

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS BOTUCATU

Izabelle Ferreira da Silva Mazeto Bonini

**IDADE APARENTE: FATORES ASSOCIADOS À
PERCEPÇÃO DO ENVELHECIMENTO EM MULHERES
ADULTAS OCIDENTAIS**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Anna Carolina Miola

Botucatu

2025

Izabelle Ferreira da Silva Mazeto Bonini

**IDADE APARENTE: FATORES ASSOCIADOS À
PERCEPÇÃO DO ENVELHECIMENTO EM
MULHERES ADULTAS OCIDENTAIS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *Campus* de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Anna Carolina Miola

Botucatu

2025

B715i

Bonini, Izabelle Ferreira da Silva Mazeto

Idade aparente: fatores associados à percepção do envelhecimento em mulheres adultas ocidentais / Izabelle Ferreira da Silva Mazeto Bonini. -- Botucatu, 2025
83 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

Coorientadora: Anna Carolina Miola

1. Pele envelhecimento. 2. Envelhecimento. 3. Telômero. 4. Radiação UV. 5. Estilo de vida. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Impacto científico esperado: Ressaltar que o processo de envelhecimento é multifatorial e requer uma avaliação global do paciente

Impacto social: Estabelecer que o manejo do envelhecimento cutâneo não se restringe apenas a procedimentos dermatológicos, mas ao estilo de vida levado pelo paciente ao longo da vida e a um cuidado multidisciplinar, envolvendo a abordagem de eventuais comorbidades.

Impacto econômico: Reforçar quais os gastos que mais valem a pena quando se fala de envelhecimento cutâneo com embasamento científico.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE IZABELLE FERREIRA DA SILVA MAZETO BONINI, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 14 dias do mês de agosto do ano de 2025, às 8h30min, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de IZABELLE FERREIRA DA SILVA MAZETO BONINI, intitulada **IDADE APARENTE: FATORES ASSOCIADOS À PERCEPÇÃO DO ENVELHECIMENTO EM MULHERES ADULTAS OCIDENTAIS**, sob orientação do Prof. Dr. Helio Amante Miot. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MAYRA IANHEZ (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina Tropical e Dermatologia / IPTSP/Goiânia - UFG, Prof. Dr. ROBERTO BUENO FILHO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Ribeirão Preto - USP. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Arthur, e à minha filhotinha, Lola,

Por toda o apoio, carinho, esforço e paciência ao longo dessa jornada.

Eu amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e mestre, Prof. Dr. Hélio Amante Miot,

Pela mentoria, inspiração, intensa paciência, paternalismo e especialmente pelas piadas ruins. É uma honra ter tido a oportunidade de continuar sendo sua aluna. Obrigada por nunca desistir de mim.

À minha coorientadora e amiga, Prof^a Dr^a Anna Carolina Miola,

Por ter aceitado essa primeira coorientação, pela imensa parceria no dia a dia, pelas risadas e pelos choros, pelo carinho e até mesmo as figurinhas de fim de semana. Obrigada por estar ao meu lado.

Às colegas Dr^a Tatiana Figueira, Prof^a Dr^a Márcia Guimarães, Prof^a Dr^a Gabriela Haddad, Dr^a Ana Cláudia Esposito e Vânia Soler, por toda a paciência e auxílio ao longo desse estudo.

Aos colegas de laboratório Mariana, Jeniffer, Giovana e Rafael, por me ensinarem tanto para que eu pudesse concluir esse projeto, e que em nenhum momento me abandonaram, sendo essenciais para as análises e para a minha saúde mental. Muito obrigada.

Ao meu marido, Arthur, que nos últimos 4 anos provou com ainda maior afinco o quanto pertencemos juntos, me apoiando em cada escolha profissional, especialmente nessa louca aventura chamada doutorado. Obrigada por cada passo que você tomou ao meu lado e por jogar no meu time. O Messi ganhou.

Aos meus pais, Atílio e Gláucia, por sempre me incentivarem e estarem ao meu lado, e à minha irmã, Caroline, por ser a minha melhor amiga nos altos e baixos da vida. O caminho trilhado não teria sido o mesmo sem vocês, e o que mais importa é aproveitar a vista durante a subida.

Ao meu cunhado, Gabriel, e às minhas sobrinhas, Clara e Maitê, por me encherem de risadas e carinho sempre que houve a chance.

Aos meus sogros, Sueli e César, e à minha cunhada, Bárbara, que mesmo com a distância sempre se fizeram presentes.

Aos amigos Ana Bárbara, Renata, Vinícius, Suzana, Nataly, Eloísa, Luciana e Ivanka, pelo ombro amigo e pelo apoio indescritível que me forneceram nos últimos conturbados anos. Obrigada por estarem comigo.

Aos alunos Laura, Maria Eduarda, Rafaela, Vítor, Vitória e Maria Vitória, que auxiliaram no processo para que esse projeto pudesse acontecer.

À FUNADERM, pelo apoio financeiro que fez essa pesquisa ser viável.

Por fim, aos pacientes, que concordaram em participar desse estudo, tornando-o algo possível.

RESUMO

Introdução. Envelhecimento é um processo biológico natural, porém que ocorre de forma distinta entre os indivíduos, variando de acordo com fatores genéticos, exposição ambiental e hábitos de vida. Sendo um fenômeno sistêmico, há associação entre uma percepção de idade aparente maior que a idade real e um pior quadro geral de saúde. Enquanto o envelhecimento extrínseco depende da interação entre múltiplos fatores de exposição, o encurtamento dos telômeros pode refletir fatores intrínsecos do envelhecimento, sendo que ambos podem interferir na percepção da idade aparente do indivíduo. Até o momento não foi explorado o peso de cada fator isolado no envelhecimento cutâneo na população adulta brasileira.

Objetivo. Avaliar fatores que influenciam na percepção facial da idade aparente, bem como o comprimento dos telômeros, de mulheres adultas ocidentais, em idade fértil.

Metodologia. Estudo transversal em que foram avaliadas características demográficas, constitucionais, comportamentais e o comprimento relativo dos telômeros de mulheres brasileiras com fenótipo ocidental, de 30 a 50 anos, no menacme, de fototipos I a IV, sendo excluídas mulheres que tenham realizado procedimento estético nos últimos 12 meses ou com alguma imunossupressão. Elas foram submetidas a um questionário clínico-epidemiológico e coleta de *swab* da mucosa jugal para avaliação do comprimento relativo dos telômeros. Suas faces foram fotografadas de forma padronizada, para serem avaliadas quanto à idade aparente por um dermatologista titulado externo ao estudo. O desfecho principal do estudo foi a diferença entre a idade aparente e real (Deltal). As Deltal foram exploradas a partir de um modelo linear generalizado hierárquico quanto aos blocos de variáveis independentes, ajustados pela idade e cor da pele. As variáveis significativas dentro de cada bloco compuseram o modelo final explicativo. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

Resultados: Foram avaliadas 195 mulheres, nas quais o Deltal variou de -7 a 21 anos. A exposição solar diária e/ou laboral foi agente importante no envelhecimento, com aumento de 1 ano de idade aparente para cada hora de exposição solar diária. O modelo final multivariado apresentou como fatores

associados, independentemente, à maior percepção de envelhecimento facial: cor da pele mais clara ($\beta_{SE} = 0,31$), maior número de filhos ($\beta_{SE} = 0,14$), menor escolaridade ($\beta_{SE} = 0,26$), maior tempo de tabagismo ($\beta_{SE} = 0,17$), menor adesão à dieta saudável ($\beta_{SE} = 0,11$) e não uso de toxina botulínica ($\beta_{SE} = 0,18$). O comprimento relativo dos telômeros não se associou ao Delta.

Conclusões: A percepção de maior envelhecimento facial associou-se à maior exposição solar e, independentemente, à pele mais clara, menor escolaridade, maior número de gestações, tabagismo, padrão dietético não saudável e não usar toxina botulínica.

Palavras-chave: Envelhecimento da Pele; Envelhecimento; Telômero, Radiação Ultravioleta; Estilo de Vida.

ABSTRACT

Introduction. Aging is a natural biological process; however, it occurs differently among individuals, varying according to genetic factors, environmental exposure, and lifestyle habits. Since aging is a systemic process, there is an association between a perceived age greater than the real age and a worse general health condition. While extrinsic aging depends on the association of multiple exposure factors, telomere shortening may reflect intrinsic aging factors, and both contribute to an individual's perceived age. So far, the individual impact of each isolated factor on skin aging in the Brazilian adult population has not been explored.

Objective. To evaluate the factors that influence the perception of facial perceived age, as well as telomere length, of Western adult women of childbearing age.

Methodology. This was a cross-sectional study that assessed demographic, constitutional, and behavioral characteristics, as well as the relative telomere length of Brazilian women with Western phenotype, aged 30 to 50 years, during fertile years, with phototypes I to IV. Women who had undergone cosmetic procedures in the last 12 months or who had some form of immunosuppression were excluded. They answered a clinical-epidemiological questionnaire and had swabs collected from the buccal mucosa for molecular assessment of telomere length. Finally, their faces were photographed in a standardized manner, to be assessed for perceived age by a certified dermatologist external to the study. The main outcome of the study was the difference between perceived and real age, which was called Deltal. The Deltal were explored through a hierarchical generalized linear model for blocks of independent variables, adjusted by age and skin tone. The significant variables within each block comprised the final explanatory model. $P < 0.05$ was considered significant.

Results. 195 women were evaluated, and the Deltal ranged from -7 to 21 years. Daily and/or occupational sun exposure was an important factor in aging, with an increase of 1 year in perceived age for each hour of daily sun exposure. The final multivariate model identified the following factors as independently associated with a greater perception of facial aging: lighter skin color ($\beta_{SE} = 0.31$), higher number of children ($\beta_{SE} = 0.14$), lower educational level ($\beta_{SE} = 0.26$), longer

smoking duration ($\beta_{SE} = 0.17$), lower adherence to a healthy diet ($\beta_{SE} = 0.11$), and not using botulinum toxin ($\beta_{SE} = 0.18$). Relative telomere length was not associated with DeltaI.

Conclusion: The perception of greater facial aging was associated with sun exposure and, independently, with lighter skin, lower educational level, higher number of pregnancies, smoking, an unhealthy dietary pattern, and not using botulinum toxin.

Keywords: Skin Aging; Aging; Telomere; Ultraviolet Radiation; Lifestyle.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AOS – apneia obstrutiva do sono

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

CA – Califórnia

CRT – comprimento relativo dos telômeros

DeltaI – delta idade, ou seja, a diferença entre a idade aparente e a idade real

DNA – do inglês *deoxyribonucleic acid*: ácido desoxirribonucleico

ERO – espécies reativas de oxigênio

HADS – do inglês *Hospital Anxiety and Depression Scale*: escala hospitalar de ansiedade e depressão

IAS – índice de apneia do sono

IMC – índice de massa corporal (peso corporal / estatura²)

nm – nanômetros

PM2.5 – material particulado 2,5

qPCR – do inglês *real-time quantitative polymerase chain reaction*: reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real

RNA – do inglês *ribonucleic acid*: ácido ribonucleico

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

USA – do inglês *United States of America*: Estados Unidos da América

UV – ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca registrada

SUMÁRIO

Impacto potencial desta pesquisa	5
Dedicatória.....	6
agradecimentos	7
Resumo	9
Abstract.....	11
Lista de siglas e abreviaturas	13
Lista de símbolos	13
Revisão de Literatura	15
Objetivos	33
Manuscrito	34
Conclusão	64
Anexos.....	65
Apêndices	84

REVISÃO DE LITERATURA

Envelhecimento

Envelhecimento é um processo natural a qualquer tecido biológico, ou seja, inerente a todos os seres vivos. O organismo como um todo sofre alterações provenientes desse processo, com modificações ósseas, articulares, cardíacas, pulmonares, cerebrais, reprodutivas e cutâneas. O sistema osteoarticular pode evoluir com osteoporose e osteoartrite, o sistema cardiovascular com aterosclerose e aumento da pressão sanguínea, o sistema nervoso central com atrofia cerebral e microangiopatia, e o sistema reprodutivo com alteração dos níveis hormonais e atrofias glandulares⁽¹⁾.

