

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DAS CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BIOMEDICINA**

MAITÊ DOS REIS

ASPECTOS EPIGENÉTICOS DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

CAXIAS DO SUL

2024

MAITÉ DOS REIS

FATORES EPIGENÉTICOS DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Trabalho de Conclusão de Curso II,
apresentado como requisito parcial para
obtenção de Título em Bacharel em
Biomedicina da Universidade de Caxias
do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Fraga.

CAXIAS DO SUL, JUNHO DE 2024



Caxias do Sul, 24 junho de 2024.

Prezado membro avaliador

Vimos por meio desta apresentar o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Aspectos Epigenéticos do Envelhecimento Cutâneo” pela acadêmica Maitê dos Reis, sob orientação da professora Michelle Fraga do Curso de Biomedicina.

Informamos que o presente TCC foi escrito sob a forma de artigo científico seguindo as normas da Revista Brasileira de Biomedicina, usando como fonte a Arial, tamanho 12, no formato A4 (210x297mm), mantendo as margens superior e inferior 2 cm e esquerda e direita 1,5 cm com espaço entre linhas 1,5 em todo o texto. Algumas alterações nas normas da Revista foram necessárias, tais como, as nomenclaturas “metodologia” e “considerações finais” e quebra de sessão para a adição de tabelas e figuras, para a melhor adequação ao texto.

As normas da Revista encontram-se anexadas ao final deste trabalho.

Atenciosamente

Acadêmica do Curso de Biomedicina

**Profa. Dra. Michelle Fraga
Docente do Curso de Biomedicina**



REVISTA BRASILEIRA DE BIOMEDICINA

ASPECTOS EPIGENÉTICOS ENVOLVIDOS NO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

EPIGENETIC ASPECTS INVOLVED IN SKIN AGING

MAITÊ DOS REIS, DISCENTE DO CURSO DE BIOMEDICINA DA UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL (UCS), E-MAIL: MREIS4@UCS.BR, ORCID: [HTTPS://ORCID.ORG/0009-0005-9264-128](https://orcid.org/0009-0005-9264-128).¹.

MICHELLE FRAGA, DOCENTE DO CURSO DE BIOMEDICINA DA UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL (UCS), E-MAIL: MFRAGA@UCS.BR, ORCID: [HTTPS://ORCID.ORG/0009-0007-4777-1987](https://orcid.org/0009-0007-4777-1987).¹.

RESUMO

O envelhecimento cutâneo é a manifestação mais visível do envelhecimento biológico. Devido ao aumento da longevidade e da complexidade envolvida nos processos do envelhecimento cutâneo, esse tema tem sido alvo de estudos intensivos. Os processos responsáveis pelo aparecimento dos sinais da idade são determinados, em sua maioria, por alterações epigenéticas. Considerando a importância do assunto, o objetivo geral deste estudo concentrou-se em identificar os fatores epigenéticos que influenciam no envelhecimento cutâneo e auxiliam na busca por estratégias para regular esse processo. A metodologia aplicada neste estudo é de caráter descritiva, com procedimento de revisão bibliográfica narrativa. A base de dados utilizada foi exclusivamente o PubMed, priorizando estudos mais recentes, publicados entre 2014 e 2024. Os mecanismos epigenéticos que são associados ao envelhecimento cutâneo incluem: a metilação do DNA (ácido desoxirribonucleico); a expressão de microRNAs (miRNAs); e modificações de histonas. A metilação do DNA é um processo fundamental para a preservação da identidade e autorenovação

das células progenitoras da pele. Os miRNAs são considerados importantes reguladores que participam da senescência celular e do envelhecimento cutâneo. A atividade das histonas está diretamente relacionada com a ativação e silenciamento de genes. A epigenética demonstrou ser um campo de estudo promissor. Os esclarecimentos sobre os biomarcadores epigenéticos permitem elucidar os processos que estão envolvidos no envelhecimento cutâneo. Os conhecimentos desses processos permitem desenvolver intervenções antienvelhecimento que serão eficazes para reduzir a idade biológica e até mesmo reverter os sinais visíveis da idade.

PALAVRAS-CHAVE: Epigenética; Biomarcadores; Regulação; Mecanismos; Envelhecimento Cutâneo.

ABSTRACT

Skin aging is the most visible manifestation of biological aging. Due to the increase in longevity and the complexity involved in skin aging processes, this topic has been the subject of intensive studies. The processes responsible for the appearance of signs of aging are mostly determined by epigenetic changes. Considering the importance of the subject, the general objective of this study focused on identifying the epigenetic factors

INTRODUÇÃO

that influence skin aging and help in the search for strategies to regulate this process. The methodology applied in this study is descriptive in nature, with a narrative bibliographic review procedure. The database used was exclusively PubMed, prioritizing more recent studies, published between 2014 and 2024. The epigenetic mechanisms that are associated with skin aging include: DNA methylation (deoxyribonucleic acid); the expression of microRNAs (miRNAs); and histone modifications. DNA methylation is a fundamental process for preserving the tooth and self-renewal of skin progenitor cells. MiRNAs are considered important regulators that participate in cellular senescence and skin aging. The activity of histones is directly related to the activation and silencing of genes. Epigenetics has proven to be a promising field of study. The clarifications on epigenetic biomarkers allow us to elucidate the processes that are involved in skin aging. Knowledge of these processes makes it possible to develop anti-aging interventions that will be effective in reducing biological age and even reversing the visible signs of aging.

KEYWORDS: Epigenetics; Biomarkers; Regulation; Mechanisms; Skin Aging.

O envelhecimento cutâneo é a manifestação mais visível do envelhecimento biológico. Devido ao aumento da longevidade e da complexidade envolvida nos processos do envelhecimento cutâneo, esse tema tem sido alvo de estudos intensivos.

Para entender os mecanismos envolvidos, é importante salientar que essa manifestação envolve dois processos que ocorrem simultaneamente: o envelhecimento intrínseco e extrínseco. O envelhecimento intrínseco, também conhecido como envelhecimento cronológico, é um processo que ocorre de forma natural e é determinado por fatores genéticos. Já o envelhecimento extrínseco, é um processo que ocorre através da ação de fatores ambientais, como exposição crônica ao sol e estilo de vida (GERASYMCHUK *et al.*, 2020).

Os sintomas mais evidentes do envelhecimento cutâneo se manifestam na aparência da pele devido a exposição contínua a estressores externos (GERASYMCHUK *et al.*, 2020). Esses sinais são visualmente perceptíveis e provocam mudanças como afinamento epidérmico, rugas, flacidez e perda da elasticidade. Essas características decorrem de mudanças nos componentes da matriz extracelular,

principalmente, nas fibras de colágeno e elastina (ZARGARAN *et al.*, 2022).

Os processos responsáveis pelo aparecimento dos sinais da idade são determinados, em sua maioria, por alterações epigenéticas. Por outro lado, apenas 20% a 30% dos sinais provenientes da idade são atribuídos ao código genético. Deste modo, identificar as modificações epigenéticas é fundamental para compreender a senescência celular e o envelhecimento cutâneo (STAFA *et al.*, 2024).

A epigenética representa os mecanismos hereditários que podem ser revertidos e que não alteram a sequência do DNA (ácido desoxirribonucleico) (PAL e TYLER, 2016). Os mecanismos epigenéticos que podem ser associados ao envelhecimento cutâneo, são: a metilação do DNA; a expressão de microRNAs (miRNAs) e modificações de histonas (ZHANG *et al.*, 2020). Em síntese, a metilação do DNA e as modificações de histonas são responsáveis por alterar a estrutura e acessibilidade da cromatina, facilitando ou impedindo que complexos modificadores se liguem (LESNIAK, 2021). Enquanto miRNAs, são uma classe de ácidos ribonucleicos (RNAs) não codificantes, considerados como os

novos reguladores epigenéticos da expressão gênica (MANCINI *et al.*, 2014).

