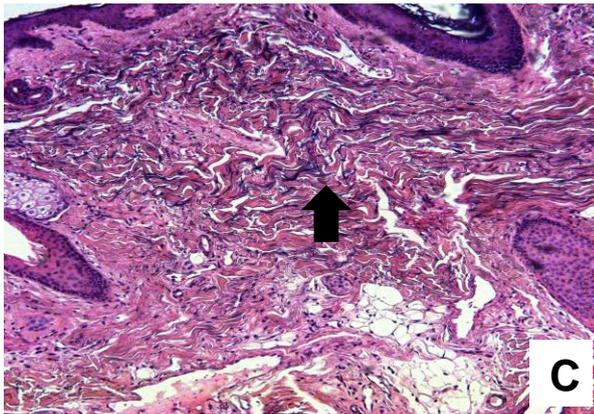
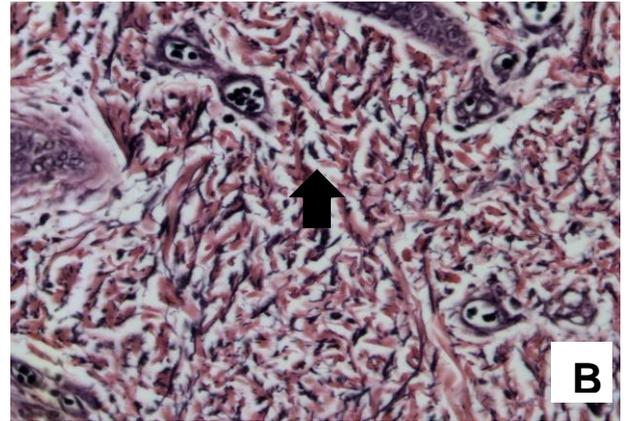
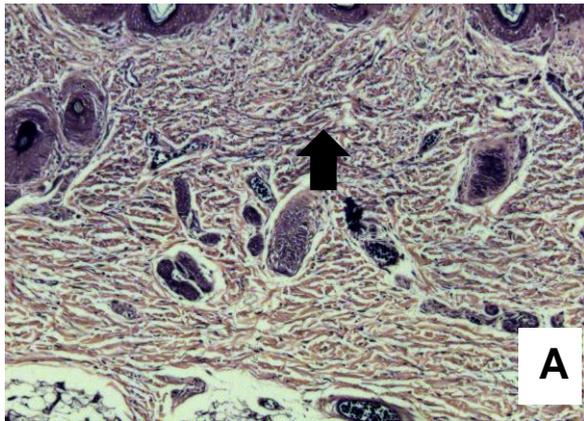


---

## 2.6 Fibras Elásticas

A porcentagem de fibras elásticas foi significativamente maior no grupo de adultos em comparação ao grupo de idosos e RNs, seguindo as mesmas alterações das fibras colágenas (Tabela 2, Figuras 18 e 19).

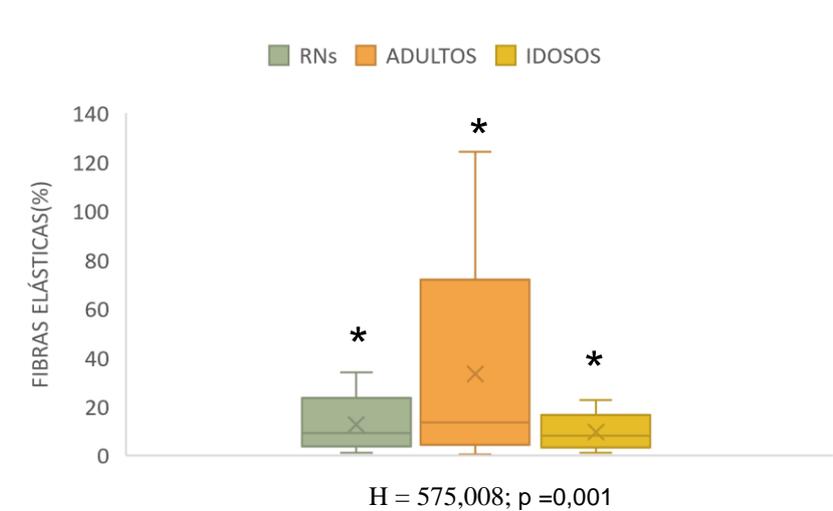
Houve correlações positivas e significativas entre a espessura da derme e fibras elásticas ( $rS= 0,425$ ;  $p= 0,001$ ) (Figura 20).



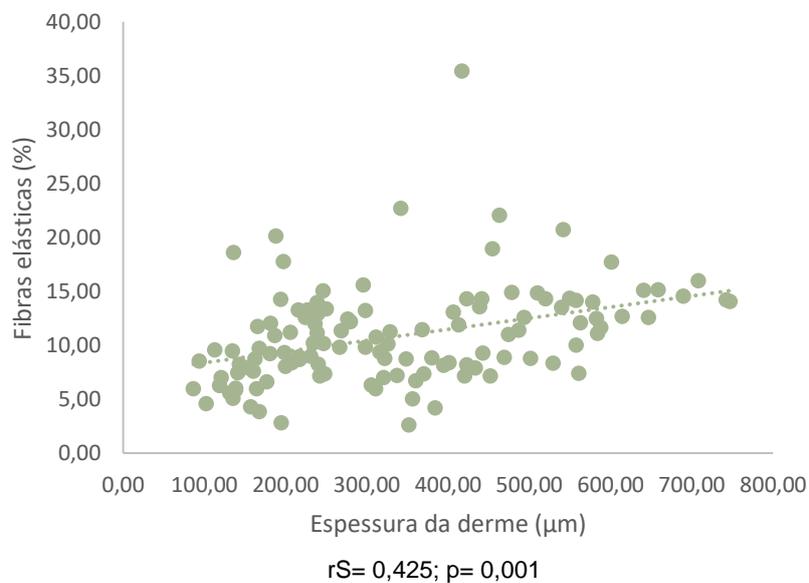
**Figura 17-** Fibras elásticas da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018:

- A- Paciente RN (VF, 10x: 0,54  $\mu\text{m}$ ).
- B- Paciente RN (VF, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- C- Paciente Adulto (VF, 10x: 0,54  $\mu\text{m}$ ).
- D- Paciente Adulto (VF, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- E- Paciente Idoso (VF, 10x: 0,54  $\mu\text{m}$ ).
- F- Paciente Idoso (VF, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).

**Figura 18-** Porcentagem de fibras elásticas de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



**Figura 19 –** Correlação entre a espessura da derme e porcentagem de fibras elásticas da pele de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.