A pele, que constitui o maior órgão humano, apresenta modificações que causam maior impacto social por ser a grande responsável pela aparência de cada indivíduo – seu cartão de visitas. Isso acaba influenciando, de forma positiva ou negativa, nos mais diversos relacionamentos a que um indivíduo se submete, seja amoroso, profissional ou de amizade. Vive-se hoje um mundo de aparências, e quando a aparência não é a desejada ou esperada pelo próprio indivíduo ou pelo outro com quem se relaciona a repercussão social ou psicológica pode ser infeliz⁽²⁾.

A face, sendo uma das regiões mais expostas do corpo, geralmente demonstra de forma mais facilmente reconhecível o processo de envelhecimento ao qual o indivíduo foi exposto ao longo de sua vida. Há uma redução na produção intrínseca de colágeno, bem como aumento de sua deterioração (causada por fatores extrínsecos), levando a uma pele flácida e com rugas. Além disso, há diminuição dos coxins de gordura e reabsorção óssea – devido à frouxidão ligamentar e muscular, levando à queda das regiões malares, afundamento das regiões infrapalpebrais e temporais e marcação dos sulcos nasolabiais e labiomentonianos⁽³⁾.

O crânio apresenta alterações com o envelhecimento. Ao longo do tempo, a região centrofacial faz uma rotação em sentido horário em relação à base do crânio, a mandíbula diminui nos planos horizontal e vertical, a maxila se torna

mais posterior e há aumento da abertura orbital devido a um deslocamento latero-inferior da borda lateral e inferior. Essas alterações são ilustradas nas figuras 1 e 2. Esse remodelamento ósseo contribui para as alterações nos coxins de gordura e ligamentos de retenção faciais^(3,4).

Os compartimentos de gordura, especificamente, apresentam diminuição de seu volume e uma migração inferior, contribuindo para a impressão de pele flácida (figura 3). Os ligamentos de retenção mandibular, orbitomalar e zigomático cutâneo se tornam mais atenuados, reforçando a aparência de “queda” dos tecidos da face⁽³⁾.



Figura 1. Órbita e abertura piriforme. A forma arredondada da órbita inicialmente aumenta de tamanho, mantendo sua forma. Posteriormente a borda latero-inferior apresenta uma reabsorção mais pronunciada. A medida máxima da abertura piriforme aumenta com o envelhecimento, sendo proeminente em crânios com mais de 50 anos⁽³⁾.

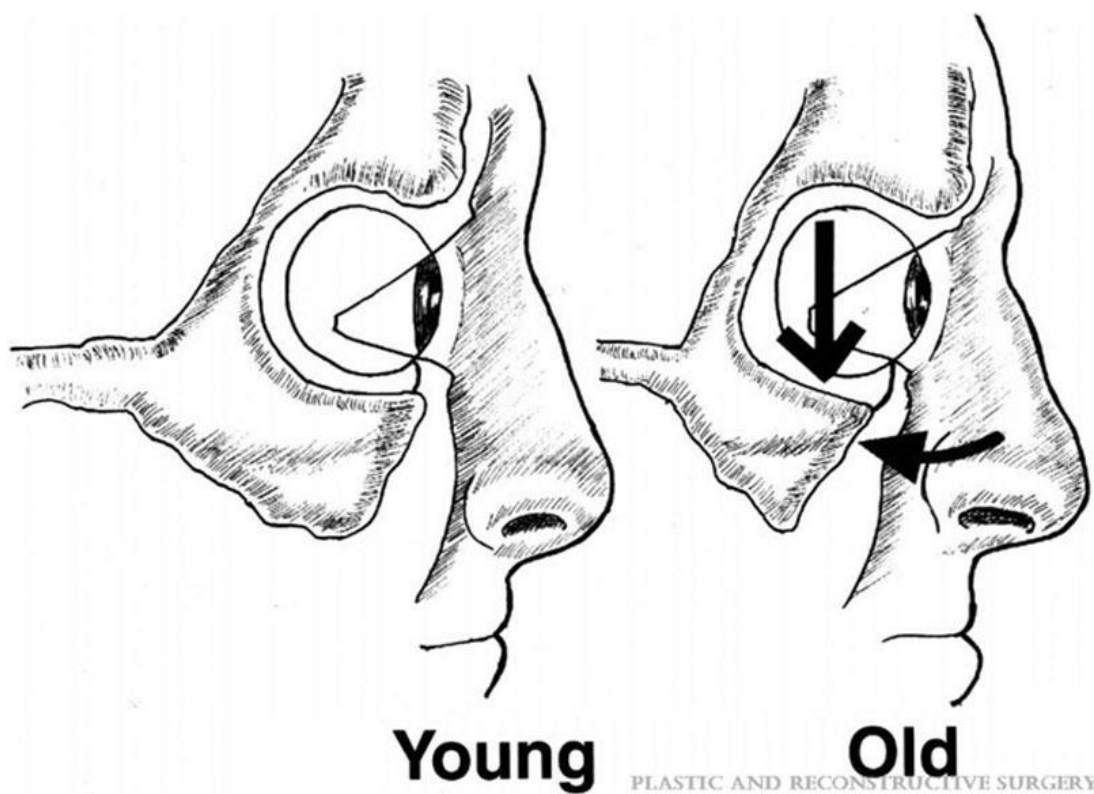


Figura 2. Alargamento da órbita relacionada à idade⁽⁴⁾.

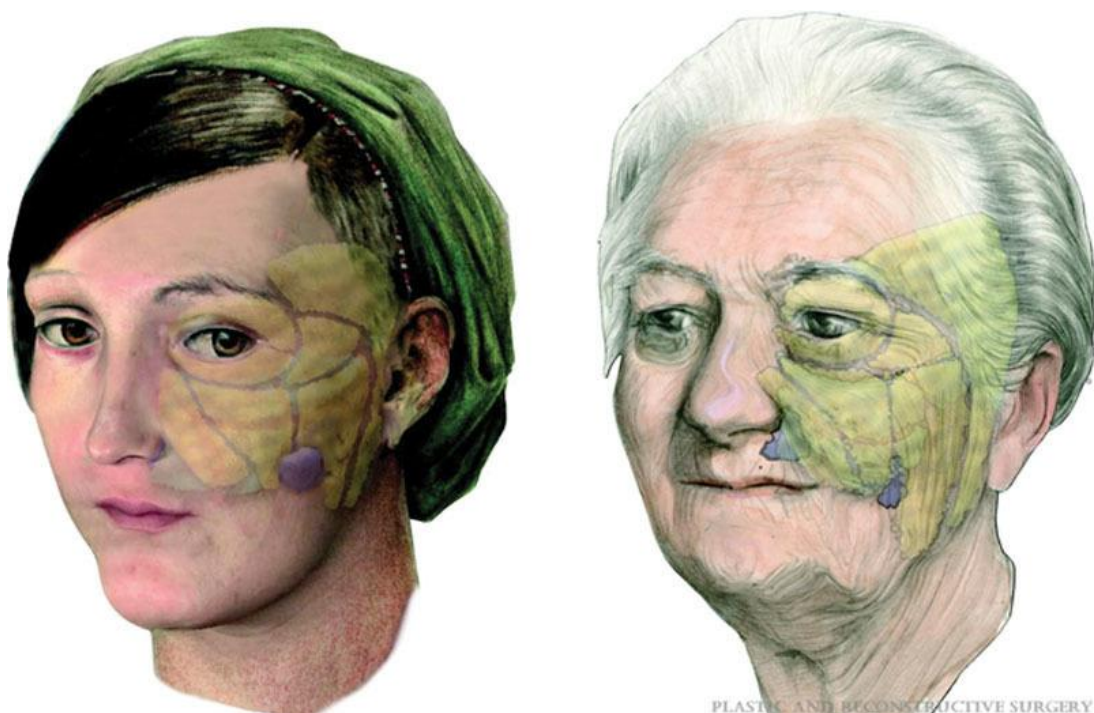


Figura 3. Desenho esquemático dos compartimentos de gordura da face e suas mudanças com a idade. O envelhecimento leva a uma migração inferior dos compartimentos centrofaciais e uma diminuição no seu volume. A desinflação da extensão bucal da gordura bucal agrava a migração inferior das gorduras da bochecha medial, da bochecha média e sub-orbicular dos olhos⁽⁴⁾.

Vários fatores estão envolvidos no envelhecimento cutâneo: genéticos, ambientais, hormonais e metabólicos^(5,6,7).

Envelhecimento intrínseco ou cronológico

Muitas teorias tentam explicar os mecanismos do envelhecimento intrínseco^(8,9). Alterações epigenéticas e instabilidade do DNA estão entre os pilares da disfunção celular que ocorre ao longo dos anos em um organismo vivo, e se associam a proteínas danificadas ou mal transcritas, bem como diminuição de enzimas⁽¹⁰⁾. A tabela 1 apresenta os principais fatores intrínsecos envolvidos no envelhecimento cutâneo.

Tabela 1. Fatores intrínsecos envolvidos no envelhecimento cutâneo^(9,11,12)

Tempo	Senescência celular endógena
Fatores genéticos	Cor dos cabelos, da pele e dos olhos claros Sardas Fototipo (resposta da pele ao sol)
Deficiência hormonal	Queda dos níveis de estrogênio nas mulheres
Estresse oxidativo	Diminuição da capacidade antioxidante e aumento das espécies reativas de oxigênio
Deficiência na reparação do DNA	Propensão a mutações
Diminuição na expressão da telomerase	Perda de telômeros
Anormalidades cromossômicas e no DNA mitocondrial	Mutações genéticas
Alterações funcionais	Metilação do DNA

Uma das teorias do envelhecimento endógeno questiona a capacidade de replicação de células somáticas caso elas não tenham telômeros ou se houver replicação incompleta do DNA⁽¹²⁾.

Os telômeros são fileiras repetidas de bases de DNA nas extremidades dos cromossomos, com a função de impedir sua degradação. Seu comprimento é mantido pela ação da enzima telomerase, que é responsável pela replicação dessa porção do cromossomo. Ao longo do tempo, há diminuição na expressão da telomerase, o que leva ao encurtamento no comprimento telomérico, culminando em apoptose e deleção de genes próximos aos telômeros^(12,13,14). Esse processo está ilustrado na figura 4.