As alterações epigenéticas apresentam potencial como biomarcadores do envelhecimento. Inclusive, já foram empregadas como alvo de estudos para direcionar tratamentos rejuvenescedores capazes de diminuir a idade biológica (VLADIMIR *et al.*, 2023). Partindo do pressuposto de que as alterações epigenéticas são reversíveis, é possível desenvolver tecnologias e tratamentos capazes de restaurar e até mesmo reverter alguns fenótipos alterados pelo envelhecimento (STAFA, 2024).

Considerando a importância do assunto, o objetivo geral deste estudo concentrou-se em identificar os fatores epigenéticos que influenciam no envelhecimento cutâneo e auxiliam na busca por estratégias para regular esse processo.

MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia aplicada neste estudo é de caráter descritiva, com procedimento de revisão bibliográfica narrativa. Já a abordagem utilizada foi a qualitativa, através da análise de conteúdo. Os dados para a realização da revisão foram coletados através de artigos científicos. A base de dados

utilizada foi exclusivamente o PubMed. A pesquisa foi realizada utilizando-se as seguintes combinações de palavras-chaves: *Biomarkers, Epigenetics, Skin Age*; *“Epigenetics, Mechanisms, Skin Age”* e *“Epigenetics, Regulation, Skin Age”*. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chaves na língua inglesa e com a adição de três filtros: artigos com até 10 anos de publicação (2014 – 2024), acesso livre (*free full text*) e publicados na língua inglesa.

Como critério de inclusão, de uma forma geral, foram priorizados estudos mais recentes, publicados entre 2014 e 2024, na língua inglesa. Como critério de exclusão, foram excluídos estudos que não estavam de acordo com a proposta da pesquisa.

Para a seleção dos estudos, primeiramente, os artigos foram escolhidos através do título. Os títulos que apresentaram semelhança com a proposta da pesquisa foram selecionados para ser realizada a leitura do resumo. Após essa leitura, foram selecionados os artigos que poderiam contribuir para responder a problemática da pesquisa, que era identificar como os fatores epigenéticos influenciam no envelhecimento cutâneo e podem auxiliar na busca para regular esse processo.

Toda a literatura selecionada sobre o assunto serviu de suporte para encontrar as soluções para a problemática avaliada. Dessa forma, foi possível encontrar novas considerações e discussões a respeito do assunto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção dos artigos para este estudo foi realizada com a utilização de critérios de inclusão e exclusão. Para o artigo ser incluso neste estudo, o mesmo deveria conter informações sobre os biomarcadores, mecanismos e regulação epigenética, correlacionadas com o envelhecimento cutâneo. Como critério de exclusão, foram descartados da seleção estudos que tratavam da epigenética e o envelhecimento cutâneo, com foco em patologias, e também aqueles que tratavam da epigenética e do envelhecimento de forma geral.

Primeiramente, foi determinada a busca por biomarcadores epigenéticos do envelhecimento cutâneo (*Epigenetic, Skin Age, Biomarkers,*), o qual totalizou 50 artigos relacionados ao assunto. Após a triagem, apenas 3 artigos foram selecionados com a utilização dos critérios de exclusão. O

mesmo processo foi realizado com as outras combinações de palavras-chaves. Na busca por mecanismos epigenéticos do envelhecimento cutâneo (*Epigenetic, Skin Age, Mechanisms*), foram encontrados 81 artigos, dos quais após a triagem, foram selecionados 14. Já na busca pela regulação epigenética do envelhecimento cutâneo (*Epigenetic, Skin Age, Regulation*), foram encontrados 90 artigos, restando 13 após a conferência.

A figura 1 representa a ordem lógica de como os artigos foram selecionados para este estudo, onde é possível observar que, ao final do processo de separação dos materiais, 30 artigos foram selecionados para a discussão.

A partir da leitura dos materiais selecionados, o presente estudo explorou como a epigenética influencia no envelhecimento cutâneo, buscando identificar quais os principais marcadores que atuam nesse processo. Além disso, procurou compreender como esses marcadores podem ser utilizados em estratégias para regular esse processo.

A relação da epigenética com o envelhecimento cutâneo tem sido alvo de estudos intensivos. Até o momento, é possível compreender que existe uma rede complexa

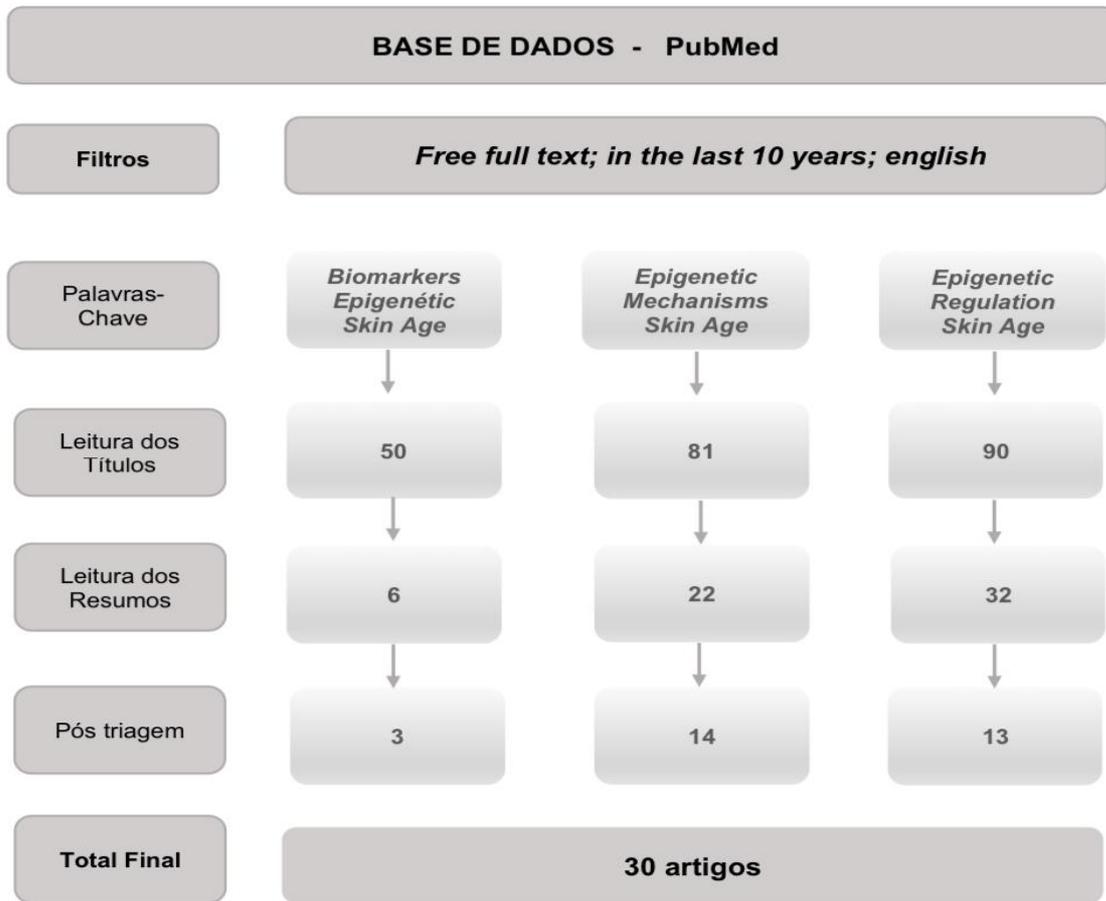
de fatores epigenéticos atuando em conjunto com reguladores transcricionais, com o objetivo de manter a homeostase epidérmica e minimizar os danos causados por estressores ambientais (LESNIAK, 2021). Não somente, os mecanismos epigenéticos também marcam a senescência celular e os processos naturais e patológicos do envelhecimento (ORIOLO e DELLAMBRA, 2018).

