

Artigo original

## **AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO TEOR DE ÁGUA EPIDÉRMICO PÓS RADIOFREQUÊNCIA E O COMPORTAMENTO CUTÂNEO ATRAVÉS DA APLICAÇÃO DE TIPOS DIFERENTES DE ÁCIDOS HIALURÔNICOS ASSOCIADO À FATORES DE CRESCIMENTO**

*Quantitative evaluation of post-radiofrequency epidermal water content and skin behavior through the application of different types of hyaluronic acid associated with growth factors.*

Luciana Rabelo Quintela Iunes Araujo<sup>1</sup>, Jimena Lafuente Calderón<sup>2</sup>, Ruth Esther Rojas Avila<sup>2</sup>, Tânia Elizabeth Cristobal Pérez<sup>2</sup>, Gisileide Siqueira da Cruz Nascimento<sup>2</sup>, Luis Gonzaga de Araujo Neto<sup>2</sup>, Franscesco D'Ambra<sup>2</sup>, Stephany Luanna Queiroga Farias<sup>2</sup>,  
Patrícia Froes Meyer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Docente e Co orientadora pós-graduação em Fisioterapia Dermato Funcional Internacional Faculdade Inspirar, Unidade Borba Gato, SP. Brasil.

<sup>2</sup>Discente pós-graduação em Fisioterapia Dermato Funcional Internacional Faculdade Inspirar, Unidade Borba Gato, SP. Brasil.

<sup>3</sup>Docente e Orientadora em Fisioterapia Dermato Funcional Internacional Faculdade Inspirar, Unidade Borba Gato, SP. Brasil.

### **Autor Correspondente:**

Luciana Quintela. Rua Constante Sodré, 1329, 403B - Praia do Canto, Vitória – ES. luquintela@gmail.com

### **► RESUMO**

Algumas alterações anátomo-fisiológicas, comuns do envelhecimento cutâneo, agravam com a diminuição da hidratação cutânea. Dentre os ativos cosméticos mais conhecidos e amplamente utilizado pela sua pluralidade de atuação estão o ácido hialurônico e os fatores de crescimento. Este estudo comparativo, intervencional, de carácter transversal, randomizado controlado. Os voluntários foram divididos em dois grupos, sendo um Controle (GC) com 16 voluntários submetidos ao protocolo de radiofrequência sem associação com os dermocosméticos e outro Experimental (GE) também com 16 voluntários sendo estes submetidos a sessão de radiofrequência associado com dermocosmético. Os resultados comprovaram

que houve um aumento na hidratação cutânea no grupo experimental comparado ao grupo controle. Ao final, concluiu-se então que a tecnologia de radiofrequência possui sozinha, a capacidade de aumentar os níveis de água epidérmica, porém comparada à associação com ativos hidratantes como o ácido hialurônico há um aumento desta hidratação.

**Palavras chaves:** hidratação, radiofrequência, função barreira.

## ► ABSTRACT

Some anatomico-physiological changes, common in skin aging, worsen with a decrease in skin hydration. Among the best-known cosmetic active ingredients and widely used due to their plurality of action are hyaluronic acid and growth factors. This comparative, interventional, cross-sectional, randomized controlled study. The volunteers were divided into two groups, one Control (CG) with 16 volunteers undergoing the radiofrequency protocol without association with dermocosmetics and the other Experimental (GE) also with 16 volunteers who were subjected to the radiofrequency session associated with dermocosmetics. The results confirmed that there was an increase in skin hydration in the experimental group compared to the control group. In the end, it was concluded that radiofrequency technology alone has the ability to increase epidermal water levels, but compared to the association with moisturizing active ingredients such as hyaluronic acid, there is an increase in this hydration.

**Keywords:** hydration, radiofrequency, barrier function.

## ► INTRODUÇÃO

Em uma pele considerada saudável, os níveis adequados de água promovem a preservação da flexibilidade e maleabilidade do estrato córneo, além de estar diretamente envolvido na regulação de processos metabólicos da epiderme<sup>1,2</sup>.