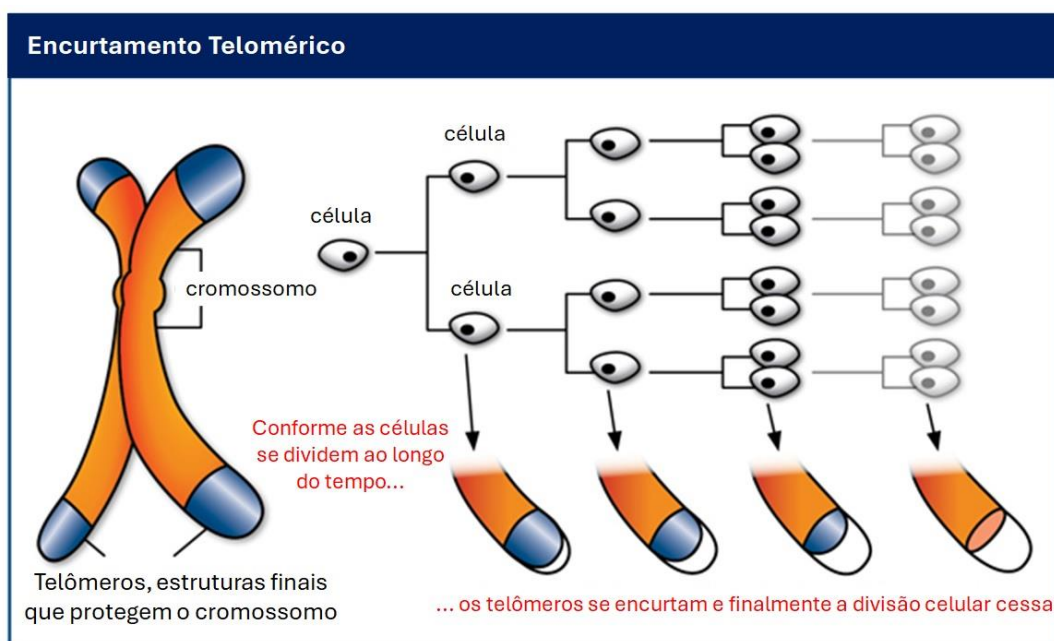


Figura 4. Esquema representativo do encurtamento telomérico ao longo dos ciclos celulares. Com a senescência há menor expressão da enzima telomerase, responsável pela replicação dos telômeros. Assim, seu comprimento vai diminuindo, culminando em apoptose celular^(adaptado de 15).

Outros componentes do envelhecimento intrínseco incluem deficiência na capacidade de reparação do DNA, estresse oxidativo devido à diminuição da atividade do sistema antioxidante e diminuição de estrógenos e aumento dos efeitos androgênicos nos receptores cutâneos de mulheres menopausadas^(12,16).

Envelhecimento extrínseco

Os fatores externos que influenciam no envelhecimento cutâneo são muitos, sendo geralmente controláveis em diferentes graus^(17,18,19,20,21,22,23).

A radiação ultravioleta (UV) se destaca dentre os agentes, com geração de espécies reativas de oxigênio (causando danos a proteínas, lipídios e DNA), inibição de apoptose celular e alterações epigenéticas de metilação do DNA^(10,12,24).

A radiação UVB, cujo comprimento de onda varia entre 280 e 315nm, atinge camadas cutâneas mais superficiais, sendo a maior responsável pelo desenvolvimento de tumores cutâneos. Já a radiação UVA, situada entre 315 e 400nm, atinge camadas mais profundas, como a derme, sendo mais responsável pelo fotoenvelhecimento, que se reflete na face pelo aparecimento de rítes móveis e estáticas e flacidez cutânea^(25,26,27).

A figura 5 retrata um homem de 69 anos que trabalhou por 28 anos como caminhoneiro, apresentando a hemiface esquerda muito mais envelhecida do que a direita devido à maior exposição solar na janela lateral do veículo⁽²⁸⁾. Já a figura 6 demonstra, em um estudo realizado com gêmeos, uma diferença de 11,25 anos na idade aparente entre duas gêmeas que tiveram uma diferença de exposição solar de 10 horas semanais⁽⁴⁾. Esses estudos ilustram de maneira impressionante como o fotoenvelhecimento impacta na aparência facial.

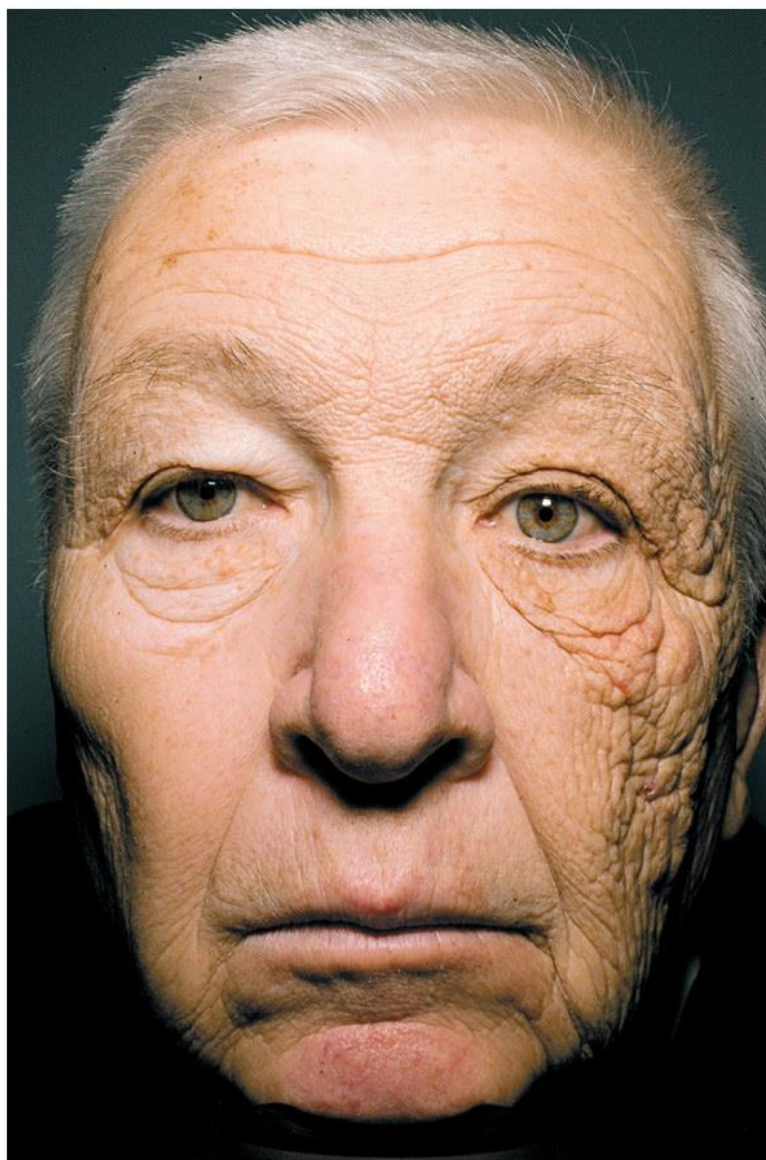


Figura 5. Homem de 69 anos com história de espessamento e enrugamento gradual da região esquerda da face, exposta à RUV, após 28 anos de trabalho como caminhoneiro⁽²⁸⁾.



Figura 6. Gêmeas de 61 anos com importante diferença na exposição solar. A imagem B mostra paciente que teve cerca de 10 horas a mais de exposição solar semanal em relação à sua irmã (A). A paciente A tinha um índice de massa corporal (IMC) 2,7 pontos maior que a paciente B. A diferença na idade aparente foi de 11,25 anos entre elas⁽⁴⁾.

O padrão da dieta é outro fator possivelmente envolvido no envelhecimento. Existem diferentes padrões de alimentação, porém há uma tendência atual de se optar pela praticidade no dia a dia, bem como a procura por mecanismos de recompensa para lidar com o estresse diário. Nesse caso, a dieta ocidental é caracterizada por alimentos com alto índice glicêmico, ricos em carboidratos e gordura, bem como conservantes⁽²⁹⁾.

Sabe-se que a chamada dieta mediterrânea apresenta maior quantidade de antioxidantes, vitaminas e fibras, com a presença importante de grãos, vegetais e peixes, estando relacionada a um menor risco cardiovascular e freando alguns aspectos do envelhecimento celular^(30,31).

Uma revisão mostrou o quanto uma dieta *plant based* aumenta a quantidade de antioxidantes e pode até alongar o comprimento dos telômeros, prevenindo dano celular⁽³²⁾. Por outro lado, outro estudo ressaltou a dificuldade em se alterar drasticamente uma dieta, mesmo tendo-se o conhecimento de um melhor ou pior desfecho relacionado a ela em termos de saúde⁽³³⁾.

Também salienta-se os empecilhos em se estudar a ação de cada nutriente ou agente danoso a longo prazo em uma população que se comprometa a se restringir à dieta estudada por tempo prolongado⁽³³⁾.

Outros fatores extrínsecos que impactam no envelhecimento cutâneo incluem o tabagismo, a radiação infravermelha, o estresse mecânico e a poluição^(20,34,35).

O tabagismo é amplamente reconhecido como um dos principais fatores de risco para uma série de doenças, mas seus efeitos nocivos vão além da saúde interna, atingindo também a estética e a saúde da pele. A relação entre o consumo de cigarro e o envelhecimento cutâneo tem sido intensamente estudada, e os resultados mostram que o fumo acelera de maneira significativa o processo de envelhecimento da pele. Este fenômeno é multifatorial, envolvendo alterações tanto no nível celular quanto nos processos moleculares da derme e epiderme⁽³⁶⁾.

Um dos principais mecanismos pelos quais o tabagismo acelera o envelhecimento da pele é a redução do fluxo sanguíneo. A nicotina, presente no cigarro, tem um efeito vasoconstritor, o que diminui a circulação sanguínea e, conseqüentemente, o transporte de oxigênio e nutrientes essenciais para a pele. Como resultado, a pele fica sem viço, com uma aparência opaca e sem brilho,

além de um envelhecimento mais pronunciado. A diminuição da oxigenação também prejudica a regeneração celular, fazendo com que a pele demore mais para se recuperar de lesões ou danos ambientais.

Além disso, o tabagismo tem um impacto direto na estrutura da pele, principalmente nas fibras de colágeno e elastina. Estas proteínas são responsáveis pela firmeza e elasticidade da pele, mantendo-a jovem e flexível. A exposição ao fumo aumenta a produção de metaloproteinases, enzimas que degradam essas fibras estruturais. A consequência desse processo é o enfraquecimento da pele, tornando-a mais propensa a flacidez, rugas e sulcos, características típicas do envelhecimento precoce. Este enfraquecimento estrutural contribui para o surgimento de sinais de envelhecimento, como a perda de volume e a formação de linhas finas⁽⁵⁾.

Outro fator relevante é o estresse oxidativo, gerado pela quantidade significativa de radicais livres presentes no cigarro⁽³⁷⁾. Esses radicais livres são moléculas instáveis que causam danos às células da pele, acelerando o processo de envelhecimento celular. O estresse oxidativo resultante do fumo prejudica as células da pele, diminuindo sua capacidade de se renovar e favorecendo o aparecimento de manchas escuras, ressecamento e uma aparência envelhecida e sem vitalidade. Além disso, o tabagismo interfere no metabolismo da vitamina A, um micronutriente crucial para a renovação celular e para a manutenção da saúde cutânea. A deficiência de vitamina A causada pelo fumo pode agravar ainda mais os sinais de envelhecimento e tornar a pele mais suscetível a danos ambientais.