Os fatores epigenéticos, que estão envolvidos no processo do envelhecimento cutâneo, incluem a metilação do DNA, as modificações de histonas e a atividade dos miRNA's. Em suma, esses mecanismos modulam vários estágios da expressão gênica, alterando a acessibilidade da cromatina e a estabilidade do RNA mensageiro (mRNA) (LESNIAK, 2021).

1- METILAÇÃO DO DNA E AS ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS

A metilação do DNA é um processo fundamental para a preservação da identidade e autorenovação das células progenitoras da pele. Em indivíduos jovens, o padrão da metilação encontra-se semelhante, enquanto que na pele envelhecida esses estímulos apresentam divergências. As

Figura 1 – Ordem lógica da seleção dos artigos.



Fonte: Autor, 2024.

mudanças relacionadas a metilação do DNA durante o envelhecimento cutâneo envolvem dois eventos principais: a hipermetilação (aumento na metilação) e hipometilação (diminuição da metilação). Essas transformações ocorrem devido aos danos epigenéticos acumulados ao longo da vida (ORIOLO e DELLAMBRA, 2018).

As mudanças nos perfis de metilação do DNA podem explicar, por exemplo, como gêmeos geneticamente idênticos apresentam diferenças marcantes nos fenótipos de envelhecimento da pele. Essas mudanças podem ser esclarecidas através observação de perfis distintos na metilação do DNA (XIE *et al.*, 2017). Acredita-se que essa variação ocorra devido a interferência de estímulos externos, como exposição ambiental, dieta e estilo de vida. Esses estímulos geram alterações nas informações epigenéticas e consequentemente criam contrastes marcantes na aparência física (PAL e TYLER, 2016).

Um estudo avaliou regiões de blocos do genoma de indivíduos jovens (idade inferior a 35 anos) e indivíduos mais velhos (idade superior a 60 anos). Utilizando amostras de derme e epiderme, protegidas e expostas ao

sol. O resultado revelou que a maior diferença na metilação do DNA foi observada nos participantes com mais de 60 anos, nas amostras de pele expostas ao sol. Concluindo que, idade avançada associada ao fotoenvelhecimento provocam a hipometilação do DNA de forma generalizada e que essas mudanças são indicativas de alterações na estrutura epigenômica (VANDIVER *et al.*, 2015).

Vladimir e colaboradores (2023), também avaliaram a metilação do DNA. Nesta pesquisa o alvo de estudo utilizado foram os CpGs (5'- C-fosfato-G-3'), quantificados em amostras de sangue total. Ao realizar a análise, os autores identificaram centenas de CpGs que podem ser associados ao envelhecimento facial percebido. Além disso, foi possível identificar que existem marcadores que possuem função de proteção contra o envelhecimento e também marcadores com funções prejudiciais que podem acelerar o envelhecimento cutâneo. Na tabela 1, é possível observar os CpGs que atuam na matriz celular, com funções protetoras e prejudiciais no envelhecimento da pele.

Na tabela 1, verifica-se a presença de um CpG no gene ELN, que codifica a proteína elastina e possui uma função protetora no envelhecimento facial. Foram

Tabela 1 – Marcadores de Metilação – CpGs, com Ação Protetora e Prejudicial no Envelhecimento Cutâneo.

CpG	Local	Ação	Função
Cg 05010648;	ELN	Protetora	Codifica a proteína elastina.
Cg 08623535; Cg 23913350; Cg 01824804; Cg 07233159; Cg 20703137; Cg 12580445; Cg 21215899; Cg 21482489; Cg 01191064	LOX	Protetora	Maior expressão do gene LOX pode diminuir a idade facial.
Cg 08464402;	COL8A1	Protetora	Aumenta os níveis da proteína colágeno.
Cg 21627412;	COL2A1	Protetora	Aumenta os níveis da proteína colágeno.
Cg 13280184;	MMP-3	Prejudicial	Degrada proteínas de colágeno, gerando fotoenvelhecimento, rugas e perda de elasticidade.

Fonte: Adaptado de VLADIMIR *et al.*, 2023

ELN – Gene Elastina; LOX – Enzima Lisil Oxidase; COL2A1 – Colágeno Tipo II Alfa 1; COL8A1 – Colágeno Tipo VIII Alfa 1; MMP3 – Metaloproteinase-3 de Matriz.

identificados também, 9 CpGs protetores no gene LOX. Evidências demonstram que a maior expressão do gene LOX pode diminuir os sinais visíveis do envelhecimento. Observa-se também que níveis mais altos das proteínas de colágeno (COL8A1; COL2A1) atuam de forma protetora, já as diminuições dessas proteínas são causadoras do envelhecimento facial percebido. Por fim, identificou-se um CpG com ação prejudicial que está relacionado com a enzima MMP3. Sua ação degrada as proteínas de colágeno contribuindo para o fotoenvelhecimento, formação de rugas e flacidez da pele (VLADIMIR *et al.*, 2023).

A remodelação desses padrões de metilação do DNA, que ocorrem através da ação de estímulos intrínsecos (biológicos) e extrínsecos (ambientais), está fortemente associada ao envelhecimento da pele. As manutenções dos padrões de metilação são importantes para manter autorrenovação das células da pele (VLADIMIR *et al.*, 2023). Identificar quais são os marcadores que estão envolvidos nesse processo se torna essencial para prevenir o envelhecimento cutâneo precoce, e também para desenvolver tratamentos rejuvenescedores que sejam

realmente eficazes. Podendo, assim, apresentar a possibilidade de reverter esses locais de metilação.

2- MICRO - RNA'S E AS ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS

Os miRNAs são um grupo de pequenos RNAs não codificantes, que regulam negativamente a expressão gênica no nível pós-transcricional. Os miRNAs são considerados importantes reguladores que participam da senescência celular e do envelhecimento cutâneo. Na pele humana, os miRNA's participam do desenvolvimento epidérmico, proliferação e diferenciação de células, na resposta inflamatória e na cicatrização de feridas (SRIVASTAVA *et al.*, 2018).

Devido a este fato, a expressão de miRNA's tem sido considerada um dos marcadores do envelhecimento, sendo apontado, também, como um preditor da idade cronológica, longevidade e do envelhecimento prematuro (GERASYMCHUK *et al.*, 2020). Além disso, são identificados como os novos reguladores epigenéticos da expressão gênica (MANCINI *et al.*, 2014).

Até o presente momento, evidências demonstram que existe um conjunto bem diversificado de miRNAs que atuam para

manter a homeostase e saúde da pele (STAFSA, 2024). Nos últimos 10 anos, estudos foram publicados buscando compreender quais miRNAs estão envolvidos no processo de envelhecimento e, ao mesmo tempo, como a modificação na expressão dos miRNAs pode afetar o envelhecimento cutâneo. A tabela 2 reúne alguns resultados sobre os miRNAs que participam da regulação epidérmica e tem sua função alterada devido ao envelhecimento da pele.