Há um sistema de proteção inata cutânea, também chamada de *barreira cutânea* que exerce a função de impedir a entrada de agentes estranhos no organismo, contudo outra função igualmente importante é a prevenção da

perda de água. O equilíbrio hídrico é de extrema necessidade para a fisiologia cutânea. Uma das suas atuações estão na queratina do corneócito que favorece, então, propriedades elásticas necessárias para o tecido. Quando a pele possui uma disfunção no seu teor de água, ela tende a formar pequenas rachaduras sob o estresse mecânico. A perda transepidermal de água e a distribuição de  $Ca^{2+}$  são sinais relevantes que influenciam nos mecanismos envolvidos na homeostase do estrato córneo<sup>3,4</sup>.

Estas disfunções hídricas podem ocorrer através de duas formas sendo por evaporação ou secreção das glândulas écrinas<sup>4</sup>. A temperatura e umidade ambiental também influenciam nestes níveis, por exemplo, altas temperaturas mantém a pele hidratada e baixa perda transepidermal, já relacionada à umidade, ocorre diferente, pois os níveis altos de umidade ambiental levam ao aumento da perda transepidermal de água e baixa hidratação<sup>5</sup>.

Assim, medir os níveis de umidade do estrato córneo por área de pele, é considerado um parâmetro importante para garantia de integridade da barreira cutânea<sup>6,7</sup>.

Algumas alterações anátomo-fisiológicas, comuns do envelhecimento cutâneo, agravam com a diminuição da hidratação cutânea e palidez, como a redução da elasticidade e extensibilidade cutânea, rugas, dobras gravitacionais, redução de tônus muscular, diminuição da renovação dos queratinócitos e menor resistência imunológica a agressões físicas externas<sup>8,9</sup>.

No que se refere a abordagens não invasivas e até menos ablativas que auxiliam na melhora da estética cutânea e atuam no processo de gerenciamento do envelhecimento temos como por exemplo, a radiofrequência (RF).

A RF é considerada uma tecnologia que independe de cromóforos, apresenta bom perfil de segurança para todos os tipos de pele e mecanismo de atuação que acontece a partir de um aquecimento local que desencadeia uma cascata de processo reparadores para levar a formação de colágeno<sup>10,11</sup>. Possuem tipos monopolares, bipolares e multipolares que agem por meio de corrente elétrica gerando aquecimento local tecidual em temperatura crescente de até 43°. Este calor ativa proteínas de choque térmico, estimulando processo inflamatório e conseqüentemente formação de colágeno e elastina<sup>12</sup>.

Como garantia de proteção contra a desidratação cutânea para a preservação da barreira cutânea e assim mantê-la funcional e saudável, pode-se recorrer aos cuidados como uso tópico de hidratantes, antioxidantes, tratamentos antirrugas e fotoproteção<sup>13,14</sup>.

Dentre os ativos cosméticos mais conhecidos e amplamente utilizado pela sua pluralidade de atuação estão o ácido hialurônico e os fatores de crescimento. Conhecido por ser altamente hidrofílico, o ácido hialurônico possui propriedades físicas e químicas que atuam hidratando a matriz extracelular (MEC), equilibra funcionalmente o tecido e sua resistência quanto às forças de compressão, é responsável pelo estado gel e estabilização da MEC, além de participar em processos da adesão, migração e proliferação celular<sup>15</sup>.

Os fatores de crescimento atuam na regulação das vias de sinalização celular e desempenham papéis importantes relacionados a biologia celular geral da pele<sup>16</sup>.