A barreira cutânea também é comprometida pelo uso contínuo do tabaco. O fumo enfraquece essa camada protetora da pele, tornando-a mais vulnerável à desidratação, ao desenvolvimento de doenças dermatológicas e ao impacto de fatores ambientais, como a poluição. A pele torna-se mais sensível, e as agressões externas, como mudanças climáticas e radiação UV, têm efeitos mais pronunciados. Esse enfraquecimento da barreira cutânea aumenta a propensão ao surgimento de irritações e ressecamento, aspectos que contribuem para o envelhecimento precoce da pele.

Além dos efeitos biológicos e estruturais, o tabagismo também influencia o envelhecimento da pele por meio de hábitos comportamentais. O ato de tragar repetidamente o cigarro cria microcontraturas nos músculos faciais,

especialmente ao redor da boca e dos olhos. Com o tempo, esse movimento repetitivo contribui para o aparecimento de rugas e linhas de expressão, como as chamadas "linhas de fumante" ao redor dos lábios. Essas rugas são mais profundas e evidentes em indivíduos que fumam, principalmente nas áreas mais expostas ao movimento facial constante.

O cigarro eletrônico, conhecido popularmente como *vape* ou *pod*, é um equipamento que esquentam um líquido, sendo que o usuário inala o vapor produzido. Esse líquido apresenta quantidades variáveis de nicotina, apresentando, por tanto, os mesmos efeitos para a pele que o cigarro comum.

A poluição ambiental, especialmente a poluição do ar, tem sido cada vez mais reconhecida como um dos fatores externos que aceleram o envelhecimento da pele. Os poluentes presentes no ar, como partículas finas (PM_{2.5}), óxidos de nitrogênio, dióxido de enxofre e ozônio, têm efeitos prejudiciais tanto na estrutura quanto na função da pele. A exposição crônica a esses poluentes compromete a saúde cutânea, acelerando o processo de envelhecimento precoce e promovendo a perda de viço e elasticidade. Este fenômeno é complexo e envolve uma série de mecanismos biológicos que afetam diretamente a integridade da pele^(38,39).

Um dos principais mecanismos pelos quais a poluição contribui para o envelhecimento cutâneo é o estresse oxidativo. Os poluentes no ar, como o dióxido de nitrogênio e o ozônio, liberam radicais livres que geram um desequilíbrio entre a produção dessas moléculas instáveis e a capacidade da pele de neutralizá-las. Os radicais livres causam danos às células da pele, prejudicando as fibras de colágeno e elastina, que são responsáveis pela firmeza e elasticidade da pele. Esse dano estrutural resulta em rugas, flacidez e perda de volume, sinais típicos do envelhecimento precoce. Além disso, o estresse oxidativo também interfere no processo de renovação celular, tornando a pele mais suscetível ao envelhecimento.

Além do estresse oxidativo, a inflamação crônica também desempenha um papel fundamental no processo de envelhecimento acelerado da pele. As partículas finas presentes na poluição, como as PM_{2.5}, podem penetrar nas camadas mais profundas da pele e ativar as células do sistema imunológico, como os macrófagos e os linfócitos. A ativação dessas células leva à liberação de mediadores inflamatórios, resultando em uma inflamação persistente e

crônica. A inflamação crônica prejudica a função das células da pele, interfere na síntese de colágeno e elastina e acelera a degradação desses componentes estruturais, favorecendo o aparecimento precoce de rugas e linhas finas.

Outro impacto significativo da poluição no envelhecimento da pele é a alteração da barreira cutânea. A função da barreira protetora da pele é fundamental para manter a hidratação e defender a pele contra agentes externos, como poluentes, microrganismos e produtos químicos. A exposição à poluição pode enfraquecer essa barreira, tornando a pele mais vulnerável à desidratação, irritações e infecções. A pele enfraquecida não consegue se proteger adequadamente, o que contribui para o ressecamento, o surgimento de manchas e o aumento da sensibilidade cutânea. Com o tempo, isso resulta em uma pele de aparência mais envelhecida e fragilizada^(34,35,37,38).

A poluição também pode ter efeitos adversos na microbiota cutânea, que desempenha um papel importante na manutenção da saúde da pele. A poluição altera a composição da microbiota, favorecendo o crescimento de bactérias patogênicas e prejudicando as boas bactérias que protegem a pele. Essa alteração pode desencadear inflamação e agravar condições como acne, rosácea e dermatite, que podem acelerar o envelhecimento da pele. Além disso, o desequilíbrio na microbiota cutânea pode interferir na reparação celular, dificultando a recuperação da pele de lesões e danos causados pela poluição^(34,35,37,38).

Por fim, a interação da poluição com a radiação UV amplifica os danos causados pelo sol. O ozônio, presente na poluição do ar, pode reagir com os poluentes e formar compostos que aumentam a quantidade de radiação UV que atinge a pele. A exposição prolongada à radiação UV é um dos principais fatores que contribuem para o envelhecimento cutâneo, pois ela acelera a degradação do colágeno e elastina, além de causar danos no DNA celular. A combinação dos efeitos da poluição com a radiação UV intensifica o envelhecimento precoce, aumentando a formação de rugas, manchas solares e perda de firmeza^(34,35,37,38).

Influência na saúde

É relatada na literatura uma associação entre a aparência mais velha do que a idade de um indivíduo com um quadro geral de saúde pior em relação a uma aparência mais condizente ou mais jovem⁽⁴⁰⁾. Acaba se tornando natural, à

observação de uma pessoa aparentemente jovem, assumir que ela é saudável, enquanto uma aparência envelhecida traz à mente a ideia de comorbidades⁽⁴¹⁾.

Aos 30 anos, os seres humanos começam um processo de diminuição na produção de colágeno cutâneo, mas as repercussões disso ainda não são visualizadas, sendo um momento interessante para tomar atitudes a fim de evitá-las. A partir da quarta década de vida, esses sinais já aparecem, com ríntides fixas, melanoses, flacidez e queda dos coxins de gordura. Aos 50 anos, especialmente em mulheres menopausadas, as marcas do envelhecimento cutâneo já estão bem estabelecidas, com áreas de reabsorção óssea, flacidez cutânea e sulcos fundos^(1,2,3,4,40,41). Essas características são expostas na figura 7, que demonstra pacientes de 30, 40 e 50 anos avaliadas no presente estudo.



Figura 7. Participante de 30 (A), 40 (B) e 50 (C) anos avaliadas no presente estudo: notar que aos 30 anos as regiões malares ainda estão posicionadas, porém já existe um aumento de profundidade das pálpebras inferiores. Aos 40 anos já houve a queda das maçãs do rosto, com acentuação do sulco nasolabial e acúmulo de tecido no terço inferior da face. Aos 50 anos, é notável o afundamento das regiões temporais, maior flacidez cutânea e acentuação dos sulcos (arquivo dos pesquisadores).

Pacientes cuja idade aparente é inferior à cronológica costumam apresentar melhores marcadores de saúde, incluindo menor prevalência de doenças crônicas, maior capacidade funcional, desempenho cognitivo e menor risco de mortalidade geral. Já uma idade aparente superior pode sugerir fragilidade, presença de comorbidades ou exposição prolongada a fatores de risco como tabagismo, sedentarismo ou condições socioeconômicas desfavoráveis. Uma revisão sistemática mostrou que o aumento na idade aparente está associado a um maior risco cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, alterações na função cognitiva e na densidade óssea e uma maior mortalidade⁽⁴²⁾. Um estudo em 2004 envolvendo gêmeos mono e dizigóticos também relacionou o aspecto facial envelhecido a uma maior mortalidade, e concluiu que cerca de 60% da variação na idade aparente é dependente de fatores genéticos⁽⁴⁰⁾. Em 2024, Xu et al associaram a maior idade aparente a um risco superior de desenvolvimento de demência e deficiência cognitiva⁽⁴³⁾. Esses estudos mostram de forma interessante como a pele reflete o que se passa no interior do organismo. Na prática clínica e em estudos populacionais, considerar a idade aparente como variável complementar pode enriquecer a avaliação do estado de saúde global do indivíduo, sobretudo em contextos em que a idade cronológica por si só não reflete a complexidade do envelhecimento biológico.

Dessa forma, a percepção da idade aparente pode ser uma estimativa da saúde geral, e de como o organismo está envelhecendo como um todo. Até o momento, não foi explorado nem quantificado do peso de cada fator isolado no envelhecimento cutâneo na população brasileira, incluindo o encurtamento telomérico.

Referências bibliográficas (formato ABNT):

- [1] JAFARINASABIAN, P. et al. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. **Journal of Endocrinology**, v. 234, n. 1, p. R37–R51, jul. 2017.
- [2] DZIECHCIAŻ, M.; FILIP, R. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 21, n. 4, p. 835–

- 838, 26 nov. 2014.
- [3] AVELAR, L. E. T. et al. Aging and sexual differences of the human skull. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 5, n. 4, p. 1–6, 2017.
 - [4] FARKAS, J. P. et al. The Science and Theory behind Facial Aging. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 1, n. 1, p. 1–8, abr. 2013.
 - [5] FARAGE, M. A. et al. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, n. 2, p. 87–95, 2008.
 - [6] ADDOR, F. A. S. Beyond photoaging: Additional factors involved in the process of skin aging. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 11, p. 437–443, 2018.
 - [7] MARTIRES, K. J. et al. Factors that affect skin aging: A cohort-based survey on twins. **Archives of Dermatology**, v. 145, n. 12, p. 1375–1379, 2009.
 - [8] ROBERTS, V. et al. Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Associations with Perceived Age. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 140, n. 12, p. 2380–2385, 2020.
 - [9] THAU, H. et al. Senescence as a molecular target in skin aging and disease. **Ageing Research Reviews**, v. 105, p. 102686, mar. 2025.
 - [10] HAYKAL, D. et al. Unlocking Longevity in Aesthetic Dermatology: Epigenetics, Aging, and Personalized Care. **International Journal of Dermatology**, p. 1–11, 2025.
 - [11] CSEKES, E.; RAČKOVÁ, L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12641, 23 nov. 2021.
 - [12] PEREIRA SM. Dermatologia Geriátrica. In: **Tratado de Dermatologia**. 3^a ed. [s.l.] Atheneu, 2018. p. 1095–1163.
 - [13] BENETOS, A. et al. Stochastic branching models for the telomeres dynamics in a model including telomerase activity. p. 1–32, 2024.
 - [14] BENETOS, A. et al. A branching model for intergenerational telomere length dynamics. **Journal of mathematical biology**, v. 90, n. 2, p. 21, 2025.
 - [15] BIOLOGIA MOLECULAR 2014; URI ERECHIM. **Curiosidade: O que você precisa saber sobre telômeros e envelhecimento Diversos**. Disponível