Através da análise desses marcadores, percebe-se que os microRNAs sofrem alterações que geram uma supregulação, ou seja, aumento na expressão do miRNA na célula. Ou sofrem uma subregulação, que é a diminuição da expressão do miRNA. Além disso, é possível observar que a supregulação atinge os miRNAs de forma mais frequente durante o processo de envelhecimento. Curiosamente, todos os marcadores que sofrem um aumento na expressão provocam danos que atingem fibroblastos e queratinócitos dérmicos.

A maioria dos miRNA's possuem ação em fibroblastos e queratinócitos na derme. Na pele envelhecida, os fibroblastos dérmicos perdem a capacidade de remodelar a matriz extracelular. Ao que tudo indica, o aumento

ou diminuição de alguns miRNAs influenciam a atuação dos fibroblastos (MANCINI *et al.*, 2014). Em queratinócitos, os miRNAs desempenham um papel importante no envelhecimento da pele. Atuando na inibição da proliferação, diferenciação e morte, e inclusive, na geração de um fenótipo senescente de forma prematura (PANATTA *et al.*, 2018).

Dentre os miRNAs encontrados durante a pesquisa, alguns ganharam maior destaque. O miRNA – 203 é um deles. Este marcador se destaca por ser conhecido como um miRNA específico da pele (SONG *et al.*, 2014). Um estudo revelou que a sua expressão é 100 vezes maior na pele do que em outros tecidos. Sua atuação promove a diferenciação epidérmica, controla a proliferação celular e induz a parada do ciclo celular. Na pele envelhecida, a expressão do miRNA - 203 é diminuída, inibindo a diferenciação celular epidérmica (SONG *et al.*, 2014). Devido a sua importância para o envelhecimento cutâneo, pesquisas foram realizadas buscando encontrar estratégias rejuvenescedoras capazes de regular a expressão do miRNA – 203. Descobriu-se que, o tratamento com ácido oleico tem potencial para aumentar a expressão do miRNA - 203, bem como, reduzir a expressão de p63 (KIM *et al.*, 2018).

Tabela 2 – miRNAs Envolvidos no Processo de Envelhecimento Cutâneo.

miRNA	Regulação no Envelhecimento Cutâneo	Ação	Autores
miRNA - 127-3p	↑	Induz defeitos ligados a senescência de fibroblastos dérmicos.	AULER <i>et al.</i> , 2021.
miRNA - 205	↑	Envolvido no controle da sobrevivência e migração de queratinócitos, importantes para homeostase epidérmica.	BOTCHKAREVA, 2017.
miRNA - 34 miRNA - 29	↑	Envolvidos no processo de adesão celular, síntese de colágeno e na regulação negativa ou positiva da transcrição	LI <i>et al.</i> , 2016.
miRNA - 152 miRNA - 181	↑	Induzem a senescência de fibroblastos dérmicos.	MANCINI <i>et al.</i> , 2014.
miRNA-34a	↑	Induz um fenótipo senescente em queratinócitos.	PANATTA <i>et al.</i> , 2018.
miRNA-217	↑	Induz um fenótipo senescente em fibroblastos.	WANG <i>et al.</i> , 2017.
miRNA-203	↓	Induz e promove a diferenciação celular.	SONG <i>et al.</i> , 2014.
miRNA-146a	↓	Redução da proliferação celular e produção de colágeno.	STAFSA <i>et al.</i> , 2024.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2024.

↑ Supreregulação (aumento da expressão).

↓ Subregulação (diminuição da expressão).

Quando se fala em miRNAs na regulação epidérmica, é importante salientar a sua relação com o gene p63, membro da família p53. O p63 é um fator de transcrição essencial para o desenvolvimento e homeostase epidérmica, atuando para regular o equilíbrio entre diferenciação e senescência das células em queratinócitos. Alguns miRNAs controlam expressão de p63, como é o caso do miRNA - 203 (CANDI *et al.*, 2014). Os miRNAs desempenham seu papel no envelhecimento, principalmente, devido ao seu envolvimento no silenciamento de genes associados a proliferação celular (GERASYMCHUK, 2020).

O miRNA - 146a também teve sua função explorada no envelhecimento cutâneo. Amostras obtidas de doadores de diferentes idades foram utilizadas para avaliar sua expressão em fibroblastos dérmicos. O resultado do estudo revelou que a expressão do miRNA146a diminui com o aumento da idade, e que essa mudança induz uma redução na proliferação celular, produção de colágeno, assim como um aumento de danos ao DNA (STAFSA *et al.*, 2024). Notavelmente, a inibição desse miRNA provoca danos em vários processos celulares.

Na tentativa de reverter os efeitos

negativos, os autores buscaram aumentar a expressão do miRNA146a nas células através da utilização de um extrato contendo *Adansônia digitata*. Para isto, os fibroblastos dérmicos humanos normais, originados de doadores de diferentes idades (19, 27, 40 e 62 anos), foram tratados com o extrato derivado da árvore Baobá (*Adansônia digitata*). Este extrato, contém uma variedade de propriedades biológicas consideradas benéficas, que incluem: ação antiviral, antioxidante e anti-inflamatória. Estas propriedades são capazes de neutralizar o processo de envelhecimento e auxiliar na renovação da pele. O resultado após o tratamento gerou um aumento significativo na expressão de colágeno. Essa descoberta pode ser utilizada para reestabelecer os níveis ideais do miRNA - 146a, auxiliando a pele madura na recuperação das principais funções para reparar e reconstruir a pele (STAFSA *et al.*, 2024).

Além dos benefícios citados anteriormente, outros autores relataram que as atividades antienvhecimento do miRNA - 146a também demonstraram atuar na inibição da proliferação celular induzida por raios ultravioleta A (UVA), suprimindo genes do envelhecimento, como o p53 (GERASYMCHUK *et al.*, 2020).

A desregulação que ocorre na expressão dos miRNAs pode surgir a partir da atuação de vários fatores. Através de mudanças geradas em razão do envelhecimento cronológico (intrínseco), determinado principalmente por fatores genéticos e também pela ação de fatores extrínsecos, como a exposição a raios ultravioleta (UV), capazes de gerar o fotoenvelhecimento.

Um experimento comparou a expressão dos miRNAs na pele envelhecida cronologicamente e na pele fotoenvelhecida. Os resultados demonstraram que as modificações que ocorrem no envelhecimento intrínseco parecem não apresentar efeitos tão significativos (SRIVASTAVA *et al.*, 2018). Entretanto, a expressão dos miRNAs na epiderme é altamente responsiva à exposição a raios UV, tanto na forma aguda como na exposição crônica (LESNIAK, 2021).

Consoante a isso, um outro estudo analisou a expressão dos miRNAs em queratinócitos, de peles expostas de forma aguda e crônica aos raios UV. O resultado demonstrou que a pele exposta de forma aguda causou alterações em 44 miRNAs. Enquanto a exposição crônica aos raios UV gerou alterações na expressão de 55 miRNAs (LESNIAK, 2021).

Ainda se fazem necessários estudos que explorem a atuação dos miRNAs no envelhecimento cutâneo. Diversos marcadores têm sido identificados, porém, nem todos tem sua função em relação a derme completamente esclarecidas. Tendo vista que a sua atuação na pele gera efeitos adversos, essas informações podem ser utilizadas para buscar estratégias rejuvenescedoras que possam restaurar e até mesmo reverter os efeitos gerados pela alteração da expressão dos miRNAs.