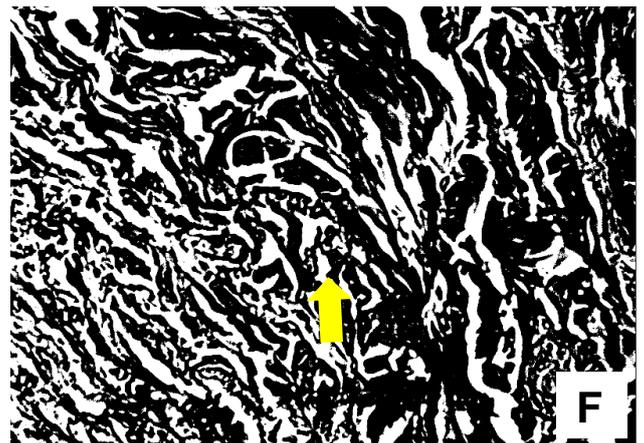
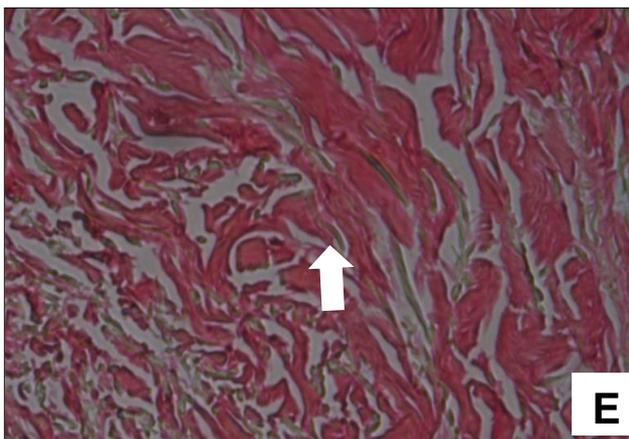
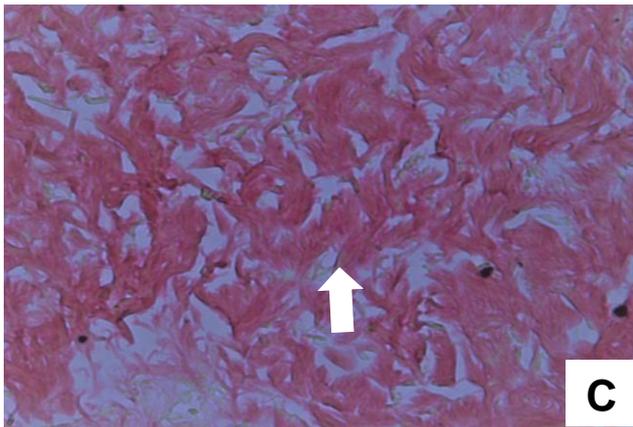
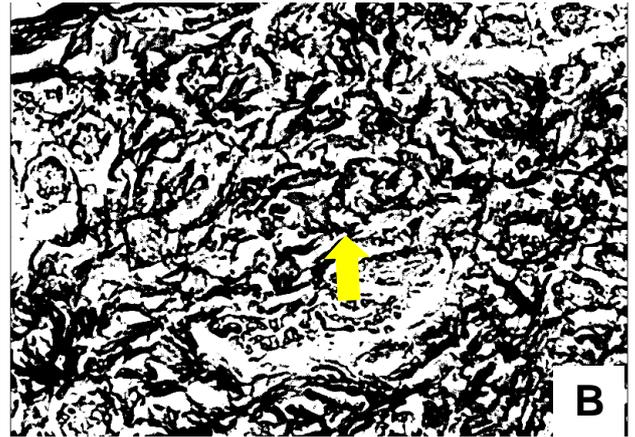
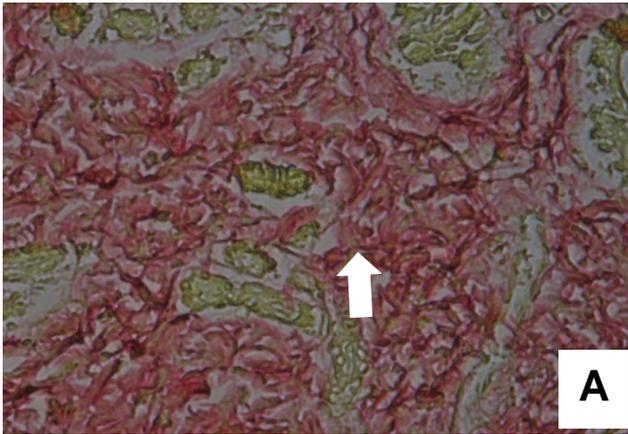
---

## 2.7 Análise da Dimensão Fractal

A DF das fibras colágenas e elásticas foi significativamente maior no grupo de RNs em comparação aos demais grupos (Tabela 2, Figuras 21,22 e 23).

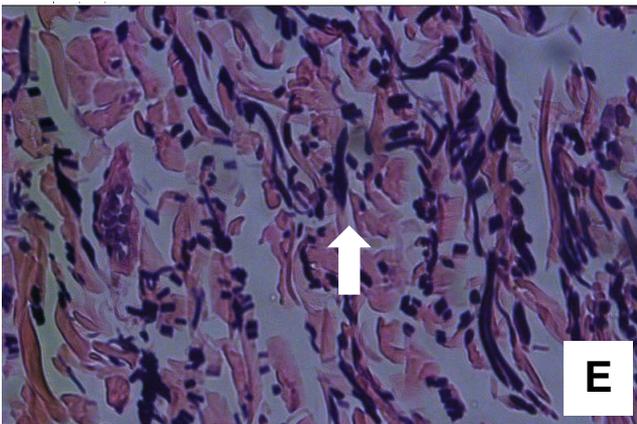
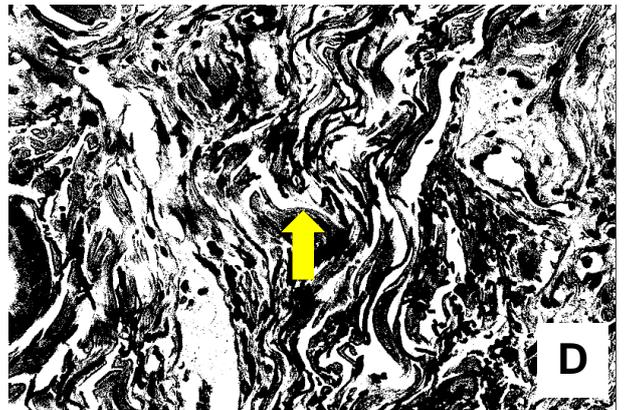
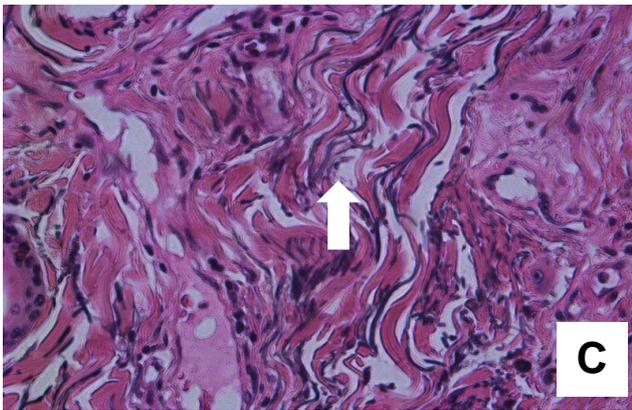
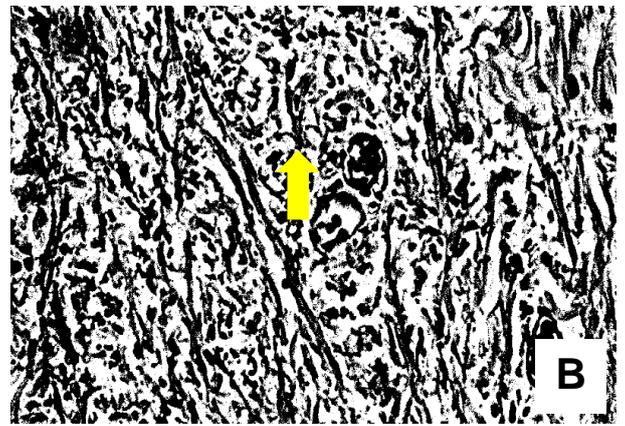
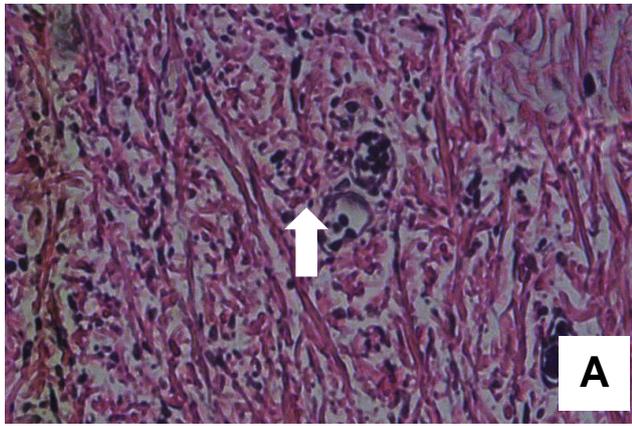
Houve correlação negativa e não significativa entre a DF das fibras colágenas e a porcentagem das mesmas ( $rS = -0,226$ ;  $p = 0,135$ ). Já em relação ao cálculo da DF das fibras elásticas e a porcentagem dessas fibras, a correlação foi negativa e significativa ( $rS = -0,404$ ;  $p = 0,006$ ) (Figura 24).