- em: <<https://biologiamolecular14.wordpress.com/2015/09/03/curiosidade-o-que-voce-precisa-saber-sobre-telomeros-e-envelhecimento-diversos/>>. Acesso em: 12 maio. 2021.
- [16] FLOOD, K. S. et al. Genetic basis for skin youthfulness. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 4, p. 312–319, jul. 2019.
 - [17] KRUTMANN, J. et al. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 4, p. 1096–1103, 2021.
 - [18] ASAKURA, K. et al. Lifestyle factors and visible skin aging in a population of Japanese elders. **Journal of Epidemiology**, v. 19, n. 5, p. 251–259, 2009.
 - [19] REXBYE, H. et al. Influence of environmental factors on facial ageing. **Age and Ageing**, v. 35, n. 2, p. 110–115, 2006.
 - [20] KRUTMANN, J. et al. The skin aging exposome. **Journal of Dermatological Science**, v. 85, n. 3, p. 152–161, 2017.
 - [21] MAYES, A. E. et al. Environmental and lifestyle factors associated with perceived facial age in Chinese women. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, 2010.
 - [22] WONG, Q. Y. A.; CHEW, F. T. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 22075, 11 nov. 2021.
 - [23] NANZADSUREN, T. et al. Skin aging risk factors: A nationwide population study in Mongolia risk factors of skin aging. **PLOS ONE**, v. 17, n. 1, p. e0249506, 19 jan. 2022.
 - [24] RITTIÉ, L.; FISHER, G. J. Natural and sun-induced aging of human skin. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–14, 2015.
 - [25] MADRONICH, S. et al. Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 46, n. 1–3, p. 5–19, out. 1998.
 - [26] SABZIPARVAR, A. A.; SHINE, K. P.; FORSTER, P. M. DE F. A Model-Derived Global Climatology of UV Irradiation at the Earth's Surface. **Photochemistry and Photobiology**, v. 69, n. 2, p. 193–202, 2 fev. 1999.
 - [27] FLAMENT, F. et al. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 221, set. 2013.

- [28] GORDON, J. R. S.; BRIEVA, J. C. Unilateral Dermatoheliosis. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 16, p. e25, 19 abr. 2012.
- [29] KOPP, W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 12, p. 2221–2236, 2019.
- [30] RISHOR-OLNEY, C. R.; HINSON, M. R. **Mediterranean Diet**. [s.l.: s.n.].
- [31] MENSAH, E. O.; DANYO, E. K.; ASASE, R. V. Exploring the effect of different diet types on ageing and age-related diseases. **Nutrition**, v. 129, p. 112596, jan. 2025.
- [32] ROLE, T.; AGING, R. S. Diet and Dermatology: v. 13, n. 5, p. 38–43, 2020.
- [33] CAO, C. et al. Diet and skin aging—from the perspective of food nutrition. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 1–25, 2020.
- [34] FUSSELL, J. C.; KELLY, F. J. Oxidative contribution of air pollution to extrinsic skin ageing. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 151, n. November 2019, p. 111–122, 2020.
- [35] ABOLHASANI, R. et al. The impact of air pollution on skin and related disorders: A comprehensive review. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 2, 2021.
- [36] ZOUBOULIS, C. C.; HOENIG, L. J. Skin aging revisited. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 4, p. 293–295, jul. 2019.
- [37] PAPACCIO, F. et al. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. **Antioxidants**, v. 11, n. 6, p. 1121, 6 jun. 2022.
- [38] SCHIKOWSKI, T.; HÜLS, A. Air Pollution and Skin Aging. **Current Environmental Health Reports**, v. 7, n. 1, p. 58–64, 11 mar. 2020.
- [39] VIERKÖTTER, A.; KRUTMANN, J. Environmental influences on skin aging and ethnic-specific manifestations. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 227–231, jul. 2012.
- [40] CHRISTENSEN, K. et al. “Looking old for your age”: Genetics and mortality [1]. **Epidemiology**, v. 15, n. 2, p. 251–252, 2004.
- [41] MEKIĆ, S. et al. Younger facial looks are associate with a lower likelihood of several age-related morbidities in the middle-aged to elderly. **British Journal of Dermatology**, v. 188, n. 3, p. 390–395, 22 fev. 2023.
- [42] AVILA, F. R. et al. Perceived Age as a Mortality and Comorbidity Predictor: A Systematic Review. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 47, n. 1, p. 442–454,

1 fev. 2023.

- [43] XU, X. et al. Facial aging, cognitive impairment, and dementia risk. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 245, 6 nov. 2024.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar fatores associados com a diferença entre idade cronológica e idade aparente de mulheres ocidentais em idade fértil.

Objetivos específicos

Avaliar:

- 1) A associação entre fatores constitucionais, gineco-obstétricos, cuidados com a pele, comorbidades, afetivos, de qualidade do sono, dietéticos e de exposição ambiental e a percepção da idade aparente das participantes;
- 2) A associação entre o comprimento relativo dos telômeros e a percepção da idade aparente.

MANUSCRITO

Título: Fatores associados à percepção do envelhecimento facial em mulheres adultas ocidentais – um estudo transversal.

Autores:

Izabelle Ferreira da Silva Mazeto Bonini – MD, Departamento de Dermatologia e Radioterapia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Anna Carolina Miola – MD, MScPhD, Departamento de Dermatologia e Radioterapia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Ana Cláudia Espósito – MD, MScPhD, Departamento de Dermatologia (Unoeste), Presidente Prudente, SP, Brazil

Tatiana Cristina Figueira – MScPhD, Departamento de Dermatologia e Radioterapia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Jeniffer Sena Baptista Ferreira – Departamento de Patologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Mariana de Castro Silva – MScPhD, Departamento de Patologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Laura Emi Yonezawa de Souza – Departamento de Patologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Maria Eduarda Tesini Rocha – Departamento de Patologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Márcia Guimarães da Silva – PhD, Departamento de Patologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Gabriela Roncada Haddad – MD, PhD, Departamento de Dermatologia e Radioterapia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Hélio Amante Miot – MD, PhD, Departamento de Dermatologia e Radioterapia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Locais de desenvolvimento do trabalho:

Ambulatório de Dermatologia – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Unidade de Pesquisa Experimental – UNESP

Autor correspondente:

Izabelle Ferreira da Silva Mazeto Bonini

Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por imagem e

Radioterapia Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

Rubião Júnior, Botucatu/SP, Brasil, 18618-970

Email: bellemazeto@gmail.com

Conflitos de interesse: Nenhum

Suporte Financeiro: FUNADERM

Aprovação ética: Este protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (nº 4.979.053) (anexo I).

Agradecimentos: Pacientes que forneceram consentimento por escrito para a publicação de seus dados.

Disponibilidade de dados: Os dados estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente.

INTRODUÇÃO

Envelhecimento é um fenômeno biológico natural e inexorável a todos os seres vivos. Entretanto, manifesta-se de forma distinta entre os indivíduos, sendo influenciado por uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Gêmeos monozigóticos, fenotipicamente idênticos na infância, apresentam idades aparentes diferentes à medida que envelhecem, evidenciando diferentes pressões ambientais a que são submetidos^(1,2).

Como esse fenômeno ocorre de forma sistêmica, a idade aparente, que muitas vezes não coincide com a idade cronológica, pode refletir o efeito cumulativo de fatores externos e internos sobre a saúde. Indivíduos que apresentam uma idade aparente superior a sua idade cronológica frequentemente exibem um quadro geral de saúde mais comprometido, e maior número de comorbidades^(3,4).

Esquemáticamente, o processo de envelhecimento pode ser dividido em envelhecimento extrínseco, causado por fatores externos, como dieta rica em carboidratos, exposição solar exacerbada, poluição, hábitos de vida (como o tabagismo e o consumo excessivo de álcool), distúrbios do sono, uso de tratamentos faciais tópicos e procedimentos estéticos, entre outros; e o envelhecimento intrínseco, relacionado a fatores naturais de proteção, como a cor da pele – e ressalta-se o fato de que a população brasileira é classicamente multirracial – e a processos biológicos internos com forte base genética. Neste último caso, o encurtamento dos telômeros, estruturas presentes nas extremidades dos cromossomos, é um fator relevante⁽⁵⁾.

A cada divisão celular, os telômeros diminuem de tamanho, o que eventualmente leva à senescência celular, um processo que está intimamente ligado ao envelhecimento das células e, por consequência, ao envelhecimento do organismo como um todo. O encurtamento dos telômeros pela diminuição da expressão da telomerase tem base genética⁽⁶⁾, e pode, portanto, refletir o envelhecimento endógeno do indivíduo^(7,8,9).

Apesar de natural, as repercussões do envelhecimento da pele podem ser particularmente significativas, não apenas do ponto de vista físico, mas também psicológico e social⁽¹⁰⁾. A aparência jovem desempenha um papel social

fundamental, que muitas vezes está associada à saúde e vitalidade. Em muitas culturas, a aparência jovem é altamente valorizada, e a pele é um dos seus principais indicadores. Consequentemente, os sinais de envelhecimento podem impactar negativamente a autoestima e a percepção que o indivíduo tem de si mesmo. Em alguns casos, essa transformação visível pode gerar desconforto emocional, com sentimento de insegurança, frustração e até depressão. Além disso, em um mundo onde a imagem tem um papel cada vez mais central nas interações sociais, profissionais e nas mídias, o envelhecimento da pele pode influenciar as oportunidades de emprego, relações interpessoais e até o modo como a pessoa é tratada em diferentes contextos sociais⁽¹⁰⁾. O estudo de elementos que contribuam para o entendimento do processo de envelhecimento da pele, além de dimensionar os fatores de risco, permite elaborar estratégias de mitigação do fenômeno.

Existe ainda associação entre a aparência mais velha do que a idade cronológica de um indivíduo com seu quadro geral de saúde física, desempenho cognitivo e mortalidade geral. Dessa forma, a percepção da idade aparente pode ser uma estimativa do impacto dos determinantes de saúde, e de como o organismo está envelhecendo como um todo^(3,5,11,12).

A maioria dos estudos sobre idade aparente foi conduzida com populações idosas e não considerou a influência de cuidados dermatológicos na percepção da idade. Além disso, até o momento, não há uma quantificação de cada fator isolado na percepção da idade aparente na população adulta brasileira.

Este estudo objetivou identificar fatores associados à diferença entre a idade aparente e idade cronológica de mulheres ocidentais, durante o menacme.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Conduziu-se um estudo transversal, no qual foram avaliadas mulheres da região de Botucatu, São Paulo (Brasil), com idades entre 30 e 50 anos, de fenótipos ocidentais e fototipos I a IV de Fitzpatrick, em idade fértil, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – anexo II). O

protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (nº 4.979.053).

O estudo não incluiu homens, mulheres de fototipo V ou superior, de fenótipos asiático, indígena ou negroide, aquelas que realizaram procedimentos estéticos nos últimos 12 meses, gestantes, lactantes, imunossuprimidas (seja por medicação imunossupressora, diagnóstico oncológico ou de síndrome da imunodeficiência adquirida), assim como mulheres menopausadas.

A pesquisadora principal triou pacientes e funcionários do Ambulatório de Especialidades da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e incluiu aquelas que se encaixavam nos critérios de inclusão e que aceitaram participar do projeto. Esse recrutamento foi realizado entre setembro de 2021 e junho de 2025.

O estudo foi composto por uma amostra não randomizada, com indivíduos consecutivamente disponíveis e elegíveis.