3- MODIFICAÇÕES DE HISTONAS EM ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS

Outro marcador epigenético relevante no processo de envelhecimento cutâneo são as modificações de histonas. As histonas são proteínas que se ligam ao DNA e sua principal função é organizar a cromatina. Essas proteínas alteram a estrutura e acessibilidade do DNA para facilitar ou impedir que complexos modificadores se liguem a cromatina (LESNIAK, 2021). Além disso, a atividade das histonas está diretamente relacionada com a ativação e silenciamento de genes. Esses mecanismos epigenéticos estão diretamente envolvidos com o envelhecimento da pele (LEE *et al.*, 2021).

As modificações de histonas mais estudadas, relacionadas a epigenética, são a acetilação e desacetilação (BAJBOUJ, *et al.*, 2021). Essas modificações ocorrem através da atividade interdependente das histonas acetiltransferases (HATs) e das histonas desacetilases (HDACs). As HATs e as HDACs formam complexos que são capazes de executar a acetilação e desacetilação de histonas de forma coordenada, na mesma região da cromatina (JING *et al.*, 2015).

As HDACs são classificadas em quatro classes: Classe I (HDACs 1 - 3 e 8), Classe II (4 - 7, 9 e 10), Classe III ou Sirtuínas (Sirt 1-7) e Classe IV (HDAC 11) (ORILI e DELLAMBRA, 2018). Um estudo avaliou a expressão geral das HDACs em fibroblastos dérmicos, durante a senescência replicativa. Os resultados revelaram que a quantidade de HDACs (1-7) diminuem drasticamente durante o envelhecimento cutâneo, levando a um aumento na acetilação de histonas. Mais especificamente, o estudo comprovou que a diminuição de HDAC2 e HDAC7 induzem o aparecimento de biomarcadores de senescência que causam uma parada no ciclo celular. Por outro lado, o mesmo estudo comprovou que, quando HDAC7 tem a sua expressão normalizada em células pré-

senescentes, percebe-se que ocorre um aumento na extensão da vida útil proliferativa. Resultado que pode ser útil quando se pensa em estratégias terapêuticas antienvelhecimento (WARNON *et al.*, 2021).

Lee e colaboradores (2021), também avaliaram a atividade de HDACs. Neste estudo, todos os níveis de histonas desacetilases e sirtuínas foram avaliados em amostras de pele humana (*in vivo*), fotoenvelhecidas e envelhecidas intrinsecamente. Os resultados revelaram que as HDAC (1 -11) e as sirtuínas (1-7) têm suas atividades significativamente reduzidas no fotoenvelhecimento e também na pele envelhecida intrinsecamente, e que essa diminuição é responsável pelo aumento da acetilação de histonas. Além disso, os autores sugeriram que através da regulação epigenética de HDACs é possível obter uma melhora nas respostas inflamatórias geradas pelo fotoenvelhecimento. Essa regulação decorre através do aumento da expressão de HDACs que, como consequência, gera uma redução na acetilação de histonas.

As histonas desacetilases da classe I, desempenham um papel importante na homeostase, na manutenção e autorenovação da pele. Já as sirtuínas são importantes em várias funções e participam de processos celulares da pele, como o estresse

oxidativo, sobrevivência celular, resposta a danos UV, reparo do DNA, regeneração tecidual e inflamação. E que, dentre as HDACs, as SIRTos se destacam e são alvos de estudos devido a seu papel de destaque na regulação epigenética, especialmente as SIRTos 1 e 6 (ORIOLO e DELLAMBRA, 2018).

A SIRT 1 é o membro mais estudado da família das sirtuínas, devido a sua importante função na regulação epigenética de histonas. Sua principal função inclui regular a proliferação e diferenciação dos principais tipos celulares da pele (BAZYLUK *et al.*, 2021). Evidências demonstram que os níveis da sirtuína 1 são consideravelmente reduzidos durante o envelhecimento cutâneo. E que o silenciamento da SIRT 1 induz a senescência de queratinócitos e fibroblastos dérmicos (ORIOLO e DELLAMBRA, 2018). Em contrapartida, a ativação da SIRT 1 demonstra prevenir a senescência, inibir a inflamação e promover a cicatrização de feridas em fibroblastos dérmicos. Além disso, é considerada promissora para atrasar o desenvolvimento do envelhecimento cutâneo (GUTIÉRREZ *et al.*, 2021).

As sirtuínas são relevantes para o envelhecimento cutâneo e o aumento na sua expressão pode ser utilizada como um meio

para prevenir a senescência celular (GUTIÉRREZ *et al.*, 2021). Devido a este fato, a SIRT 1 vem recebendo um destaque especial quando o assunto é a busca por intervenções antienvelhecimento e a regulação epigenética. A tabela 3 reúne algumas intervenções farmacológicas e não farmacológicas que foram testadas e comprovaram ser eficazes para aumentar a expressão da SIRT 1.

Essas intervenções, sejam elas medicamentosas ou não, possuem atividades que são capazes de modular a regulação epigenética. Quando a expressão da sirtuína 1 é aumentada, isso gera uma regulação indireta das alterações epigenéticas relacionadas a idade. Formas não farmacológicas de aumentar a expressão da SIRT 1, como por exemplo com a utilização de dieta e jejum, vem sendo testadas. Os resultados provaram serem capazes de prevenir o envelhecimento da pele e gerar a homeostase epidérmica (POZZO *et al.*, 2024).

A SIRT 6 também está envolvida nos processos do envelhecimento cutâneo. Essa considerada uma importante via de reparo do DNA em fibroblastos dérmicos. A sirtuína 6 é capaz de manter a integridade genômica através da sua capacidade de modular a acessibilidade das proteínas de reparo do DNA (GOYARTS; DONG; PELLE;

PERNODET, 2017).

A diminuição da expressão da SIRT 6 resulta na regulação de genes associados ao envelhecimento. Por outro lado, a superexpressão diminui a expressão de genes relacionados ao envelhecimento, protege os fibroblastos da pele e reduz a degradação do colágeno 1. Portanto, também pode ser considerado um importante alvo terapêutico para o envelhecimento da pele (WANG *et al.*, 2023).

Apesar das Sirtuínas se tornarem alvos de interesse e demonstrarem bons resultados na regulação epigenética, é importante salientar que ainda se fazem necessários mais estudos para a sua utilização de forma comercial. Tendo em vista que, muitos estudos foram testados somente em animais, sendo necessários mais estudos que comprovem os benefícios em humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A epigenética demonstrou ser indispensável para compreender os processos envolvidos no envelhecimento cutâneo. Os principais mecanismos epigenéticos que influenciam nesse processo são a metilação do DNA, a atuação dos

miRNAs e as alterações de histonas. As alterações que ocorrem nesses mecanismos são capazes de acelerar o envelhecimento da pele, principalmente pela interferência de fatores externos.

A metilação do DNA interfere no envelhecimento através da hipometilação e hipermetilação. Destaca-se a atuação dos CpGs, protetores e prejudiciais, como os principais biomarcadores epigenéticos de metilação. Quando os CpGs protetores são hiperexpressos, os níveis de colágeno aumentam sendo capaz de diminuir a idade facial. Contrariamente, quando os níveis de CpGs prejudiciais aumentam, o aparecimento de rugas e a perda de elasticidade surgem como uma consequência.