Foi observado correlação negativa e significativa entre a análise da DF de colágeno e elástico e a espessura da derme, respectivamente ( $rS = -0,764$ ;  $p = 0,006$ ;  $rS = -0,753$ ;  $p = 0,001$ ).



**Figura 20-** Fibras colágenas e dimensão fractal da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018:

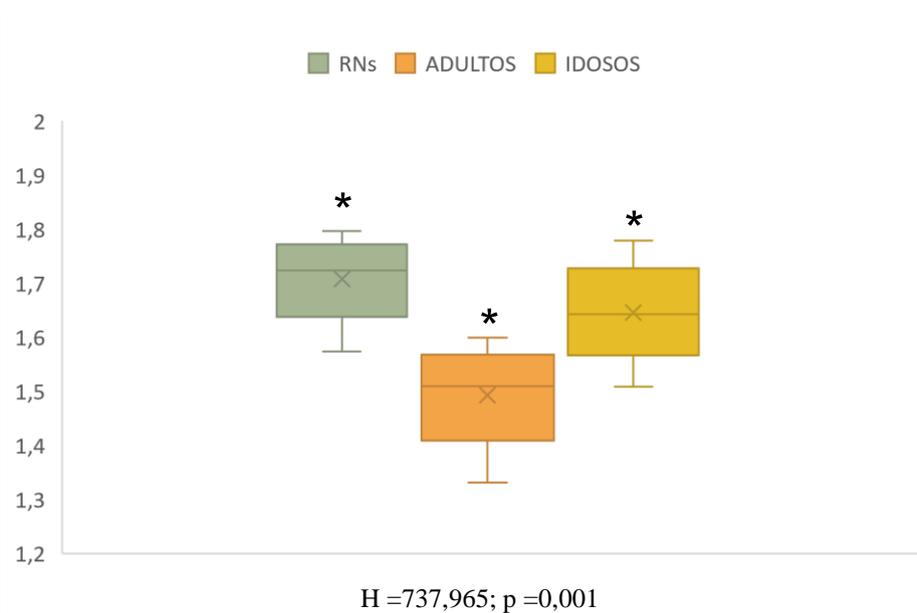
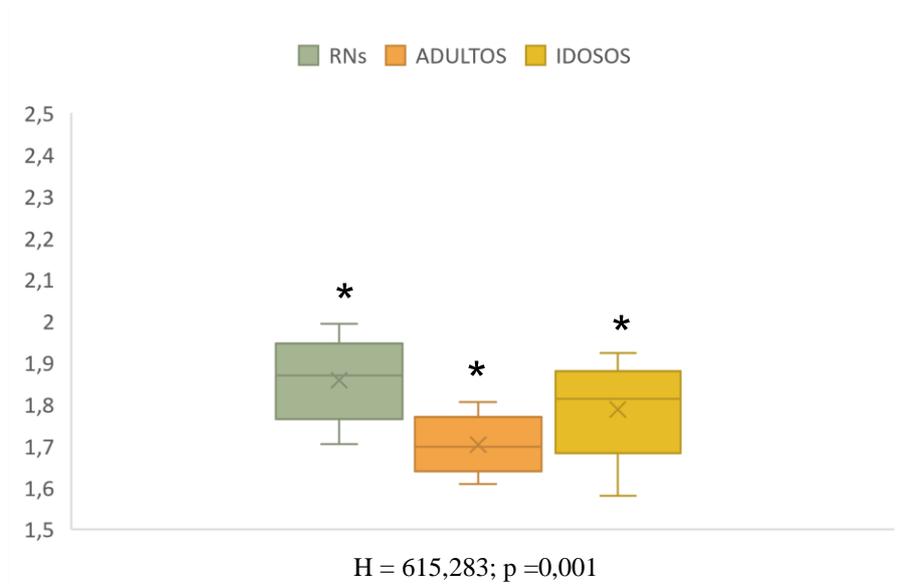
- A- Paciente RN (PS, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- B- Paciente RN (seta, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- C- Paciente Adulto (PS, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ )
- D- Paciente Adulto (seta, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- E- Paciente Idoso (PS, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ )
- F- Paciente Idoso (seta, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).



**Figura 21-** Fibras elásticas e dimensão fractal da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1990 a 2018:

- A- Paciente RN (VE, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- B- Paciente RN (seta, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- C- Paciente Adulto (VE, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- D- Paciente Adulto (seta, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- E- Paciente Idoso (VE, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).
- F- Paciente Idoso (seta, 40x: 0,14  $\mu\text{m}$ ).

**Figura 22-** Análise da dimensão fractal de fibra colágenas e elásticas da derme de pacientes autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.





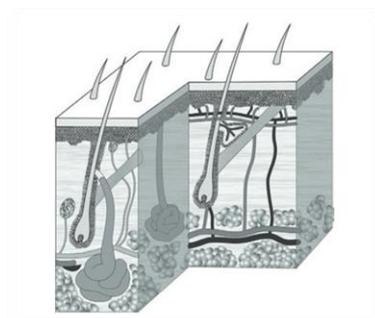
**Tabela 2-** Comparação dos parâmetros morfométricos avaliados na derme (espessura, porcentagem de fibras elásticas e colágenas, dimensão fractal de fibras elásticas e colágenas) de pacientes (RNs, adultos e idosos) autopsiados no HC/UFTM no período de 1990 a 2018.