Fotografias

Foram realizadas três fotografias de alta resolução da face das pacientes, de frente e de perfil bilateralmente, sem uso de maquiagem (figura 1). As fotos foram padronizadas quanto à distância da câmera e posicionamento da face. Os cabelos foram contidos por faixa, para diminuição de interferências visuais. As imagens foram capturadas pelo mesmo dispositivo (NIKON D7200).

As fotografias foram avaliadas por pesquisador externo, cego, sendo que as estimativas das idades aparentes foram utilizadas para o cálculo da diferença com a idade cronológica (Deltal), sendo $Deltal = Idade\ Aparente - Idade\ Cronológica$. Ou seja, um Deltal negativo significa uma idade aparente menor do que a cronológica, enquanto um Deltal positivo representa uma idade aparente maior, sendo pior quanto maior o seu valor.

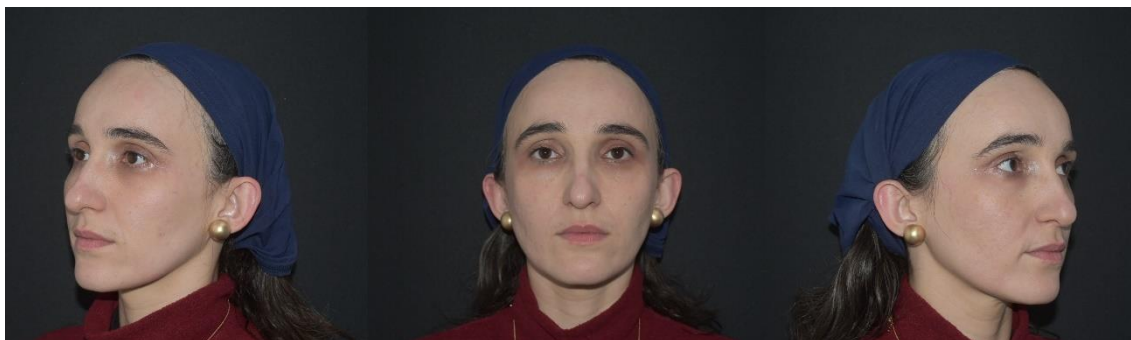


Figura 1. Fotos padronizadas da mesma paciente, frontal e a 45°, bilateralmente (arquivo da pesquisadora).

Questionário e coleta do material

As pacientes responderam a um questionário demográfico, clínico e epidemiológico (anexo III), autopreenchido, sem a interferência do pesquisador.

Subsequentemente, foi realizada coleta de material biológico da mucosa jugal das participantes, por meio de fricção da mucosa, para avaliação do comprimento relativo dos telômeros (CRT).

A coleta foi realizada por meio de *swab* estéril, e as amostras foram armazenadas em tampão para preservação do DNA (ESwab®, Copan Diagnostic Inc., Murrieta, CA, USA) ou soro fisiológico. As amostras foram mantidas refrigeradas em isopor ou caixa térmica com gelo. Seu processamento inicial ocorreu no mesmo dia da coleta, por meio de protocolo específico para extração de DNA (anexo IV).

Análise dos telômeros

Foi realizada mensuração relativa do comprimento telomérico (CRT) em relação ao gene de cópia simples por *real-time quantitative polymerase chain reaction* (qPCR), primeiramente descrita por Cawthon⁽¹³⁾. Os métodos de extração de DNA e análise dos telômeros estão expressos no anexo V^(7,13,14,15,16).

Análise estatística e dimensionamento amostral

A variável dependente do estudo foi o Delta. As variáveis independentes compuseram oito blocos hierárquicos: fatores ginecológicos e obstétricos; atividade física; dieta e nutrição; ansiedade, depressão e sono; comorbidades e drogas; exposição ambiental; cuidados com a pele e procedimentos dermatológicos; características pessoais e familiares (Tabela 1).

Tabela 1. Blocos de variáveis segundo os grupos hierárquicos do estudo.

Bloco	Variáveis
Variáveis de ajuste	Idade, cor da pele (autorreferida)
Características pessoais e familiares	Composição corporal, escolaridade, renda, aparência materna, aparência paterna, vive acompanhada, cabelos brancos, olhos claros, comprimento relativo dos telômeros
Comorbidades e drogas	Hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipotireoidismo, hipertireoidismo, tempo de uso de óculos corretivo, tempo de tabagismo, tabagismo passivo, número de medicamentos em uso
Fatores ginecológicos e obstétricos	Número de gestações, contraceptivo hormonal
Exposição ambiental	Poluição, exposição solar diária desprotegida, exposição solar ocupacional, moradia em área rural
Atividade física	Intensidade da atividade física
Ansiedade, depressão e sono	Depressão, ansiedade, qualidade do sono, dificuldade de respiração noturna, prática de ioga/meditação, <i>hobby</i>
Cuidados dermatológicos	Hidratação da pele, filtro solar diário, sabonete dermatológico, banho quente, bucha facial, toxina botulínica, preenchimento, <i>peeling</i> químico
Nutrição e dieta	Padrões de dieta, hábitos alimentares

A atividade física foi avaliada segundo as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) e dividida em sedentarismo, exercício leve/moderado e exercício intenso⁽¹⁷⁾.

Os padrões dietéticos foram avaliados a partir da frequência de consumo de 40 alimentos, cujos padrões foram definidos por análise dos dois primeiros

componentes principais, extraídos pela matriz de correlação policórica, e rotacionados pela técnica *promax*. A adequação da amostra foi avaliada pelo fator Kaiser-Meyer-Olkin, e o teste de esfericidade de Bartlett^(18,19,20,21).

Ansiedade e depressão foram avaliados pela escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), em que se utilizou como ponto de corte o escore de oito pontos para cada domínio⁽²²⁾. Os itens qualidade do sono e de dificuldade respiratória foram extraídos do inventário de Pittsburgh⁽²³⁾. A consistência interna dos escores foi avaliada pelo coeficiente ω -McDonald⁽²⁴⁾.

Devido à grande ocorrência de colinearidades em estudos com múltiplas variáveis comportamentais, a variação da Deltal foi avaliada dentro de cada bloco hierárquico, ajustada por idade e cor da pele, a partir de um modelo linear generalizado, ajustado para a distribuição de probabilidade subjacente (regressão gama) com função de ligação identidade e estrutura robusta. Os dados faltantes (até 10% da variável ou do caso) foram definidos pelo método de imputação múltipla⁽²⁵⁾. As colinearidades foram avaliadas pelo VIF (*Variance Inflation Factor*) de cada variável e pelo Teste de Durbin-Watson⁽²⁶⁾.

As variáveis significativas dentro de cada bloco compuseram o modelo final explicativo. A dimensão do efeito foi avaliada pelo coeficiente beta da regressão e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Os dados foram tabulados em IBM SPSS 29v. Foi considerado significativo $p \leq 0,05$ ⁽²⁷⁾.

O comportamento multivariado conjunto de covariáveis do estudo foi modelado a partir da análise de correspondência múltipla de duas dimensões e dispostas no mapa perceptual, formado pelas variáveis com carga fatorial $>0,1$. A dimensão do efeito foi estimada pela inércia em cada dimensão e as associações entre as variáveis foram representadas pelas suas proximidades geométricas^(28,29).

A amostra foi dimensionada a partir de uma pré-análise com os 150 primeiros casos incluídos. O dimensionamento amostral se baseou na estimativa de um modelo final com até 18 covariáveis, a partir da fórmula de Freeman ($n = 10k + 10$), totalizando 190 participantes⁽³⁰⁾.

RESULTADOS

Foram avaliadas 195 mulheres cujo Deltal variou de -7 a 21 anos. Os principais dados demográficos e a análise de cada bloco estão demonstrados nas Tabelas 2 a 9. Destacam-se a adequada representação de participantes para as diferentes variáveis investigadas.

Entre as características pessoais e familiares (Tabela 2), cor da pele mais escura, composição corporal eutrófica e maior escolaridade se confirmaram como elementos associados à menor Deltal. Maior renda também mostrou associação com menor aparência etária, entretanto, houve colinearidade com a escolaridade, e foi excluída em detrimento da associação mais fraca daquela. Nessa amostra, o comprimento relativo dos telômeros (CRT) não se associou com menor Deltal.

Entre as características ginecológicas e obstétricas, o maior número de filhos se associou com maior idade aparente (Tabela 3).

Quanto à prática de exercícios físicos, em relação ao sedentarismo, práticas leves ou intensas foram associadas à menor idade aparente (Tabela 4).

Tabela 2. Análise das características pessoais e familiares, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%)	p-valor ^a
Idade (anos)*	39,6 (6,6)	0,05 (-0,09 a 0,19)	0,493
Cor da pele [#]			<0,001
Muito claro	29 (15%)	-	
Claro	53 (27%)	-1,18 (-3,78 a 1,42)	
Médio	55 (28%)	-3,19 (-5,81 a -0,56)	
Moreno claro	39 (20%)	-3,73 (-6,53 a -0,94)	
Moreno escuro	19 (10%)	-6,84 (-10,10 a -3,59)	
Olhos claros [#]	33 (17%)	-1,09 (-3,18 a 1,00)	0,308
Composição corporal [#]			0,004
Magro / Eutrófico (IMC<25kg/m ²)	75 (38%)	-	
Sobrepeso	64 (33%)	2,62 (0,58 a 4,67)	
Obeso (IMC>30kg/m ²)	56 (29%)	2,86 (1,00 a 4,73)	
Escolaridade [#]			<0,001
Fundamental	30 (15%)	-	
Médio	68 (35%)	-2,40 (-5,47 a 0,66)	
Superior	97 (50%)	-6,99 (-9,93 a -4,02)	
Renda familiar (R\$) [#]			
<1000	14 (7%)	COL	
1000 a 3000	58 (30%)	COL	
3000 a 5000	43 (22%)	COL	
>5000	80 (41%)	COL	
Aparência materna envelhecida [#]	39 (20%)	1,58 (-0,88 a 4,03)	0,410
Aparência paterna envelhecida [#]	33 (17%)	2,50 (-0,02 a 5,02)	0,073
Vive acompanhada [#]	138 (71%)	-0,43 (-2,00 a 1,14)	0,588
Cabelos brancos [#]	141 (72%)	-0,70 (-2,52 a 1,12)	0,451
Comprimento relativo dos telômeros*	0,93 (0,51)	-0,39 (-1,88 a 1,11)	0,612

Regressão gama: p(intercepto)<0,01; p(modelo)<0,01.

^a p-valor, análise multivariada; IMC: índice de massa corporal; COL: Excluído por colinearidade; * média (DP); [#] n (%)

Tabela 3. Análise de características ginecológicas e obstétricas, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%) ^a	p-valor ^{a,b}
Número de filhos*	1 (0–2)	1,72 (1,04 a 2,40)	<0,001
Contraceptivo hormonal oral [#]	56 (29%)	0,98 (-0,92 a 2,85)	0,315

Regressão gama: p(intercepto)=0,01; p(modelo)<0,01.