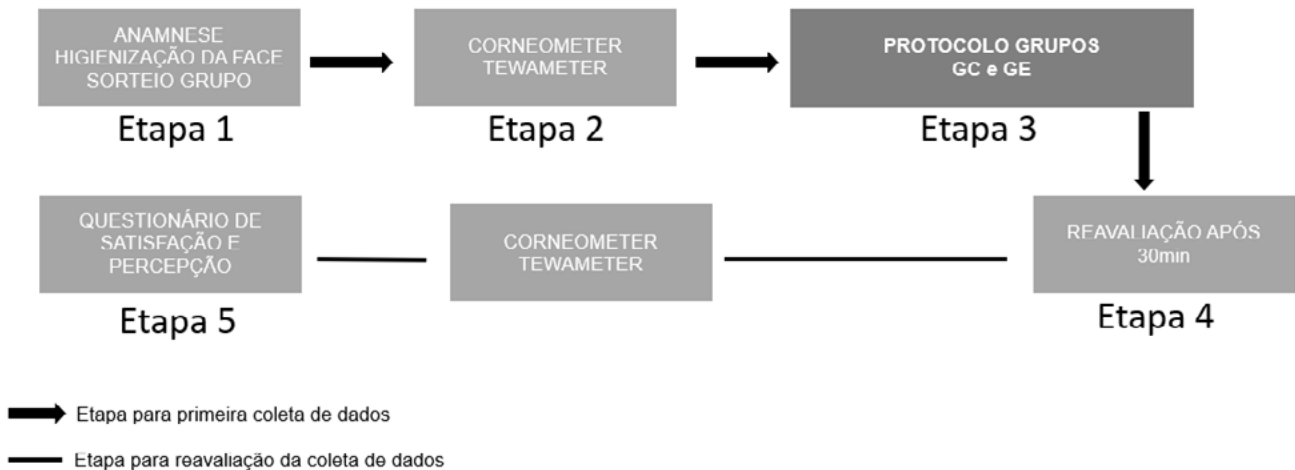
Sabendo que os mecanismos de ação da radiofrequência na pele envolvem altas temperaturas, principalmente em relação a flacidez facial, também conhecendo que a atuação dos ativos cosméticos hidratantes permitem a redução da perda transepidermal de água, se faz necessário avaliar os efeitos da radiofrequência em relação aos níveis hídricos da epiderme, além de identificar as possíveis contribuições de ativos cosméticos como o ácido hialurônico e os fatores de crescimento no tecido cutâneo após a aplicação deste recurso.

## ► METODOLOGIA

Este é um estudo comparativo, intervencional, de carácter transversal, randomizado controlado, com aprovação do comitê de ética sob protocolo 6.148.847. Os voluntários foram divididos em dois grupos, sendo um Controle (GC) com 16 voluntários e outro Experimental (GE) também com 16 voluntários, totalizando 32 indivíduos.

A amostra, definida por conveniência, apresentava idade entre 28 e 78 anos, média 37,33 de ambos os gêneros, saudáveis e sem uso de cosméticos nos últimos 3 meses. Todos foram orientados sobre o objetivo do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os dois grupos foram submetidos a um único protocolo de atendimento. Antes e depois deste protocolo, foi realizada a coleta de dados que se deu em etapas, conforme esquema abaixo:



(a)

Figura 1: (a) dinâmica da coleta de dados. Os voluntários de ambos os grupos se submeteram a cada etapa relacionada antes e após o procedimento de radiofrequência.

## DA AVALIAÇÃO

Para avaliação clínica foi utilizado o questionário validado Protocolo de Avaliação Facial (PAF), validado por Meyer et al, (2008), que destaca tópicos como: identificação, anamnese, exame físico e classificação de fototipos seguindo escala de Fitzpatrick, Goglu e Tsuji;

## EM RELAÇÃO AOS NÍVEIS DE UMIDADE DA PELE

Foram utilizados instrumentos científicos que coletam informações sobre os aspectos hídricos da epiderme. O *Corneometer*<sup>®</sup> modelo CM 825 de origem alemã, atua por medição de capacitância e avalia o conteúdo de água no estrato córneo. Foram realizadas 3 medidas de 3 segundos, em média, na área pré-definida. O outro instrumento é o *Tewameter*<sup>®</sup> modelo

TM 300 ou TM Hex, de origem alemã, que determina a evaporação de água no estrato córneo por meio de método seguro. Neste caso, foram realizadas 5 medidas de 3 segundos, em média, na mesma área do *Corneometer*®.

O ar foi monitorado ininterruptamente durante a coleta de dados, onde a umidade se manteve em torno de 55% e a temperatura 24°-25°. Antes das medidas, foi solicitado aos voluntários que permanecessem na sala destinada à coleta de dados por 15 min antes de iniciar o atendimento para aclimatização do voluntário à sala.

## EM RELAÇÃO AOS PRINCÍPIOS ATIVOS UTILIZADOS

Foram utilizados dermocosméticos da marca ADCOS® em ambos os grupos. Para higienização, os principais ativos presentes são o extrato de chá verde e aloe vera, ácido glicólico e gluconolactona. Já na etapa de hidratação, exclusivo do GE, a linha usada foi a Hyalu GF com os ativos principais ácido hialurônico vetorizado em silício, ácido hialurônico de alto e muito baixo peso molecular, fatores de crescimento nano e IGF-insulínico.