<b>Grupos</b>	<b>n (%)</b>	<b>Espessura da derme (<math>\mu</math>m)</b>	<b>Fibras Elásticas (%)</b>	<b>Fibras Colágenas (%)</b>	<b>Dimensão Fractal Fibras Elásticas</b>	<b>Dimensão Fractal Fibras Colágenas</b>
<b>Med (Min – Max)</b>						
<b>RNs</b>	40 (33,33%)	162,85 (40,00 – 527,44) <sup>I</sup>	9,07 (1,11 – 33,92) <sup>II</sup>	13,38 (1,22-48,78) <sup>III</sup>	1,72 (1,57-1,79) <sup>IV</sup>	1,87 (1,70-1,99) <sup>V</sup>
<b>Adultos</b>	40 (33,33%)	509,44 (600 - 841,09) <sup>I</sup>	13,56 (0,48-124,21) <sup>II</sup>	19,12 (1,09-46,43) <sup>III</sup>	1,50(1,33-1,59) <sup>IV</sup>	1,69 (1,60-1,80) <sup>V</sup>
<b>Idosos</b>	40 (33,33%)	312,86 (100 – 740,39) <sup>I</sup>	7,93 (1,11 – 22,56) <sup>II</sup>	8,40 (0,43-32,87) <sup>III</sup>	1,64 (1,50-1,77) <sup>IV</sup>	1,81 (1,58-1,92) <sup>V</sup>
<b>Total</b>	120 (100%)					

I: H = 1190,850, p <0,001; II: H = 575,008, p <0,001; III: H = 1034,273, p <0,001; IV: H = 737,965, p <0,001; V: H = 615,283, p <0,001

---

# *DISCUSSÃO*



---

O presente estudo avaliou as alterações histomorfológicas da pele ao longo do processo de envelhecimento. Foi observado que o órgão cutâneo apresenta modificações em todas as suas camadas e constituintes, desde o nascimento até a velhice. Notou-se alterações na epiderme ao longo da idade, justificada por aumento significativo da espessura da epiderme, número de camadas e diâmetro celular desde a fase fetal até a adulta, onde inicia-se um declínio até a faixa etária de idosos. Além disso, a derme também apresentou oscilação na sua espessura, nas fibras que a compõem e na sua disposição. Observou-se uma tendência de organização das fibras dérmicas, bem como na sua maturação, e aumento da quantidade com o avançar da idade até a fase adulta, gerando aumento da espessura dermal. Ademais, se constatou um declínio da porcentagem das fibras e inclinação à desorganização com o progresso da senescência cutânea.

Ao nascimento, a pele do RN encontra-se totalmente formada e semelhante ao de um adulto. Todavia, apesar de todo o complexo órgão cutâneo estar pronto até a 30ª semana de gestação, ele continua o seu desenvolvimento por mais 12 meses, após o nascimento (NIKOLOVS, 2007). No entanto, conforme nosso estudo, podemos inferir que tais modificações permanecem ao longo dos anos, uma vez que a espessura da epiderme e os queratinócitos se alteram substancialmente com o avançar da idade.

Notou-se que a espessura da epiderme aumenta à medida que crescem os queratinócitos e multiplicam-se suas camadas. Dessa forma, verificamos que a medida que a idade aumenta, os constituintes da epiderme acompanham esse crescimento, atingindo o pico máximo na idade adulta. Na sequência, observou-se um declínio progressivo da espessura, número de camadas e diâmetro celular; no entanto, este último parâmetro mostrou-se maior entre os idosos quando comparado aos RNs.

---

Segundo a literatura, em meados da 16<sup>a</sup> e 32<sup>a</sup> semanas de desenvolvimento fetal intrauterino, os queratinócitos são estimulados por inúmeros fatores de crescimento, sendo acompanhados por hiperplasia e hipertrofia dessas células, tendo como consequência o aumento do número e do volume celular (NARDOZZA *et al.*, 2012). Todavia, o diâmetro dos queratinócitos em idosos se mostrou superior que os de RNs, mesmo com menor número de camadas e menor espessura epidérmica. Diante disso, não foram encontrados dados nos artigos pesquisados a respeito desse achado, mas podemos deduzir que com o avançar da idade, o organismo acumula inúmeros processos degenerativos, podendo ser uma das causas do aumento do volume celular. Outro fator relevante poderia estar ligado à hipertrofia dos queratinócitos, como um processo de adaptação, frente à um estímulo inapropriado ou lesão por radicais livres.

Somado a isso, com a gradação do desenvolvimento embrionário e a expressão de marcadores da diferenciação celular (Ki-67, K10, K14 e involucrina), contribuem para a estratificação do epitélio (COOLEN *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2013), aumentando, assim, o número de camadas celulares da epiderme. Dessa maneira, tais fatores juntos contribuem para o crescimento da espessura epidérmica.

Outra justificativa que pode ser atribuída à oscilação da espessura da epiderme, seria a população de fibroblastos. Segundo alguns autores, os produtos derivados dos fibroblastos influenciam o crescimento normal e diferenciação dos queratinócitos (BOUKAMP *et al.*, 2001; MA *et al.*, 2001). Desse modo, a IL-1 derivado de queratinócitos, por exemplo, induzem a produção de citocinas e fatores de crescimento por fibroblastos, principalmente a IL-6 e fator de crescimento de queratinócitos, que estimulam a proliferação das células constituintes da epiderme (WERNER *et al.*, 2007; SORREL *et al.*, 2009). Sendo assim, pode-se inferir que a flutuação na medida da epiderme ao longo do

---

processo de envelhecimento, também está relacionada ao conjunto de fibroblastos, uma vez que são células interdependentes no que tange às substâncias por elas liberadas, influenciando o desenvolvimento de ambas.

No que diz respeito à imunidade cutânea, foi observado que ao longo do desenvolvimento do órgão cutâneo, a densidade de CL totais aumentou até a fase adulta e, posteriormente, sofre um declínio até a velhice. Em contrapartida, as CL alteradas aumentaram de forma significativa ao longo dos anos, atingindo valores mais altos entre os idosos. É sabido que em torno da 12<sup>a</sup> de gestação, é evidente a expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade maior (MHC) na superfície de macrófagos e células dendríticas, semelhante à de adultos; embora, haja ainda deficiência de processamento e apresentação de antígenos, gerando déficits à imunidade de RNs (RONCAROLO, 1998; GARCIA *et al.*, 2000).

Agregado a isso, com o avançar da senescência, observa-se redução no número de CD derivadas de precursores mieloides, como é o caso das CLs, seguida da diminuição da produção de IL-12, que é responsável pela secreção de citocinas e mediadores, como o interferon- gama (IFN- $\gamma$ ) relevantes para a resposta imune (LARBI *et al.*, 2008). Ademais, em indivíduos idosos, a maturação de CDs é ainda defeituosa por alterações redox em consequência da diminuição da glutatona- aminoácido com função antioxidante (ESQUENAZI, 2008). Outrossim, foi verificado em outro estudo, que a população de CLs da epiderme acompanha o desenvolvimento embrionário do tecido cutâneo, sendo diretamente proporcional com a idade gestacional (DI NUZZO *et al.*, 2009).

Outro dado relevante do estudo foi a correlação entre a espessura da epiderme e a densidade de CLs. Notou-se que, com o aumento da medida da epiderme aumentou também a densidade de CDs no epitélio. Além disso, quando a espessura epidérmica diminuiu, houve aumento das CLs alteradas, enfatizando o vínculo entre queratinócitos e CDs da pele. É sabido que o fator

---

primordial para estimulação e maturação das CL é o fator estimulante do crescimento de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que é produzido principalmente pelos queratinócitos (CARVALHO, 2003; PLACKETT *et al.*, 2004). Observou-se na presente pesquisa, que a epiderme sofre um crescimento até a idade adulta, com aumento do número de camadas de queratinócitos. Dessa forma, pode-se depreender que ocorre maior secreção do GM-CSF, por exemplo, que estimula o desenvolvimento e maturação das CLs. Todavia, quando há o declínio das camadas celulares da epiderme, tem-se menor produção de fatores estimulantes, acarretando menor desenvolvimento e maturação das CDs da pele.

O presente estudo demonstrou também que há uma variabilidade na espessura da derme e da quantidade e organização das fibras ao longo do processo de envelhecimento. É possível observar que a espessura da derme aumenta com o avançar dos anos até a idade adulta, e posteriormente sofre um declínio progressivo. Cabe salientar que o crescimento da camada dérmica vem acompanhado do aumento da porcentagem de fibras colágenas e elásticas, que tendem a se organizar e a se estabilizar com a evolução da idade, característica atribuída à dimensão fractal.