^a dados ajustados para cor da pele e idade; ^b p-valor, análise multivariada;

* mediana (P25 – P75); [#] n (%)

Tabela 4. Análise das características da atividade física, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%) ^a	p-valor ^{a,b}
Intensidade do exercício físico [#]			<0,001
Sedentário	98 (50%)	-	
Exercício regular leve/moderado	71 (36%)	-2,90 (-4,65 a -1,14)	
Exercício intenso	26 (14%)	-4,40 (-6,55 a -2,25)	

Regressão gama: p(intercepto)<0,01; p(modelo)<0,01.

^a dados ajustados para cor da pele e idade; ^b p-valor, análise multivariada; [#] n (%)

A extração dos dois primeiros componentes principais das frequências alimentares resultou em padrões interpretados como ocidental e saudável. A variância explicada dos dois componentes foi de 25%, o coeficiente KMO foi de 0,72 e o teste de esfericidade de Bartlett resultou $p < 0,001$. Os alimentos com maior carregamento fatorial no padrão ocidental foram: batata frita, *fast food*, frituras, doces, pizza, refrigerante, embutidos e arroz branco. Os com maior carregamento na dieta saudável foram: aveia, castanhas, mel, arroz integral, frutas e legumes (Apêndice I).

A tabela 5 demonstra que, do ponto de vista de nutrição, hábitos alimentares e padrões de dieta, as participantes aderentes à dieta saudável apresentaram aparência média 1,6 anos mais jovem.

Uma análise suplementar quanto aos alimentos agrupados como laticínios, proteínas, carboidratos, fibras, ultraprocessados, gorduras, estimulantes e antioxidantes revelou que apenas os antioxidantes (legumes, verduras, frutas, azeite, iogurtes) foram independentemente associados à menor Deltal ($\beta = -4,21$, IC 95% -7,14 a -1,69; $p < 0,01$).

Tabela 5. Análise das características da nutrição e dieta, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%) ^a	p-valor ^{a,b}
Padrão da dieta*			
PC1 (Saudável)	0,00 (1,11)	-1,57 (-3,26 a -1,67)	<0,001
PC2 (Ocidental)	0,00 (0,99)	-0,97 (-3,56 a -0,26)	0,030
Número de refeições por dia*	3,7 (1,0)	-0,11 (-0,73 a 1,09)	0,703
Suplementos diários [#]			
Polivitamínicos	25 (13%)	0,11 (-2,05 a 2,28)	0,917
Complemento proteico	14 (7%)	-1,86 (-4,58 a 0,86)	0,181
Colágeno oral	20 (10%)	0,96 (-1,47 a 3,40)	0,438
Açúcar nas bebidas	137 (68%)	2,09 (-0,10 a 4,27)	0,061
Sal na refeição	99 (51%)	-0,11 (-1,61 a 1,40)	0,888

Regressão gama: p(intercepto)<0,01; p(modelo)<0,01.

^a dados ajustados para cor da pele e idade; ^b p-valor, análise multivariada;

* média (DP); [#] n (%); PC: Componente principal

Quanto aos parâmetros de exposição ambiental, aquelas mulheres com maior tempo diário de exposição solar e que referem exposição laboral apresentaram maior envelhecimento (Tabela 6). Para cada hora de exposição solar diária houve aumento de 1 ano na idade aparente.

Tabela 6. Análise das características de exposição ambiental, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%) ^a	p-valor ^{a,b}
Exposição solar diária (horas)*	0 (0–1)	1,05 (0,21 a 1,89)	0,015
Mora em área Rural [#]	19 (10%)	1,54 (-1,12 a 4,19)	0,256
Exposição solar laboral [#]	63 (32%)	3,30 (1,43 a 5,17)	<0,01
Exposição a poluição / fumaça [#]	56 (29%)	-0,22 (-2,16 a 1,73)	0,827
Prática de esporte exposto ao sol [#]	24 (12%)	-1,69 (-4,23 a 0,85)	0,192

Regressão gama: p(intercepto)<0,01; p(modelo)<0,01.

^a dados ajustados para cor da pele e idade; ^b p-valor, análise multivariada;

* mediana (P25 – P75); [#] n (%)

Os questionários HAD-D, HAD-A e Pittsburg apresentaram alta consistência interna, o coeficiente ω -McDonald resultou 0,811, 0,819 e 0,758, respectivamente. Uso regular de antidepressivos foram referidos por 37 (19%) da amostra, e ansiolíticos, por 12 (6,2%). Quando avaliadas as características emocionais e do sono, escores de risco para depressão e as que referem dificuldade respiratória noturna apresentaram associação com maior idade aparente (Tabela 7).

Tabela 7. Análise das características de ansiedade, depressão e qualidade do sono, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%) ^a	p-valor ^{a,b}
Ansiedade [#]	95 (49%)	0,94 (-1,83 a 2,02)	0,923
Depressão [#]	56 (29%)	2,52 (0,05 a 4,99)	0,046
Escore de Pittsburg*	25,36 (7,01)	0,00 (-0,15 a 0,15)	0,986
Dificuldade de respiração noturna [#]	31 (16%)	3,52 (0,34 a 6,70)	0,030
Prática de meditação / loga [#]	7 (4%)	1,33 (-4,47 a 7,13)	0,653
Hobby [#]	93 (48%)	0,69 (-2,49 a 1,11)	0,452

Regressão gama: p(intercepto)=0,03; p(modelo)<0,01.

^a dados ajustados para cor da pele e idade; ^b p-valor, análise multivariada; [#] n (%); * média (SD)

Entre as comorbidades e exposição a drogas, hipertensão arterial e o tempo de tabagismo se associaram à maior idade aparente (Tabela 8). Quanto ao consumo de álcool, apenas uma participante referiu consumir vinho todos os dias e outra, cerveja, diariamente, ambas em pequenas quantidades.

Tabela 8. Análise das características de comorbidades e drogas, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%) ^a	p-valor ^{a,b}
Hipertensão arterial [#]	34 (17%)	2,33 (0,14 a 4,49)	0,037
Diabetes <i>mellitus</i> [#]	18 (9%)	-1,07 (-3,86 a 1,72)	0,451
Hipotireoidismo [#]	17 (9%)	-2,61 (-6,64 a 1,42)	0,205
Hipertireoidismo [#]	4 (2%)	-1,86 (-5,90 a 2,17)	0,366
Hipercolesterolemia [#]	24 (12%)	1,50 (-1,70 a 4,70)	0,359
Hipertrigliceridemia [#]	15 (8%)	1,34 (-1,35 a 4,03)	0,328
Tempo de tabagismo (10 anos)*	0 (0–0)	2,73 (1,74 a 3,72)	<0,001
Fumo passivo [#]	16 (8%)	-1,15 (-3,70 a 1,40)	0,378
Tempo de uso de óculos (10 anos)*	4 (0–15)	-0,41 (-1,15 a 0,33)	0,280
Número de medicamentos em uso*	2 (1–4)	-0,09 (-0,54 a 0,36)	0,692
Consultas médicas regulares [#]			0,743
Mais que 2 anos	41 (21%)	-1,43 (-3,99 a 1,13)	
Cada 2 anos	11 (6%)	-0,96 (-6,43 a 4,50)	
1x ao ano	67 (34%)	-0,92 (-3,10 a 1,25)	
>1x ao ano	76 (39%)	-	

Regressão gama: p(intercepto)<0,01; p(modelo)<0,01.

^a dados ajustados para cor da pele e idade; ^b p-valor, análise multivariada;

* mediana (P25 – P75); [#] n (%)

Entre as características do cuidado com a pele, o uso diário de filtro solar e a aplicação de toxina botulínica mostraram-se fatores associados à menor idade aparente (Tabela 9).

Tabela 9. Análise das características de cuidados com a pele, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	Valores	β (IC 95%) ^a	p-valor ^{a,b}
Sabonete dermatológico [#]	106 (54%)	-0,78 (-2,57 a 1,02)	0,396
Hidratante diário [#]	92 (47%)	-0,88 (-2,70 a 0,94)	0,344
Lava o rosto com bucha [#]	42 (22%)	-0,78 (-2,38 a 0,81)	0,337
Temperatura do banho [#]			0,312
Morno	126 (65%)	-	
Quente	69 (35%)	-0,83 (-2,45 a 0,78)	
Filtro solar [#]			0,018
Só na praia	53 (27%)	-	
Quando pega sol	36 (19%)	-0,06 (-2,36 a 2,23)	
Diariamente	106 (54%)	-2,35 (-4,52 a -0,18)	
Toxina botulínica [#]	54 (28%)	-4,03 (-5,85 a -2,22)	<0,001
Preenchimento facial [#]	16 (8%)	-1,70 (-3,84 a 0,44)	0,119
Peeling químico [#]	31 (16%)	-0,95 (-2,87 a 0,97)	0,333

Regressão gama: p(intercepto)<0,01; p(modelo)<0,01.

^a dados ajustados para cor da pele e idade; ^b p-valor, análise multivariada; [#] n (%)

O modelo final, composto pelas variáveis significativas dentro de cada bloco, está disposto na tabela 10. Mulheres com cor da pele mais clara, com maior número de gestações (desde que tenham maior IMC), menos escolarizadas, que aderem menos a dieta saudável, que apresentam maior tempo de tabagismo e que não realizam a aplicação de toxina botulínica apresentaram superioridade entre a idade aparente e a cronológica.

Devido à colinearidade, houve a necessidade de composição das variáveis “composição corporal” e “número de filhos”, e também de “hipertensão arterial” e “depressão”. O modelo sem as variáveis compostas apresenta comportamento semelhante. A incorporação no modelo final das variáveis com significância marginal nos blocos anteriores (“adição de açúcar nas bebidas” e “aparência paterna envelhecida”) não resultaram significantes se incluídas no modelo final.

Entre as variáveis que formaram o modelo final, o maior peso se concentrou na cor da pele, escolaridade, tempo de tabagismo, uso de toxina botulínica, número de filhos, dieta saudável e uso de filtro solar diariamente.

Tabela 10. Modelo final composto pelas variáveis significativas em cada bloco, segundo a diferença de idade aparente das 195 mulheres adultas participantes.