Os miRNAs se destacaram como reguladores epigenéticos do envelhecimento durante a pesquisa. Salienta-se dois: o miRNA 203 e o miRNA 146. O miRNA 203 é considerado um biomarcador específico da pele, com funções direcionadas a diferenciação epidérmica. Já o miRNA 146 é pertinente devido a sua atuação em fibroblastos dérmicos. Compostos ativos foram testados na tentativa de aumentar a expressão desses marcadores. Ambos demonstram apresentar resultados benéficos no rejuvenescimento facial.

Diante das modificações de histonas,

Tabela 3 – Intervenções Farmacológicas e Não Farmacológicas para aumentar a expressão da Sirtuína 1.

ATIVO	AÇÃO	AUTORES
ácido <i>shikimimic</i>	Considerado um inibidor da senescência por promover o aumento na atividade da sirtuína 1. Devido a este fato, é capaz de tratar os sinais do envelhecimento gerados pela incidência de raios UV.	GUTIÉRREZ <i>et al.</i> , 2021.
Oroxilina A	Liga-se a SIRT 1 promovendo desacetilação, contribuindo para redução do estresse oxidativo.	LIU <i>et al.</i> , 2024.
Restrição Calórica	A inibição da glicose aumenta atividade da SIRT 1 em queratinócitos e fibroblastos.	BAZYLUK <i>et al.</i> , 2021.
Resveratrol	Regula a diferenciação de queratinócitos, promove cicatrização de feridas, participa da defesa antioxidante e contra raios UV.	WEN <i>et al.</i> , 2020.
Alho (<i>Allium sativum</i>)	Reduz o estresse oxidativo, inflamação e biomarcadores de envelhecimento.	KIM, 2016.

Fonte: Autor, 2024.

as sirtuínas se sobressaem por participarem de funções celulares importantes da pele. A partir disso, estudos vem sendo realizados utilizando-as como alvo para intervenções rejuvenescedoras. Ficou evidente que o aumento da expressão das SIRTs é capaz de modular a expressão genica e preservar a pele diante dos sinais provenientes da idade.

A epigenética demonstrou ser um campo de estudo promissor. Os esclarecimentos sobre os biomarcadores epigenéticos permitem elucidar os processos que estão envolvidos no envelhecimento cutâneo. Os conhecimentos desses processos possibilitam o desenvolvimento de intervenções antienvhecimento, que sejam eficazes para reduzir a idade biológica e até mesmo reverter os sinais visíveis da idade. Tendo em vista que a relação da epigenética com o envelhecimento cutâneo é relativamente recente, a realização de mais estudos capazes de esclarecer e desenvolver novas abordagens se torna importante.

REFERÊNCIAS

- AULER, M. et al. miR-127-3p Is an Epigenetic Activator of Myofibroblast Senescence Situated within the MicroRNA-Enriched Dlk1-Dio3-Imprinted Domain on Mouse Chromosome 12. **The journal of investigative dermatology/Journal of investigative dermatology**, v. 141, n. 4, p. 1076-1086.e3, 1 abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279585/>. Acesso em: 29 mai. 2024.
- BAJBOUJ, K. et al. Histone Modification in NSCLC: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 11701, 28 out. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34769131/>. Acesso em: 01 jun. 2024.
- BAZYLUK, A. et al. Sirtuin 1 and Skin: Implications in Intrinsic and Extrinsic Aging-A Systematic Review. **Cells**, v.10, n. 4, abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067363/>. Acesso em: 3 jun. 2024.
- BOTCHKAREVA, N. V. The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: Noncoding RNAs: New Molecular Players in Dermatology and Cutaneous Biology. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 137, n. 5, p. e105–e111, maio 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28411840/>. Acesso em: 14 jun. 2024.
- BORMANN, F. et al. Reduced DNA methylation patterning and transcriptional connectivity define human skin aging. **Aging Cell**, v. 15, n. 3, p. 563–571, 23 mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4854925/>. Acesso em: 17 mai. 2024.
- CANDI, E. et al. MicroRNAs and p63 in epithelial stemness. **Cell Death & Differentiation**, v. 22, n. 1, p. 12–21, 29 ago. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262770/>. Acesso em: 01 jun. 2024.
- GERASYMCHUK, M. et al. The Role of microRNAs in Organismal and Skin Aging. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 15, p. 5281, 25 jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7432402/#B76-ijms-21-05281>. Acesso em: 27 mai. 2024.
- GOYARTS, E. C. et al. Effect of SIRT6 knockdown on NF-κB induction and on residual DNA damage in cultured human skin fibroblasts. **Journal of Cosmetic Science**, v. 68, n. 1, p. 25–33, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29465379/>. Acesso em: 14, junho. 2024.
- GUTIÉRREZ, M.A. et al. Shikimic acid protects skin cells from UV-induced senescence through activation of the NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1. **Aging**, v. 13, n. 9, p. 12308–12333, 26 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/33901008/>. Acesso em: 10 jun. 2024.
- IDO, Y. et al. Resveratrol Prevents Oxidative Stress-Induced Senescence and Proliferative Dysfunction by Activating the AMPK-FOXO3 Cascade in Cultured Primary Human Keratinocytes. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0115341, 3 fev. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/256160/>.

Acesso em: 12 jun. 2024.

JING, D. et al. The role of microRNAs in bone remodeling. **International Journal of Oral Science**, v. 7, n. 3, p. 131–143, 24 jul. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582559/>. Acesso em: 13 mai. 2024.

KIM, Y. J.; LEE, S.-B.; LEE, H. B. Oleic acid enhances keratinocytes differentiation via the upregulation of miR-203 in human epidermal keratinocytes. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 1, p. 383–389, 11 abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29638027/>. Acesso em: 23 mai. 2024.

KIM, H. Protective Effect of Garlic on Cellular Senescence in UVB-Exposed HaCaT Human Keratinocytes. **Nutrients**, v. 8, n. 8, p. 464, 29 jul. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997377/>. Acesso em: 20 mai. 2024.

LEE, Y. et al. Increased Histone Acetylation and Decreased Expression of Specific Histone Deacetylases in Ultraviolet-Irradiated and Intrinsically Aged Human Skin In Vivo. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 2032, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7923030/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

LEŚNIAK, W. Epigenetic Regulation of Epidermal Differentiation. **Epigenomes**, v. 5, n. 1, p. 1, 1 jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8594726/>. Acesso em: 25 mai. 2024.

LI, T. et al. The comparison of microRNA profile of the dermis between the young and elderly. **Journal of Dermatological Science**,

v. 82, n. 2, p. 75–83, 1 maio 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899446/>. Acesso em: 02 jun. 2024.

LIU, T. et al. Oroxylin A ameliorates ultraviolet radiation-induced premature skin aging by regulating oxidative stress via the Sirt1 pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 171, p. 116110, 1 fev. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38198955/>. Acesso em: 02 jun. 2024.

MANCINI, M. et al. MicroRNAs in human skin ageing. **Ageing Research Reviews**, v. 17, p. 9–15, set. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24784027/>. Acesso em: 25 mai. 2024.

MUTHER, C. et al. An expression screen for aged-dependent microRNAs identifies miR-30a as a key regulator of aging features in human epidermis. **Ageing**, v. 9, n. 11, p. 2376–2396, 19 nov. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723692/>. Acesso em: 20 mai. 2024.

ORIOLO, D.; DELLAMBRA, E. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. **Cells**, v. 7, n. 12, p. 268, 1 dez. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315602/>. Acesso em: 22 mai. 2024

PAL, S.; TYLER, J. K. Epigenetics and aging. **Science Advances**, v. 2, n. 7, p. e1600584, jul. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966880/>. Acesso em: 15 mai. 2024.