Embora não tenha sido encontrado na literatura consultada nenhum trabalho direcionado para diferenças morfológicas da pele humana ao longo do envelhecimento, alguns autores confirmam que a pele de adultos e recém-nascidos são semelhantes em suas camadas e constituintes (CHIOU *et al.*, 2004; ELDER *et al.*, 2008). Todavia, outras pesquisas afirmam que o órgão cutâneo infantil se apresenta mais frágil e imaturo em relação às demais faixa etárias (ROCHA, 2004; CARLOS MEIRELES *et al.*, 2007).

Ademais, nosso estudo encontrou valores estatisticamente significativos da espessura da derme e das fibras colágenas e elásticas, demonstrando haver oscilações relevantes desde a infância até a velhice. Pode-se inferir que tal

---

achado se baseie na modificação do sistema colágeno-elástico ao longo do desenvolvimento humano, em que a porcentagem de fibras dérmicas sofre mudanças na quantidade e arquitetura em decorrência da atividade de fibroblastos, produção de espécies reativas de oxigênio e desequilíbrio entre metaloproteinases de matriz (MMPs) e suas formas inibitórias.

De acordo com alguns estudos, ocorre maior expressão de procolágenos tipo I e III na derme fetal, a qual se mantém alta em todo o período pós-natal, permanecendo, desse modo, até a idade adulta, onde a pele é considerada madura; reduzindo, a partir daí, com o avançar dos anos (MARCOS-GARCÉS *et al.*, 2014; FURTH *et al.*, 1997). Agregado a isso, sabe-se que a derme infantil apresenta elevada quantidade de proteoglicanos, os quais atraem moléculas de água, mantendo essa camada da pele extremamente hidratada nessa etapa da vida. Tal condição facilita a migração de fibroblastos para a MEC, contribuindo para a síntese das fibras colágenas e elásticas, aumentando o espaço dermal (FERNANDES *et al.*, 2011).

Em adição, outro estudo afirma que os fibroblastos reduzem sua população após o nascimento, e por consequência, a síntese das fibras da derme. Desse modo, o que explicaria o aumento da espessura dérmica até a idade adulta seria o espessamento das fibras por ligações intermoleculares trivalentes, em substituição às bivalentes, facilitando, assim, a agregação de um número maior de fibras colágenas e elásticas (BAILEY *et al.*, 1998; MARCOS-GARCÉS *et al.*, 2014).

Já com relação à redução da espessura da derme e de seus componentes ao longo dos anos, cabe salientar a diminuição global de constituintes da MEC, como os glicosaminoglicanos- principalmente o sulfato de dermatano e o ácido hialurônico- aumentando o espaçamento entre as fibras e reduzindo a capacidade deles em reter água. Como consequência, ocorre a diminuição da hidratação da matriz, dificultando a migração de células, como os fibroblastos,

---

reduzindo, assim, a síntese dos constituintes das fibras (MOI et al., 2004; MENOITA et al., 2013).

Outro fator relevante que justifica a redução da porcentagem de ambas as fibras e, por consequência, a espessura da derme com o envelhecimento, é a redução da função e número dos fibroblastos. No estudo feito por Goldfeder em 2005, foi constatado uma desaceleração na atividade metabólica de fibroblastos extraídos da pele de idosos, bem como a dificuldade dessas células em aderir às fibras, reduzindo a formação da rede filamentosa presente na derme desses pacientes. De acordo com Barata (2002) e Barel (2009), os fibroblastos residentes na derme de recém-nascidos sintetizam as fibras em menor número e em qualidade considerada imatura, sendo que o elástico só adquire maturidade aos três anos de idade (BARATA, 2002; BAREL, 2009).

Outro fator relevante a ser salientado seria a diminuição da rede vascular dérmica com o envelhecimento, reduzindo o aporte de oxigênio e facilitando o aparecimento de espécies reativas de oxigênio, gerando maior morte celular de fibroblastos, contribuindo para a redução da síntese das fibras dérmicas (ORTOLAN *et al.*, 2013).

Somado a isso, tem-se o aumento de algumas citocinas pró-inflamatórias com o avançar da velhice, que atraem uma maior quantidade de MMPs (MMP-A, MMP-2, MMP-9), designando um quadro conhecido como “Fenótipo secretor associado à idade” (VARANI *et al.*, 2000; QUAN *et al.*, 2011). Tais enzimas são atraídas pelo colágeno remanescente da derme e pelo desequilíbrio supracitado, degradam mais fibras. Esse quadro impede a migração de fibroblastos para a região, atraem mais MMPs e induz a formação de EROs, gerando assim, um círculo vicioso de redução de colágeno e elástico (VARANI *et al.*, 2000; REELFS *et al.*, 2004; MOI, 2004; FISCHER *et al.*, 2009).

Além disso, verificou-se alteração na organização das fibras ao longo da senescência. Observou-se que a DF do colágeno e elástico é maior entre os

---

RNs, sofrendo queda progressiva até a idade adulta. Posteriormente, aumenta significativamente até a velhice. Não foi encontrado nenhum estudo relacionado à dimensão fractal e derme humana na literatura pesquisada. Todavia, no estudo de ROCHA e cols. 2008, foi realizada a análise da DF em tecido ósseo, e a oscilação de valores encontrados foi justificada pela tendência em estabilização e amadurecimento do osso. Quanto maior a desorganização ou entropia, mais imaturo é o tecido e, maior o valor da DF (ROCHA *et al.*, 2008).

Ademais, salienta-se a mudança arquitetural das fibras colágenas e elásticas no decorrer dos anos. O colágeno se apresentou totalmente fibrilar e frágil entre os RNs, até um conteúdo mais grosseiro e amorfo entre os idosos. Para Goldfeder (2005), as fibras colágenas mostram mudanças quantitativas e qualitativas durante a senescência. O colágeno preponderante na derme fetal é o tipo III, que se caracteriza por ser mais delicado; em contrapartida, na derme adulta, o colágeno tipo I é o mais abundante, trazendo características de fibras mais espessas e consistentes. A condição dessas fibras pode ser fundamentada no acúmulo de ligações covalentes cruzadas entre as cadeias do tipo- $\alpha$  da molécula de colágeno, quando esse torna-se maduro. Com isso, diante do progresso do envelhecimento cutâneo, ocorre rigidez e perda da elasticidade do tecido conjuntivo.

Ademais, no estudo de ORTOLAN e cols.2013, apurou-se que as fibras colágenas do tipo I encontravam-se mais organizadas e mais dominantes em pacientes jovens, em detrimento de idosos na faixa etária de 70 anos e mais. Nesse grupo, o colágeno mostrou-se totalmente desorganizado e fracamente birrefringente, sendo o colágeno III mais evidente (ORTOLAN *et al.*, 2013).

Notou-se também em nosso estudo, intensa fragmentação elástica e redução do entrelaçamento das fibras colágenas e elásticas em pacientes idosos, em oposição à arquitetura fibrilar presente em RNs e adultos. Em estudo realizado por Oriá e colaboradores (2003), foi observada intensa ruptura do

---

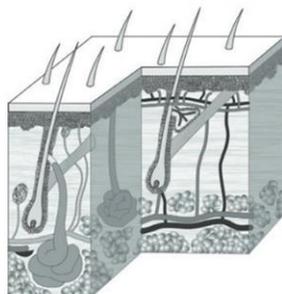
elástico em toda a extensão da camada dérmica em idosos em detrimento do grupo jovem. Ademais, verificou-se que as fibras elásticas se encontravam frouxamente dispersas e pouco entrecruzadas com as fibras colágenas, não formando a rede filamentosa própria da derme (ORÍÁ *et al.*, 2003).