## EM RELAÇÃO A RADIOFREQUÊNCIA

O tratamento de radiofrequência foi realizado na área do pescoço, com o equipamento modelo NIOO TONEDERM® (Brasil), manopla hexapolar tipo resistida nos seguintes parâmetros: tensão de 650Khz, potência de 20w, aquecimento tecidual preconizado em 40° por 2min/área7cm<sup>2</sup>, com a duração da sessão em torno de 25min. Foi utilizado gel condutor.

## EM RELAÇÃO AO PROTOCOLO APLICADO

Ambos os grupos receberam o mesmo protocolo, sendo que o grupo experimental recebeu a associação de dermocosméticos na etapa final, conforme tabela 1:

Tabela 1: Etapas e ordem de uso dos dermocosméticos utilizados no protocolo teste.

	<b>Preparação</b>	<b>Equipamento</b>	<b>Hidratação</b>
GC	<i>1. Higienização:</i> <b>Gel de limpeza purificante</b> <i>2. Esfoliação química:</i> <b>Sabonete Glico-Ativo</b>	3. Estímulo termoterápico: Radiofrequência bipolar	-
GE	<i>1. Higienização:</i> <b>Gel de limpeza purificante</b> <i>2. Esfoliação química:</i> <b>Sabonete Glico-Ativo</b>	3. Estímulo termoterápico Radiofrequência bipolar	4. Hidratação: <b>Hyalusérum + Hyalumask</b>

Quanto ao protocolo de tratamento, no que se referiu ao GC, as etapas ocorreram desta forma: etapa 1 (preparação da pele) - higienização com o auxílio do Gel de Limpeza Purificante aplicando e removendo com algodões umedecidos em água e logo em seguida, afinamento cutâneo com esfoliação química utilizando o Sabonete Glico-ativo, deixando agir na pele por 2 min e posterior remoção; etapa 2 (estímulo termoterápico) aplicação da radiofrequência. Ao final da aplicação, que ocorreu no pescoço dos voluntários, foi realizado a remoção do gel condutor e posteriormente, liberação para reavaliação. Já no GE, após a aplicação da radiofrequência foi incluída a etapa de hidratação que contemplava o uso tópico com 4 gotas de Hyalusérum na região do pescoço combinado a aplicação e finalização com o uso da máscara Hyalumask.

## ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados e posteriormente analisados pelo software estatístico “GraphPad Prism 7”. A análise estatística foi procedida pela aplicação do teste Shapiro-Wilk para verificação da normalidade.

Os dados que se demonstraram paramétricos passaram pela análise de variância de uma via (one-way ANOVA), quando foi o caso, de duas vias (two-way ANOVA) seguido do teste de Tukey, enquanto as variáveis que se demonstrarem não paramétricas passaram pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn. Em todos os cálculos foi fixado um nível crítico de  $p < 0,05$  para significância estatística.

## ► RESULTADOS

Não houve queixas de eventos adversos, sensibilização, irritação ou queimadura por parte dos voluntários em qualquer momento, nem imediatamente após aplicação ou nos dias seguintes a sessão do tratamento. Tanto os dermocosméticos quanto o equipamento de radiofrequência foram considerados seguros. A hiperemia cutânea comum após RF se manteve por 20-30 min após o procedimento no pescoço e teve sua completa resolução.

Referente a amostra, durante a avaliação clínica foram pontuadas características relacionadas ao envelhecimento cutâneo, expressas nas tabelas 2 e 3 abaixo:



Tabela 2: informações sobre o envelhecimento cutâneo dos voluntários do GC.