PANATTA, E. et al. Kruppel-like factor 4 regulates keratinocyte senescence. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 499, n. 2, p.

389–395, 1 maio 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580988/>. Acesso em: 17 mai. 2024.

POZZO, L. et al. Role of epigenetics in the regulation of skin aging and geroprotective intervention: A new sight. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 174, p. 116592–116592, 1 maio 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38615608/>. Acesso em: 01 jun. 2024.

QIN, Z. et al. Age-Related Downregulation of CCN2 Is Regulated by Cell Size in a YAP/TAZ-Dependent Manner in Human Dermal Fibroblasts: Impact on Dermal Aging. **JID Innovations**, v. 2, n. 3, p. 100111, maio 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C9035808/>. Acesso em: 28 mai. 2024.

SONG, Z. et al. Differential microRNA expression profile comparison between epidermal stem cells and differentiated keratinocytes. **Molecular Medicine Reports**, v. 11, n. 3, p. 2285–2291, 6 nov. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25373715/>. Acesso em: 18 mai. 2024.

STAFKA, K. et al. miR-146a is a critical target associated with multiple biological pathways of skin aging. **Frontiers in physiology**, v. 15, 29 fev. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38487265/>. Acesso em: 27, maio.2024.

SRIVASTAVA, A. et al. Identification of chronological and photoageing-associated microRNAs in human skin. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 28 ago. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C6113407/>. Acesso em: 30 mai. 2024.

VANDIVER, A. R. et al. Age and sun exposure-related widespread genomic blocks of hypomethylation in nonmalignant skin. **Genome Biology**, v. 16, n. 1, 16 abr. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C4423110/>. Acesso em: 22, maio.2024.

VLADIMIR, K. et al. Epigenetics insights from perceived facial aging. **Clinical epigenetics**, v. 15, n. 1, 3 nov. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C10623707/>. Acesso em: 17 mai. 2024.

WARNON, C. et al. HDAC2 and 7 down-regulation induces senescence in dermal fibroblasts. **Aging**, v. 13, n. 14, p. 17978–18005, 12 jul. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C8351730/>. Acesso em: 09 mai. 2024.

WANG, B. et al. MicroRNA-217 modulates human skin fibroblast senescence by directly targeting DNA methyltransferase 1. **Oncotarget**, v. 8, n. 20, p. 33475–33486, 16 maio 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/28380423/>. Acesso em: 02 jun. 2024.

WANG, T. et al. Overexpression of SIRT6 regulates NRF2/HO-1 and NF-κB signaling pathways to alleviate UVA-induced photoaging in skin fibroblasts. **Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology**, v. 249, p. 112801, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37897855/>. Acesso em: 16 jun. 2024.

WEN, S. et al. Role of Resveratrol in Regulating Cutaneous Functions. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–20, 15 abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180429/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

XIE, H. et al. miR-377 induces senescence 22 human skin fibroblasts by targeting DNA methyltransferase 1. **Cell Death & Disease**, v. 8, n. 3, p. e2663–e2663, 9 mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386568/#bib29>. Acesso em: 11 mai. 2024.

YEH, S.-J.; LIN, J.; CHEN, B. Multiple-Molecule Drug Design Based on Systems Biology Approaches and Deep Neural Network to Mitigate Human Skin Aging. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3178–3178, 26 maio 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34073305/>. Acesso em: 17 mai. 2024.

ZARGARAN, D. et al. Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. **International Journal of**

Cosmetic Science, v. 44, n. 4, p. 414–420, 8 jul. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9543134/>. Acesso em: 14 jun. 2024.

ZHANG, W. et al. The ageing epigenome and its rejuvenation. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 3, p. 137–150, 1 mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020082/>. Acesso em: 7 jun. 2024.

Condições para Submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor". O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word. Onde disponível, os URLs para as referências foram fornecidos.

O texto deve estar em Word em tamanho de folha A4, margens superior e inferior de 2,5cm e esquerda e direita de 3,0cm com 1,5cm de espaço entre linhas, fonte Arial ou Times New Roman tamanho 12, texto justificado em duas colunas e todas as páginas numeradas, modelo de template está disponível no link: <http://3.228.7.140/index.php/12222/libraryFiles/downloadPublic/3>

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em

[Diretrizes para Autores](#)

[Normas para submissão](#)

[O processo de submissão do artigo assim como o fluxo de avaliação submetido será através do portal de Publicações Científicas da Academia Brasileira de Biomedicina que utiliza a ferramenta OJS - Open Journal System, através das instruções abaixo:](#)

[O cadastro prévio do usuário/autor na plataforma é compulsório, conforme instruções disponíveis no portal; a submissão será exclusivamente via OJS, não sendo aceita via e-mail ou qualquer outro meio disponível. O suporte relacionado ao cadastro prévio do usuário/autor está disponível através do e-mail: \[rbbacademia@gmail.com\]\(mailto:rbbacademia@gmail.com\)](#)

Este periódico visa receber apenas artigos inéditos que não estejam em avaliação por outro periódico, independente de seu segmento ou área de concentração. Importante frisar que ao efetuar a submissão do artigo os autores estão de acordo com as regras e políticas definidas pelo periódico que são as seguintes:

Os artigos submetidos passarão por uma análise prévia do Comitê Editorial a fim de garantir que os trabalhos submetidos estejam em consonância com as normas de submissão deste periódico, caso o artigo não esteja adequado será remetido para o autor com os devidos apontamentos, o prazo para esta devolução será de 30 dias após envio do trabalho via plataforma OJS.

Após aval do Comitê Editorial o artigo será encaminhado ao Comitê de Revisores e passará por avaliação seguindo o modelo de revisão duplo-cego onde os revisores não terão acesso ao(s) nome(s) do(s) autor(es). O Comitê de Revisores poderá solicitar ajustes e adequações exequíveis ao autor para adequar o artigo ao perfil e normas do periódico.

Artigos que envolvam seres humanos ou animais devem ter a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e cumprir os princípios éticos da Declaração de Helsinki, sendo esta aprovação de responsabilidade dos autores. Informar na seção “Materiais e Métodos” o nome do CEP e o número do protocolo.

Modelo de Declaração de Responsabilidade

Eu, (nome por extenso dos autores), autores do artigo (título completo do artigo)

Certifico que todas as pessoas que tenham participado diretamente para a confecção deste artigo e que não atenderam os critérios de autoria estão citadas com suas contribuições específicas em agradecimentos.

Certifico que todas as pessoas citadas nos agradecimentos forneceram a respectiva permissão por escrito.

____/____/____

Data, Local, nome completo, assinatura e ORCID

Todos os artigos publicados passam a ser de propriedade da Revista Brasileira de Biomedicina e não podem ser publicados novamente sem permissão por escrito dos editores.

Estrutura e formatação do texto

A Revista Brasileira de Biomedicina publica artigos em português e inglês, Os artigos enviados em português, que forem aprovados para publicação, deverão ser enviados novamente pelos autores em inglês. Autores estrangeiros poderão enviar artigos unicamente em inglês. Autores podem enviar artigos com no máximo 30 laudas, sendo obrigatórios os seguintes itens:

O texto deve estar em Word em tamanho de folha A4, margens superior e inferior de 2,5cm e esquerda e direita de 3,0cm com 1,5cm de espaço entre linhas, fonte Arial ou Times New Roman tamanho 12, texto justificado em duas colunas e todas as páginas numeradas, modelo de template está disponível no link:

<https://revistadabiomedicina.com.br/index.php/12222/libraryFiles/downloadPublic/9>

Palavras estrangeiras que não foram incorporadas na língua portuguesa devem ser grafadas em itálico.