Consoante trabalho de Campbell (1996), foi descrito o esfacelamento do elástico bem como sua diminuição em quantidade, a partir dos 60 anos de idade por fatores intrínsecos, haja vista que o fotoenvelhecimento proporciona um aumento dessas fibras, alterando seu formato filamentoso por um conteúdo amorfo. De acordo com Harvgreaves (2006), a base estrutural fornecida pela derme vai se perdendo ao longo dos anos, trazendo como consequências uma pele mais delgada e menos resistente às intemperes ambientais.

Sendo assim, a pele atravessa inúmeras modificações ao longo do seu desenvolvimento, o que acaba por comprometer suas funções biológicas, principalmente no que tange à barreira protetiva. Nesse sentido, é relevante conhecer quando tais alterações surgem para que o profissional possa mitigar as consequências futuras que refletirão em suas funções primordiais.

---

# *CONCLUSÃO*



---

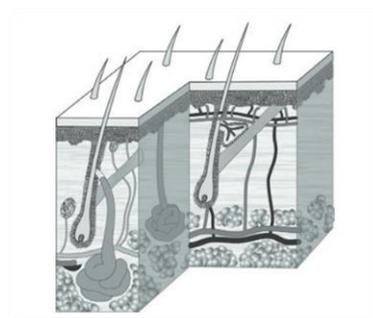
Destarte, pode-se concluir que a pele sofre numerosas alterações histomorfológicas em todas as suas camadas ao longo dos anos. Nesse sentido, cabe salientar que a epiderme apresenta um espessamento de sua espessura com o passar do tempo, o qual acompanha o desenvolvimento fisiológico de seus constituintes- como o número de camadas de queratinócitos e diâmetro celular-, alcançando o ápice de maturação na idade adulta. Ademais, vale ressaltar que as Células de Langerhans, responsáveis pela imunidade cutânea local, também apresentaram mudanças com o processo de envelhecimento, fato que implica na função de barreira imunológica desse órgão.

Em relação à derme, observou-se modificações ao longo dos anos que culminam com as principais características encontradas na pele senil. Notou-se que a porcentagem de fibras colágenas e elásticas aumenta com o avançar dos anos, desde a faixa etária de recém-nascidos até a fase adulta, em que atinge seu ápice. Posteriormente, tais fibras reduzem consideravelmente e alteram sua morfologia, impactando em suas funções e repercutindo na espessura da derme, que também se modifica. Agregado a isso, constatou-se alterações nos valores de dimensão fractal, que está ligada a entropia da rede arquitetural da derme, mostrando que há uma desorganização maior nos extremos de idade e uma estabilização durante a fase adulta.

Sendo assim, esse estudo fornece dados para um melhor entendimento acerca das transformações que ocorrem na pele durante a vida, e através de uma análise minuciosa e microscópica, pode-se compreender em quais faixas de idade tais alterações são mais relevantes. Diante disso, tal contribuição científica, aliada a outros estudos vigentes, torna-se uma ferramenta fundamental para o uso na promoção de saúde e prevenção de doenças, servindo de base para ampliar ainda mais o campo científico, possibilitando, como consequência benéfica, uma maior qualidade de vida à população.

---

# *REFERÊNCIAS*



---

BAILEY, A.J.; PAUL, R.G.; KNOTT, L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen. **Mech Ageing Dev**, v.106, n.1, p.1 –56, fev,1998.

BANCHEREAU, J; STEINMAN, R.M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, v.392, p.245-52, 1998.

BANCHEREAU, J; BRIERE, F; CAUX, C; DAVOUST, J; LEBECQUES; LIU, Y.J. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*, v.18, p. 767-811, Review, 2000.

BAUMAN, L. Skin ageing and its treatment. **J Pathol**. v. 2, n.211, p. 241-251, jan, 2007.

BARATA, E. **Cosméticos: arte e ciência**. Lisboa: Lidel- edições técnicas, n.1, p.1-27, 2002.

BAREL, A.O.; PAYE, M.; MAYBACH, H.I. **Handbook of cosmetic**. Science and Technology. New York: Informa Healthcare, n.3, p.613-623, 2006.

BORGONOVI, N.; PAPALÉO NETTO, M. Biologia e Teorias do Envelhecimento. In: PAPALÉO NETTO, M. **Gerontologia**. São Paulo: Atheneu, p. 44-59, 1996.

BOUKAMP, P. Aging mechanisms: the role of telomere loss. **Clin Exp Dermatol**, v.26, n.7, 562-5, out, 2001.

BOYLE, J.; KILL, I.R.; PARRIS, C.N. Heterogeneity of dimer excision in young and senescent human dermal fibroblasts. **Ageing cell**, v.4, n.5, p.247-55,out, 2005.

---

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Mudança demográfica no Brasil no início do século XXI. Subsídios para as projeções da população. **Informação Demográfica e Socioeconômica**. Brasília: IBGE; 2015.

BRINK, H.E.; STALLING, S.S.; NICOLL, S.B. Influence of serum on adult and fetal dermal fibroblast migration, adhesion, and collagen expression. **In Vitro Cell Dev Biol Anim**, v.41, n.8-9, p.252-57, set, 2005.

CAMPBELL, G.A.M. A pele do idoso. In: GUIDI, M.L. M.; MOREIRA, M.R.L.P. **Rejuvenescer a velhice: novas dimensões da vida**. Brasília: Universidade de Brasília, 1996.

CARVALHAES NETO, N. Envelhecimento bem-sucedido e envelhecimento com fragilidade. In: RAMOS, L.R. et al. **Guia de Geriatria e Gerontologia**. São Paulo, Manole, 2005.

CARVALHO, A.L.V de. **Ativação das células dendríticas da pele por alérgenos e citocinas epidérmicas**. Dissertação (Mestrado em Tecnologias do Medicamento). Universidade de Coimbra, 2003.

CAVELLANI, C.L.; ROCHA, L.P.; SILVA ROSA, S.C da.; OLIVEIRA, L.F.; FARIA, H.A.; OLEGARIO, J.G.; CORREA, RR.; TEIXEIRA, V.P. The influence of AIDS on the morphometric and immune status of the uterine cervix of autopsied patients. **Current HIV Research**, v.9, n.8, p.606-612, dez, 2011.

CHARTON-BAIN, M.C ; TERRIS, B; DAUGE, M.C; MARCHE, C; WALKER, M; BOUCHAUD, Ó; XERRI, G; POTET, F . Número reduzido de células de Langerhans na mucosa esofágica de pacientes com AIDS. *Histopatologia*, v. 34 (5): 399-404, 1999.

---

CHIOU, Y.B; BLUME-PEYTAVI, U. Stratum corneum maturation. **Skin Pharmacol Physiol**, v.17, p.57-66, 2004.

CHUNG , J. H.; SEO, J.Y.; CHOI, H.R.; LEE, M.K.; YOUN, C.S.; RHIE, G.; CHO, K.H.; KIM, K.H.; PARQUE, K.C.; EUN, H.C. Modulation of Skin Collagen Metabolism in Aged and Photoaged Human Skin In Vivo. **The Journal of Investigative dermatology**, v.117, n. 5, 2001.