Goglaui	Fitzpatrick	Flacidez	Rugas	Tsuji	Grau
Tipo I: 1	Tipo 1: 1	Sim: 13	Sim: 13	Superficial: 6	Grau 1: 6
Tipo II: 4	Tipo 2: 5	Não: 2	Não: 2	Profundo: 9	
Tipo III: 5	Tipo 3: 4				Grau 2: 8
Tipo IV: 1	Tipo 4: 2				
	Tipo 5: 1				Grau 3: 1
	Tipo 6: 2				

Quanto ao grupo experimental GE, os voluntários apresentaram as seguintes características, informadas na tabela 3:

Goglaui	Fitzpatrick	Flacidez	Rugas	Tsuji	Grau
Tipo I: 1	Tipo 1: 1	Sim: 11	Sim: 15	Superficial: 10	Grau 1: 10
Tipo II: 9	Tipo 2: 1	Não: 4	Não: ---	Profundo: 5	
Tipo III: 3	Tipo 3: 7				Grau 2: 3
Tipo IV: 2	Tipo 4: 3				
	Tipo 5: ---				Grau 3: 2
	Tipo 6: 3				

Os níveis hídricos da pele dos voluntários de ambos apresentaram alteração após o tratamento avaliado. A primeira referência que argumenta este achado são os valores referentes a evaporação epidérmica de água, conferida através do *Tewameter*®.

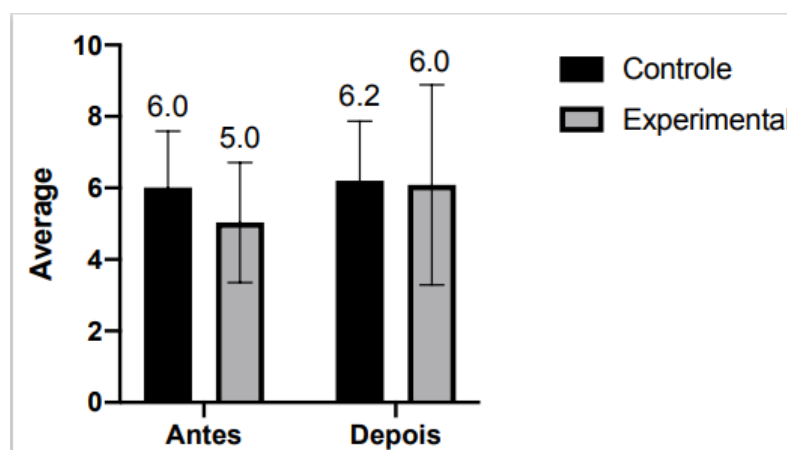


Gráfico 1: (a) Grupo controle apresenta leve aumento da perda transepidermal de água na epiderme após o protocolo sem associação. Grupo experimental apresentou aumento significativo da perda transepidermal de água comparada a avaliação inicial após protocolo com associação dos ativos hidratantes.

A segunda referência usada está relacionada aos níveis hídricos na epiderme. De acordo com o *Corneometer*®, houve um aumento considerável comparando antes e depois do procedimento, além de observar uma melhora significativa da hidratação epidérmica comparando o grupo experimental com o grupo controle.

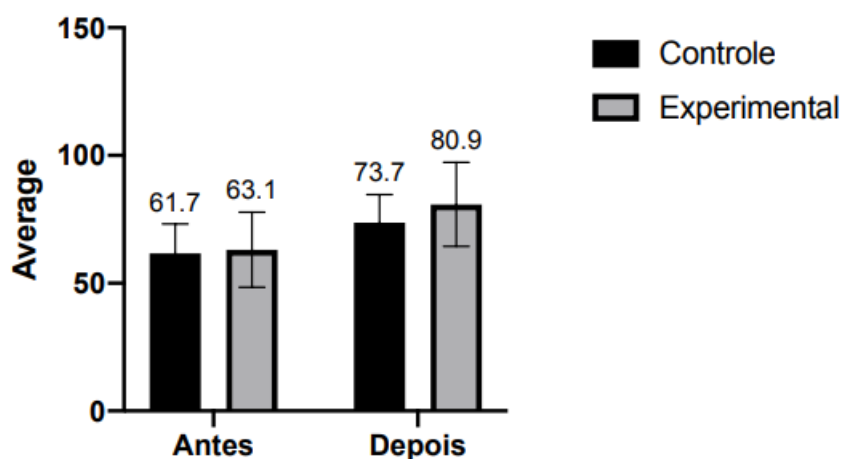


Gráfico 2: Análise comparativa dos níveis de hidratação epidérmica antes e depois da RF e entre os grupos avaliados. Grupo Controle apresentou aumento dos níveis de água no protocolo usando apenas a radiofrequência. Grupo Experimental apresentou melhora significativa nos níveis de hidratação após associação entre a RF com os ativos hidratantes.