Caso necessário poderá ser utilizada como recurso a nota de rodapé. Estrutura do artigo

Títulos das seções devem estar em fonte *Arial* ou *Times New Roman* tamanho 14 à esquerda e negrito as seções abaixo são obrigatórias:

Título

Título na língua original, português e inglês, em caixa alta, devendo ser sucinto e objetivo não deve conter abreviação.

Autores

Nomes dos autores em caixa alta, os autores devem ser apresentados pelo nome completo e vínculo institucional, por exemplo: nome da instituição que atua, e-mail para contato e ORCID.

Resumo

Deve ser desenvolvido (com no máximo 400 palavras) na língua original, português e inglês e que reflita o objetivo do artigo, os procedimentos básicos, resultados e conclusões. Acompanhado de três palavras-chaves em português e inglês que permita a indexação e recuperação do artigo adequadamente.

Introdução

Estabelecer a ideia do artigo de maneira concisa abordando apenas partes relevantes como o motivo, a justificativa e hipótese avaliada.

Materiais e métodos

Indicar os passos do trabalho de forma clara e minuciosa com a finalidade de permitir que outros pesquisadores possam executar a mesma pesquisa para verificar os resultados apresentados.

Resultados Parciais/finais

Revelar e as descobertas sem debater sua interpretação, evidenciar quais foram os resultados e quantificar sempre que possível.

Considerações Parciais/finais

Interpretar os resultados e indicar se respondem aos questionamentos colocados pelo estudo ou apoiam a hipótese anunciada na introdução.

Agradecimentos

Utilizado para agradecer pessoas ou instituições que contribuíram para a realização do artigo e para indicar apoio financeiro na realização do estudo.

Referências

Devem estar de acordo com a norma ABNT 6023, apresentadas em ordem alfabética pelo sobrenome do autor. Por exemplo:

Evento

CONGRESSO BRASILEIRO DE OLERICULTURA, 41.; ENCONTRO SOBRE PLANTAS MEDICINAIS, AROMÁTICAS E CONDIMENTARES, 1., 2001, Brasília, DF. Apresentação, artigos, palestras, instruções.... Horticultura Brasileira. Brasília, DF: Sociedade de Olericultura do Brasil, v. 19, n. 2, jul. 2001. Suplemento. Tema: Dos orgânicos aos transgênicos.

Evento em meio eletrônico

CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPE, 4., 1996, Recife. Anais eletrônicos [...]. Recife: UFPE, 1996. Disponível em: <http://www.propesq.ufpe.br/anais/anais.htm>. Acesso em: 21 jan. 1997.

Livro

LUCK, Heloisa. Liderança em gestão escolar. 4. ed. Petrópolis: Vozes, 2010. 165 p., 18 cm. (Cadernos de gestão, v. 4). Bibliografia: p. 149-155. ISBN 978-85-3263-62-01.

Livro em meio eletrônico

BAVARESCO, Agemir; BARBOSA, Evandro; ETCHEVERRY, Katia Martin (org.). Projetos de flosofa. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2011. E-book. Disponível em: <http://ebooks.pucrs.br/edipucrs/projetosdeflosofa.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2011.

Artigo em publicação periódica

TAVARES, Raul. O combate naval do Monte Santiago. Revista do Instituto Histórico e Geográfico

Brasileiro, Rio de Janeiro, v. 155, t. 101, p. 168-203, 1953.

Artigo em publicação periódica em meio eletrônico

DANTAS, José Alves et al. Regulação da auditoria em sistemas bancários: análise do cenário internacional e fatores determinantes. Revista Contabilidade & Finanças, São Paulo, v. 25, n. 64, p. 7-18, jan./abr. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-70772014000100002>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-70772014000100002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 maio 2014.

Dissertação

RODRIGUES, Ana Lúcia Aquilas. Impacto de um programa de exercícios no local de trabalho sobre o nível de atividade física e o estágio de prontidão para a mudança de comportamento. 2009. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Experimental) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Patente

BERTAZZOLI, Rodnei et al. Eletrodos de difusão gasosa modificados com catalisadores redox, processo e reator eletroquímico de síntese de peróxido de hidrogênio utilizando os mesmos. Depositante: Universidade Estadual de Campinas. Procurador: Maria Cristina Valim Lourenço Gomes. BR n. PI0600460-1A. Depósito: 27 jan. 2006. Concessão: 25 mar. 2008.

Patente em meio eletrônico

GALEMBECK, Fernando; SOUZA, Maria de Fátima Brito. Process to obtain an Intercalated or exfoliated polyester with clay hybrid nanocomposite material. Depositante: Universidade Estadual de Campinas; Rhodia Ster S/A. WO2005/030850 A1, Depósito: 1 Oct. 2003, Concessão: 7 Apr. 2005. Disponível em: 19 ABNT NBR 6023:2018 © ABNT 2018 - Todos os direitos reservados Exemplar para uso exclusivo -

MARCOS DOS REIS BATISTA - 595.808.442-91 (Pedido 690925 Impresso:
16/11/2018)

<http://www.iprvillage.Info/portal/servlet/DIIDirect?CC=WO&PN=2005030850&DT=A1&SrcAuth=Wila&Toke>

n=UtWHB3Mmc98t05i1AVPmaGE5dYhs00Nlt38dpA3EfnOosue2.GSz63ySsliukTB8VQ
WW32IISV87n4_naNBY8lhYY30Rw1UeDo_8Yo8UVD0. Acesso em: 27 ago. 2010.

Tese

AGUIAR, André Andrade de. Avaliação da microbiota bucal em pacientes sob uso crônico de penicilina e benzatina. 2009. Tese (Doutorado em Cardiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Citações

As citações devem conter os sobrenomes dos autores e o ano de publicação entre parênteses ex: (Teles, 1982) ou como parte da frase ex: Teles (1982) indica que as decisões....os artigos com três ou mais autores devem ser citados o primeiro autor seguido do termo “et al”. Separados por vírgula ex: (Teles et al., 1982).

Tabelas e Figuras

As tabelas e figuras devem estar numeradas em algarismos arábicos, com legendas em fonte tamanho 10 e inseridas ao longo do texto no primeiro ponto conveniente após sua primeira menção.

Cada tabela deve incluir um breve título e detalhamento experimental suficiente para ser compreendido sem referência ao texto. A nomenclatura das colunas deve demonstrar claramente seus conteúdos e unidades de medida. Os dados que permanecem idênticos não devem ser repetidos em cada linha da tabela, no entanto há necessidade de serem mencionados na nota de rodapé.

Legendas para Ilustrações e Figuras

As legendas das figuras e ilustrações devem ser digitadas em páginas separadas, ou seja, uma por página. As figuras devem ser numeradas com algarismos arábicos assim cada figura terá um título e uma legenda descrevendo o resultado com detalhes suficientes para entendimento sem referência ao texto. As ilustrações devem ser mencionadas no texto pela palavra não abreviada “Figura”.

Artigos

Política padrão de seção

Declaração de Direito Autoral

Copyright, Todos os artigos publicados passam a ser de propriedade da Revista Brasileira de Biomedicina e não podem ser publicados novamente sem permissão por escrito dos editores.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

Idioma

[Português \(Brasil\)](#) [English](#)
[Español \(España\)](#)

[Para Leitores](#) [Para Autores](#)
[Para Bibliotecários](#)