COOLEN, N.A.; SHOUTEN, K.; MIDDELKOOP, E.; ULRICH, M. Comparison between human fetal and adult skin. **Arch Dermatol Res**, v. 302, n. 1, p. 47-55, 2010.

DI NUZZO, S.; PAVANELLO, P.; MASOTTI, U.M.; GIORDANO, G.; DE PANFILIS, L. Densities, distribution and phenotypic expression of T cells in human fetal skin. **Arch Dermatol Res**, v. 301, n. 10, p. 753-5, 2009.

DUARTE, Y.A.O.; DIOGO, M.J.D. **Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico**. São Paulo: Atheneu, cap.1, p.3-17, 2000.

ELDER, D.E.; ELENITSAS, R.; ROSENBACH, M.; MURPHY, G.F.; RUBIN, A.I.; XU, X.. **Lever's histopathology of the skin**. 10.ed. Filadélfia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2008.

ESQUENAZI, D.A. Imunossenescência: as alterações do sistema imunológica provocadas pelo envelhecimento. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, ano 7, Jan-jun, 2008.

ERSCH, J.; STALLMACH, T. Assessing gestational age from histology of fetal skin: an autopsy study of 379 fetuses. **Obstet Gynecol**, v. 94, n. 5, p.753 - 7, nov, 1999.

---

EWERS, I; RIZZO, L.V; FILHO, J.K. Imunologia e envelhecimento. **Einstein**; 6(Supl.1):13-20, 2008.

FERNANDES, J.D.; OLIVEIRA, Z.N.P de.; MACHADO, M.C.R. Prevenção e Cuidados com a pele da criança e do recém-nascido. **An Bras Dermatol**, v.86, n.1,102-10, ago, 2011.

FISHER GJ, QUAN T, PUROHIT T.; SHAO, Y.; CHO, M.K.; ELE, T.; VARANI, J.; KANG, S.; VOORHEES, J.J. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin. **Am J Pathol**, v.174,n.1, p.101–114, jan, 2009.

FREEDBERG, M.I; EISEN, A.Z; WOLFF, K; AUSTEN, K.F; GOLDSMITH, L.A; KATZ, S.I; Fitzpatrick ,T.B. Fitzpatrick Tratado de Dermatologia. 5 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.873-6

FURTH, J.J.; ALLEN, R.G.; TRESINI, M.; KEOGH, B.; CRISTOFALO, V.J. Abundance of a1(I) and a1(III) procollagen and p21 mRNAs in fibroblasts cultured from fetal and postnatal dermis. **Mech Ageing Dev**, v.97, n.2,131–142, ago, 1997.

GALHARDO, M.C.G.; ALVARENGA, F.F.; SCHUELER, G.; PEREZ, M.; MORGADO, M.G.; FERREIRA, H.; AZEVEDO, L.M.; SAMPAIO, E.P.; SARNO, E.N. Normal skin of HIV-infected individuals contains increased numbers of dermal CD8 T cells and normal numbers of Langerhans cells. Ribeirão Preto: **Braz J Med and Biol Res**, v.37, n.5, p.745-753, 2004.

GARCIA, A.M.; FADEL, S.A.; CAO, S.; SARZOTTI, M. T cell immunity in neonates. **Immunol Res**, v.22, n.2-3,177-90, 2000.

---

GARTNER, L.P; HIATT, J.L. Tratado de Histologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

GIACOMELLI, G.S.; CHIAPINOTO, F.V.; MARION FILHO., P.J. Sistema de saúde suplementar brasileiro e transição demográfica: crescimento e perfil etário. **J Bras Econ Saúde**, v.9, n.3, 242-248, 2017.

GOLDMAN, J. The value of autopsy in three medical eras. **New Engl. J. Med**, v. 308, n. 17, p. 1000-5, abr, 1983.

GOLDFEDER, E.M. **Envelhecimento Normal**. Santa Catarina, 2005. Disponível em: [http://www.ccb.ufsc/~crisrina/sm\\_2005\\_1\\_med7002.htm](http://www.ccb.ufsc/~crisrina/sm_2005_1_med7002.htm). Acesso em 18 Jul. 2018.

GUERRE RODRIGO, F; MAYER SILVA, A.J; FREITAS, J.P. Envelhecimento cutâneo: fisiopatologia e perspectiva clínica. *Acta Médica Portuguesa*, v.3p. 311-18, 1990.

HARGREAVES, L.H.H. **Geriatría**. 1 ed. Brasília: Ed. Seep.2006.

HERREROS, F.O.C; **Remodelamento da pele humana após aplicação de Salicilato de Silanol**. Tese (Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do título de Doutor em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, SP, 2007.

JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J. *Histologia Básica: texto e atlas*. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KELLER R. Dendritic cells: their significance in health and disease. *Immunol Let.*; 78: 113-22, 2001.

---

KONO, T.; TANII, T.; FURUKAWA, M. Correlation between ageing and collagen gel contractility of human fibroblast. **Acta Derm Venereol**, v.7, n.3, p.241-244, 1990.

KRUEGER, G.G., EMAM, M. Biology of Langerhans cell: analysis by experiments to deplete Langerhans cells from human skin. **J Invest Dermatol**, v.82, 614-617, 1984.

LAPIERRE, C.M. The ageing dermis: the main cause for the appearance of old skin. **Br J Dermatol**, v.122, n.35, p.5-11, 1990.

LANDI, F. Body mass index and mortality among older people living in the community. **J Am Geriatr Soc**, v. 47, n.9, p. 1072-1076, 1999.

LARBI, A.; FRANCESCHI, C.; MAZZATTI, D.; SOLANA, R.; WIKBY, A.; PAWELEC, G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. **Physiol**, v.23, 64-74, abr, 2008.

LARSON, B. J.; LONGAKER, M. T.; LORENZ, H. P. Scarless fetal wound healing: a basic science review. **Plast Reconstr Surg**, v. 126, n. 4, p. 1172 - 80, out, 2010.

LAVKER, R. M.; ZHENG, P. S.; DONG, G. Morphology of aged skin. **Clin Geriatr Med**, v. 5, n. 1, p.53-67, fev, 1989.

LEBRÃO, M.L. O envelhecimento no Brasil: aspectos da transição demográfica e epidemiológica. **Saúde Coletiva**, v.4, n.17, 135-40, 2007.

LINS, R.D.A.U; FREITAS, R.A; FIGUEIREDO, C.L.R.V; SILVEIRA, E.J.D; MEDEIROS, K.B; GODOY, G.P. Células dendríticas: origem, distribuição, morfologia, estrutura, atividade funcional e métodos de identificação - uma revisão. **Rev Br Patol Oral**. 2003.

---

LOBO, I.; MACHADO, S.; SELORES, M. Alterações cutâneas fisiológicas e transitórias do recém-nascido. NASCER E CRESCER. **Revista do Hospital de Crianças Maria Pia**, v.18, n. 1, 2009.

MA, W.M.; WLASCHEK, I.; TANTCHEVA-POOR, L.A.; SCHNEIDER, L.; NADERI, Z.; RAZIWOLF, J.; SCHULLER & K. SCHARFFETTER-KOCHALEK. Envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento dos fibroblastos e do tecido conjuntivo dérmico. **Clin Exp Dermatol**, v.26, n.7, p.529-9, out, 2001.

MADRIGANO, R.R.; ABRÃO, K.C.; PUCHNICK, A.; REGACINI, R. Avaliação do conhecimento de médicos não radiologistas sobre aspectos relacionados à radiação ionizante em exames de imagem. **Radiol Bras**, v. 47, n. 4, p. 210-216, ago, 2014.