## ► DISCUSSÃO

Sabe-se que a RF produz efeitos biológicos que incluem indução de produção de fatores de crescimento citoprotetores, genes de choque térmico, produção de mucopolissacarídeos e fibras elásticas, elevam atividade enzimática e atuação genômica específica. Em se tratando de aplicação, a temperatura gerada pela RF pode variar em um mesmo tecido, de acordo com a profundidade atingida, frequência, potência e tipo de manopla, temperatura máxima, tempo de exposição ao calor, da hidratação da pele, idade e tipo de tecido<sup>4</sup>.

Sobre os achados referentes a evaporação de água na epiderme, a radiofrequência promoveu um aumento discreto dos níveis da TEWL no grupo de voluntários que realizaram apenas a tecnologia. Já nos voluntários que foram submetidos ao protocolo com associação entre tecnologia e ativos hidratantes houve um aumento significativo dessa evaporação no grupo experimental. Algumas condições podem afetar estes níveis incluindo fatores endógenos e exógenos. A temperatura e umidade, por exemplo, são fatores que alteram o TEWLs.<sup>5</sup>

Em se tratando da capacidade de ativos cosméticos em reforçar a integridade da barreira cutânea e conseqüentemente, reduzir a perda transepidermal de água, alguns autores sugerem que a influência de um pH mais ácido nos ativos hidratantes (por volta de 3,5 / 4.0) podem levar a normalização da barreira cutânea<sup>17</sup>. Sendo assim, não está claro se o pH do produto cosmético utilizado no estudo contribuiu para o aumento da TEWLs.

Um estudo realizado,<sup>4</sup> buscou avaliar a efetividade das ponteiras monopolar e bipolar no tratamento da flacidez facial em 150 mulheres, além de identificar os efeitos biofísicos da RF na pele como TEWL, função barreira e hidratação epidérmica. Dentre a faixa etária e os períodos de reavaliação (antes, 30 e 120 dias após) os melhores resultados, além da melhora na hidratação epidérmica foram alcançados pela RF bipolar na faixa etária entre 40-59.

Sobkovska et al,<sup>4</sup>em seu estudo também observou as alterações biofísicas proporcionadas pela RF em 45 pacientes diabéticas. A avaliação realizada antes e depois de 6 sessões 1 vez por semana demonstrou melhora significativa da hidratação da pele, fortalecimento da barreira epidérmica e redução da perda transepidermal de água, tudo proporcionado pela RF.

Quando se trata de agentes tópicos, o ácido hialurônico é um componente hidratante muito usado em produtos cosméticos. Ele contribui para a hidratação, melhora da elasticidade cutânea, regeneração e efeito antiinflamatório. Há indícios de que quando aplicado sob a pele, promove oclusão favorecendo a absorção da umidade, hidratação da pele além de estimular a proliferação e diferenciação dos queratinócitos<sup>18</sup>.

Outro estudo utilizando a associação entre o ácido hialurônico como preenchedor à radiofrequência para tratamento da flacidez vaginal em 20 mulheres demonstrou melhora na flacidez cutânea além de aumentar significativamente a saúde vaginal que inclui: umidade, elasticidade, pH e integridade epitelial após 21 dias<sup>12</sup>.

Portanto, os dados apresentados indicaram que houve aumento da hidratação cutânea tanto com a aplicação da tecnologia isoladamente bem como com o uso associado que apresentou, um aumento expressivo. Não há na literatura relatos quanto ao aumento da TEWLs após associação entre as abordagens citadas, cabendo, portanto, a realização de mais estudos que possam esclarecer as evidências que levaram aos resultados encontrados.

## ► CONCLUSÃO

Conclui-se então que a tecnologia de radiofrequência possui sozinha, a capacidade de aumentar os níveis hídricos na epiderme e com a associação entre os ativos hidratantes tópicos esses níveis aumentaram significativamente. Relacionada ao aumento da perda transepidermal de água, não houve um consenso sobre a justificativa dos resultados apresentados, sugere-se então a realização de outros estudos com o mesmo tema.