MARCOS-GARCES, V.; MOLINA AGUILAR, P.; BEA SERRANO, C.; GARCIA BUSTOS, V.; BENAVENT SEGUI, J.; FERRANDEZ IZQUIERDO, U.M.; RUIZ-SAURI, U.M.A. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – a morphometric and comparative study. **J. Anat**, v. 225, n.1, p.98—108, jul, 2014.

MATSUDO, S. M. Atividade Física em pessoas de Terceira Idade. In **Revista Movimento**, São Paulo, v.1, p.7-9,1998.

MEIRELES, C.; HERGY, F.; MOUSINHO, M.C.; AFONSO, S.; ROSADO, C. Caracterização da pele infantil e dos produtos cosméticos destinados a essa faixa etária. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde**, v.4, n.1, 73-80, 2007.

MENOITA, E.; SANTOS, V.; SANTOS, A.S. A pele na pessoa idosa. **Journal of aging and innovation**, v.2, n.1, p.18-33 2013.

---

MOIR, R.C; **Envelhecimento do sistema tegumentar: Revisão da literatura.** Dissertação (Mestrado apresentado à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da universidade de São Paulo) – Departamento de Enfermagem geral e especialização para obtenção do título de mestre em enfermagem vinculado a linha de pesquisa Saúde do Idoso. Ribeirão Preto, 111f, 2004.

MOORE, K.L; PERSAUD, T.V.N, TORCHIA, M.G. Embriologia Básica. 8 ed. Rio de Janeiro: Elevation, 2004.

MOTA, S.M.Q.; PORTO, D.B.; FREITAS, M.V.C.; NOGUEIRA, J.A.Q. Imunossenescência: alterações imunológicas no idoso. **Rev Bras Med**, ed: 10, v.67, n.6, 2009.

NESTLÉ, F. O. et al. Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets. **J Immunol**, v. 151, n. 11, p. 6535 – 6545, Dec. 1993.

NETTINA, S. M. **Prática de enfermagem.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 7.ed, 2003.

NIKOLOVSKI, J.; STAMATAS, G.; KOLLIAS, N.; WIEGAND, B. Infant skin barrier maturation in the first year of life. **J Am Acad Dermatol**, v.4, n.10, p.587-95, 2007.

NORONHA, L. **Embriologia, histologia e epidemiologia das doenças da pele de crianças.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 154p, 1998.

---

NORONHA, L. et al. Skin embryology: histological analysis and review of literature. **J Bras Patol**, v. 36, n. 2, p. 124- 129, 2000.

ORIA, R.B.; FERNADES, M.R.; FERREIRA, F.V.A.; BRITO, G.A.C; SANTANA, E.N. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, abr, 2003.

ORTOLAN, M.C.A.B.; BIONDO-SIMÓES, M.L.P.; BARONI, E.R.V.; AUERSVALD, A; NETTO, M.R.M.; BIONDO-SIMÕES, R. Influência do envelhecimento na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do colágeno, da densidade de material elástico e da vascularização. **Rev Bras Cir Plást**, v.28,n.1, p.41-8, 2013.

PAPALÉO NETTO, M. O Estudo da Velhice: Histórico, Definição do Campo e Termos Básicos. In: FREITAS, E.V. *et al.* **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

PLACKETT, T.P.; BOEHMER, E.D.; FAUNCE, D.E.; KOVACS, E.J. Aging and innate immune cells. **J Leukoc Biol**, v.76, p.291-9, 2004.

QUAN T, QIN Z, ROBICHAUD P.; VOORHEES, J.J.; FISCHER, G.J. CCN1 contributes to skin connective tissue aging by inducing age-associated secretory phenotype in human skin dermal fibroblasts. **J Cell Commun Signal**, v.5, n.3, p.201–207, ago, 2011.

RATTAN, S.I.S. **Aging of skin cells in vitro**. In: FARAGE, M.A.; MAIBACH, H.I.; HOWARD, I.; MILLER, K.W. *Textbook of Aging Skin*, p. 487-492, Springer, New York, 2010.

---

REELFS, O.; TYRREL, R.M.; POURZAND, C. Ultraviolet a radiationinduced immediate iron release is a key modulator of the activation of NF-kappaB in human skin fibroblasts. **J Invest Dermatol**, v.122,p.1440-7, 2004.

REHDER, J; SOUTO, L.R.M; ISSA, C.M.B.M; PUZZI, M.B. Modelo de epiderme humana reconstruída in vitro com queratinócitos e melanócitos sobre derme humana morta desepidermizada. **São Paulo Med J**, v.122p.22-25, 2004.

ROCHA, N.; HORTA, M.; SELORES, M. Terapêutica tópica em dermatologia pediátrica. Nascer e Crescer, **Revista do Hospital de Crianças Maria Pia**, vol.13, n.3, p.215-225, 2004.

ROCHA, L.B.; ADAM, R.L.; LEITE, N.J.; METZE, K.; ROSSI, M.A. Shannon's Entropy and Fractal Dimension Provide an Objective Account of Bone Tissue Organization During Calvarial Bone Regeneration. **Microscopy research and technique**, v.71:619–625, 2008.

RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.B.; BANEGAS, J.R.; GUALLAR-CASTILLON, P. Epidemiology of heart failure. **Rev Esp Cardiol**, v. 57, n. 2, p.161-162, 2004.

RONCAROLO MG. Immuno responses of cord blood cells. **Bone Marrow Transplant**, 22(Suppl 1):S55, jul,1998.

RUIVO, S.; VIANA, P.; MARTINS, C.; BAETA, C. Efeito do envelhecimento cronológico na função pulmonar: Comparação da função respiratória entre adultos e idosos saudáveis. **Rev Port Pneumol**, Lisboa, v. 15, n. 4, ago, 2009.

SEITE, S.; ZUCCHI, H.; SEPTIER, D.; IGONDJO-TCHEN, S.; SENNI, K.; GODEAU, L. Elastin changes during chronological and photo-ageing: the important role of lysozyme. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.20, n. 8, p.980-987, set, 2006.

---

SILVA, P.A.B.; SANTOS; F.C.; SOARES; S.M.; SILVA, L.B. Perfil sociodemográfico e clínico de idosos acompanhados por equipes de Saúde da Família sob a perspectiva do gênero. **J Res Fundam Care Online**, v.10, n.1, p. 97-105, jan/mar, 2018.

SORRELL, J.M.; CAPLAN, A.L. Fibroblasts - a diverse population at the center of it all. **International review of cell and molecular biology**, v.276, p.161-241, 2009.

TORRES, B. B. (sup). **Bioquímica do Envelhecimento**. In: XXXI Reunião Anual: Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, São Paulo, mai, 2002.

VARANI J.; WARNER R.L.; GHARAEE-KERMANI, M.; KANG, S.; CHUNG, J.H.; WANG, Z.Q.; FISHER, G.L.; VOORHEES, J.J. (2000) Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. **J Invest Dermatol**, v. 114, n.3, p.480–486, 2000.

WERNER, S.; KRIEG, T.; SMOLA, H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. **The Journal of investigative dermatology**, v.127, n.5, p.998-1008, 2007.

## Anexo

### DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

#### - DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise das alterações cutâneas ao longo do processo de envelhecimento

Pesquisador Responsável: Camila Lourencini Cavellani

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46230315.6.0000.5154

Submetido em: 17/06/2015

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: UFTM - Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB\_COMPROVANTE\_RECEPCAO\_526543