## ► REFERÊNCIAS

- 1 Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(11):771-88. doi: 10.2165/00128071-200304110-00005. PMID: 14572299.
- 2 Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol*. 2019 Dec 1;99(13):1201-1209. doi: 10.2340/00015555-3296. PMID: 31454051.
- 3 Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(11):771-88. doi: 10.2165/00128071-200304110-00005. PMID: 14572299.
- 4 STOCHAJ, A. S., JEZIERSKA, D. H., & KUBISZ, L. Comparando a Eficácia do Tratamento com Radiofrequência Monopolar e Bipolar, na Pele da Face em Mulheres. *Revista de dermatologia clínica e estética*, vol 15(12), 22–27, Dec, 2022
- 5 Prakoeswa CRS, Damayanti, Anggraeni S, Umborowati MA, Febriana SA, Oginawati K, Tanziha I. Profile of Transepidermal Water Loss (TEWL), Skin Hydration, and Skin Acidity (pH) in Indonesian Batik Workers. *Dermatol Res Pract*. 2022 Sep 2;2022:7014004. doi: 10.1155/2022/7014004. PMID: 36092493; PMCID: PMC9462970.
- 6 CRAVELLO B.; FERRI A.; Relações entre propriedades da pele e parâmetros ambientais. *Pele Res Technol* | ;14(2):180-186, 2008

- 7 GREEN M.; KASHETSKY N.; FESCHUK A.; MAIBACH H. I.; Transepidermal water loss (TEWL): Environment and pollution-A systematic review. *Skin Health Dis.* Vol 2,2 e104. 25 Feb. 2022
- 8 NALIM, A. C.; (2016). Envelhecimento Cutâneo. Terapêutica em Estética: Conceitos e técnicas. Copyright ©, Ed. Phorte Editora, 2016
- 9 BORGES, F. S.; SCORZA, F. A. (2016).; Terapêutica em Estética: Conceitos e técnicas. Copyright ©, Ed. Phorte Editora, 2016.
- 10 Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, Kafi R, Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neoelastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med.* 2009 Jan;41(1):1-9. doi: 10.1002/lsm.20731. PMID: 19143021.
- 11 Dayan E, Chia C, Burns AJ, Theodorou S. Adjustable Depth Fractional Radiofrequency Combined With Bipolar Radiofrequency: A Minimally Invasive Combination Treatment for Skin Laxity. *Aesthet Surg J.* 2019 Apr 8;39(Suppl\_3):S112-S119. doi: 10.1093/asj/sjz055. PMID: 30958550; PMCID: PMC6460431.
- 12 KOLCZEWSKI P.; PARAFINIUK M.; ZAWODNY P.; HADDAD R.; NALEWCZYŃSKA A.; KOLASA AK.; WISZNIEWSKA B.; MENKES S.; BADER A.; STABILE G.; ZERBINATI N.; Ácido Hialurônico e Radiofrequência em Pacientes com Atrofia Urogenital e Frouxidão Vaginal. *Produtos farmacêuticos (Basileia).* 16;15(12):1571. Dec, 2022.
- 13 Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. Vieillesse et intégrité de la peau - De la biologie cutanée aux stratégies anti-âge [Functional integrity of aging skin, from cutaneous biology to anti-aging strategies]. *Med Sci (Paris).* 2020 Dec;36(12):1155-1162. French. doi: 10.1051/medsci/2020223. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296632.
- 14 Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Adv Pharm Bull.* 2019 Aug;9(3):348-359. doi: 10.15171/apb.2019.042. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31592127; PMCID: PMC6773941.
- 15 batangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells.* 2020 Jul 21;9(7):1743. doi: 10.3390/cells9071743. PMID: 32708202; PMCID: PMC7409253.

- 16 KEMP MG, SPANDAU DF, TRAVERS JB. Impact of Age and Insulin-Like Growth Factor-1 on DNA Damage Responses in UV-Irradiated Human Skin. *Molecules* (Basel, Switzerland) Vol. 22,3 356. 26, Feb 2017
- 17 CHOI, E. H.; Envelhecimento da barreira cutânea. *Clínicas em Dermatologia*. *Clindermatol*, p14, Abril, 2019
- 18 Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Tincu AL, Loghin F. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021 Jul 22;26(15):4429. doi: 10.3390/molecules26154429. PMID: 34361586; PMCID: PMC8347214.

1  
Recebido em 11/11/2023  
Revisado em 11/12/2023  
Aceito em 29/12/2024