Variáveis	β (IC 95%)	β_{SE}	p-valor ^a
Idade (anos)	-0,05 (-0,20 a 0,93)	-0,02	0,476
Cor da pele		0,31	<0,001
Muito clara / clara	4,36 (2,82 a 5,90)		
Média	2,29 (0,72 a 3,86)		
Morena clara / escura	-		
Número de filhos		0,14	
IMC>25 kg/m ²	0,96 (0,17 a 1,75)		0,017
IMC≤25 kg/m ²	-0,14 (-1,31 a 1,04)		0,822
Escolaridade superior	-2,96 (-5,14 a -0,77)	-0,26	0,008
Exposição solar diária (h)	0,18 (-0,28 a 0,64)	0,05	0,440
Exposição solar laboral	0,15 (-1,85 a -2,15)	0,03	0,884
Atividade física	0,09 (-1,73 a -1,91)	0,02	0,922
Tempo de tabagismo (10 anos)	1,26 (0,43 a 2,09)	0,17	0,003
Dieta saudável	-1,15 (-1,99 a -0,32)	-0,11	0,007
Dieta ocidental	-0,03 (-0,83 a 0,77)	-0,02	0,937
Hipertensão ou depressão	0,20 (-1,73 a 2,13)	0,06	0,840
Dificuldade de respiração noturna	0,47 (-1,70 a 2,64)	0,06	0,673
Filtro solar diário	-0,99 (-2,25 a 0,26)	-0,10	0,122
Toxina botulínica	-2,37 (-4,29 a -0,44)	-0,18	0,016

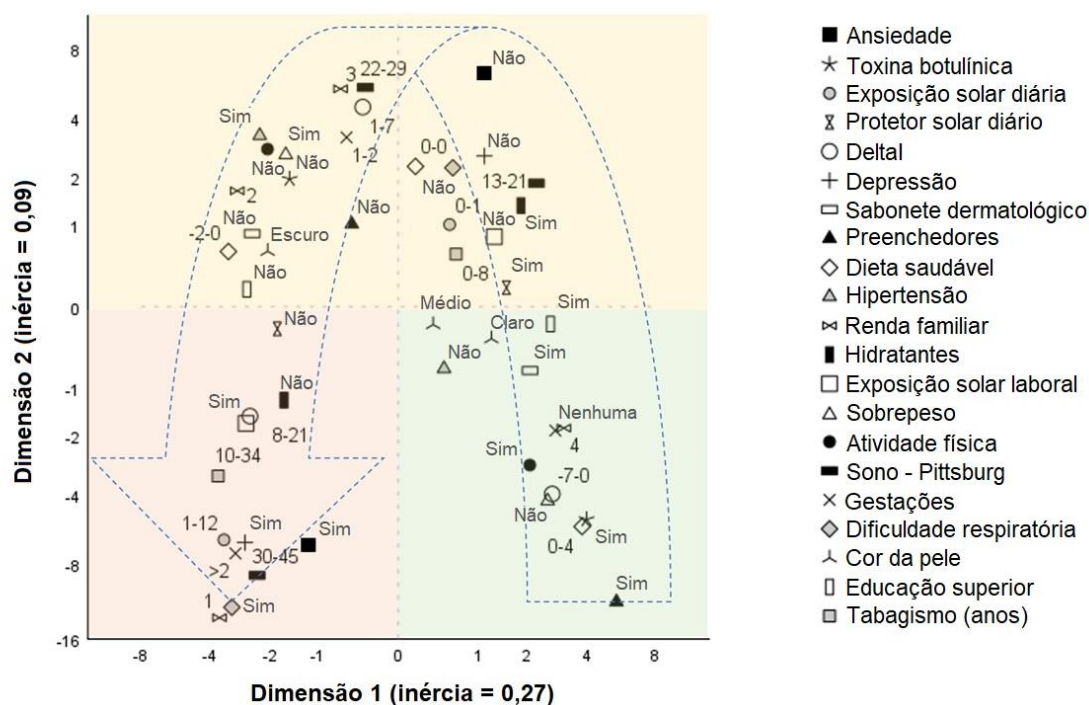
p(intercepto)<0,01; p(modelo)<0,01; R² = 42,2%, Durbin-Watson = 1,81

^a p-valor, análise multivariada; β_{SE} : coeficiente beta padronizado da regressão; IMC: índice de massa corporal;

A figura 2 apresenta o mapa perceptual com as covariáveis que mais contribuíram com a variância do construto estudado. Ponderados conjuntamente, os menores Deltal (quadrante inferior direito, em verde), se aproximaram a maior renda, nuliparidade, dieta saudável, atividade física, composição corporal eutrófica, níveis pressóricos normais, educação superior, e maior cuidado dermatológico (sabonetes, toxina botulínica, preenchimento facial).

Já os maiores Deltal (quadrante inferior esquerdo, em vermelho) se aproximaram de menor renda, maior tempo de tabagismo, ansiedade, depressão, pior qualidade de sono, exposição solar diária e ocupacional, má aderência ao filtro solar, e a cuidados dermatológicos (hidratantes).

Figura 2. Análise de correspondência múltipla: mapa perceptual com as covariáveis que carregaram $>0,1$ na inércia do modelo.



DISCUSSÃO

A investigação de elementos pessoais, comportamentais e ligados à exposição demonstraram influência na percepção da idade aparente de mulheres brasileiras, com fenótipo ocidental, durante o menacme.

Cores de pele mais escuras mostraram-se fatores constitucionais que levaram à menor percepção de idade. Peles mais escuras apresentam maior densidade de melanina na epiderme, e, sendo mais resistentes à radiação ultravioleta, o principal fator ambiental do envelhecimento cutâneo. Em tempo, diversos genes relacionados à pigmentação da pele (como MC1R, MFSD12 e TYR) foram associados à carcinogênese e envelhecimento cutâneo^(31,32,33,34,35,36,37,38).

Nessa amostra, a composição corporal eutrófica, a prática de exercícios e a dieta de padrão saudável associaram-se ao menor envelhecimento. Sedentarismo, dieta rica em gorduras e carboidratos são elementos que contribuem para a obesidade e tônus oxidativo do organismo. A prática regular de exercícios, ainda, pode favorecer a composição corporal contribuindo para a

melhor estimativa etária^(39,40,41,42,43). Quando ponderado com as demais variáveis, apenas a dieta saudável manteve-se como significativamente influente na percepção da idade facial mais jovem.

Uma dieta rica em antioxidantes (padrão de dieta “saudável”) mostrou-se relevante na diminuição do envelhecimento. Os antioxidantes, como as vitaminas E e C, neutralizam espécies reativas de oxigênio (ERO) por meio da doação de elétrons, diminuindo seu efeito na pele e, portanto, o processo de envelhecimento. Antioxidantes são largamente encontrados na chamada dieta mediterrânea, composta de legumes, folhas, peixes, grãos e castanhas^(39,40,44).

Exercícios regulares (a partir de 4 horas por semana de exercícios aeróbicos de alta intensidade) reduziram o adelgaçamento do estrato córneo em comparação com controles sedentários (menos de 1 hora por semana de exercícios aeróbicos de alta intensidade) enquanto controlavam a exposição ao sol⁽⁴¹⁾. Também aumentou a expressão de *Pgc-1 α* pós-exercício, que regula a biogênese mitocondrial, indicando potencial redução do envelhecimento celular^(42,43). No contexto do envelhecimento facial, a análise conjunta com as demais variáveis não indicou, de forma independente, atividade física como fator associado ao envelhecimento.

A maior idade aparente em mulheres com maior prole pode refletir diferentes aspectos, como maior demanda de tempo familiar, comprometimento afetivo, do sono, e ainda pode se associar com menor escolaridade, visto que mulheres com maior grau de escolaridade tendem a realizar planejamento familiar de forma mais efetiva e consistente⁽⁴⁵⁾. As mães com maior escolaridade têm uma chance três vezes maior de terem até dois filhos, quando comparadas com aquelas com ensino fundamental incompleto no Brasil⁽⁴⁶⁾. Neste estudo, mulheres com maior compleição física tiveram envelhecimento facial mais notável, em função do maior número de gestações.

A aparência mais envelhecida em mulheres com exposição solar sem proteção e/ou relacionada ao trabalho está relacionada à radiação UV como o maior influenciador do fotoenvelhecimento, estando diretamente relacionado ao surgimento de rugas, manchas e lesões malignas ou pré-malignas, bem como à degeneração do colágeno^(1,34,37,38,43,47,48,49,50,51,52). Nessa casuística, o uso de

filtro solar diário suplantou a importância do trabalho exposto ao sol e da exposição solar diária, quanto ao envelhecimento facial.

Há importante diferença no envelhecimento facial em mulheres caucasianas expostas ao sol, sendo estimada uma diferença de 2% do dano solar repercutindo em três anos na idade aparente⁽³⁷⁾. A radiação UV estimula na pele a geração de ERO, o que desencadeia uma série de ativações proteicas (proteína quinase ativada por mitógeno, p38, cinase N-terminal c-Jun, proteína ativadora de transcrição 1) que culminam no aumento de expressão de metaloproteinases de matriz nos queratinócitos e na derme. Além disso, os fibroblastos dérmicos adquirem um aspecto senescente – fator de grande importância no envelhecimento cutâneo – com expressão de SA- β gal e aumento dos níveis de p53, p21, microRNAs e p16INK4a, bem como mutações no genoma das mitocôndrias^(35,53).

No nosso estudo, sintomas depressivos foram relacionados à percepção de maior idade aparente. Indivíduos com transtorno depressivo maior apresentam sobreposição significativa entre as anormalidades biológicas inerentes ao quadro psiquiátrico e mudanças biológicas observadas durante o processo de envelhecimento. Depressão leva ao aumento do tônus oxidativo e à redução do autocuidado, contribuindo para o aspecto de envelhecimento⁽⁵⁴⁾. Na análise conjunta com as demais variáveis, a variável depressão apresentou colinearidade com variáveis de outros blocos, dificultando sua análise, de forma independente, como fator associado ao envelhecimento no modelo final.

Além disso, o estresse psicológico crônico contribui para a disfunção imunológica, liberação de ERO e danos ao DNA. Danos cumulativos aos mecanismos de reparo celular e de DNA desempenham um papel na capacidade decrescente do corpo de se reparar⁽⁵⁵⁾. O estresse oxidativo danifica especificamente os promotores dos genes responsáveis pela manutenção celular, incluindo enzimas antioxidantes e de reparo de DNA⁽⁵⁶⁾. Na pele, radicais livres não controlados podem destruir células e componentes celulares, incluindo fibras de colágeno e elastina, resultando na formação de sulcos e rugas, além da potencial carcinogênese^(57,58,59).

Uma coorte prospectiva de 12.761 participantes maiores de 20 anos que foram avaliados quanto à depressão foi analisada usando o Questionário de

Saúde do Paciente-9 (PHQ-9), enquanto o envelhecimento biológico acelerado foi medido usando a aceleração da idade aparente. Neste estudo, observou-se associação positiva entre depressão maior e aumento da idade aparente, bem como ao aumento da mortalidade cardiovascular, ao longo do acompanhamento médio de 11,3 anos⁽⁶⁰⁾.

Nessa amostra, sintomas relacionados à dificuldade respiratória noturna também apresentaram associação com uma maior idade aparente. A apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido recentemente associada ao declínio cognitivo precoce, estresse oxidativo, com redução do comprimento do telômero nos leucócitos, sugerindo envelhecimento celular acelerado, o que pode ser percebido na pele⁽⁶¹⁾. Além disso, distúrbios no sono se tornam mais comuns com o envelhecimento, e as mulheres tendem a ter maior dificuldade para dormir, sendo que o sono de qualidade ruim foi relacionado à dificuldade em executar as atividades diárias⁽⁶²⁾. A análise conjunta com as demais variáveis não indicou, de forma independente, dificuldade respiratória como fator associado ao envelhecimento.

Em um estudo prospectivo, com 599 indivíduos com suspeita de AOS, medidos através do índice de apneia do sono (IAS), foram avaliados o desgaste do telômero, disfunção mitocondrial e instabilidade genômica, entre outros fatores relacionados ao envelhecimento. Foi encontrada uma relação dose-resposta entre o IAS e disfunção mitocondrial e instabilidade genômica, apesar de não ter sido observada associação entre o comprimento telomérico e IAS sugestivo de AOS⁽⁶³⁾.

Houve ainda associação entre a hipertensão arterial e maior envelhecimento aparente. O estresse oxidativo arterial, envelhecimento cardíaco e dos vasos são componentes que podem acometer a pele. Vários mecanismos-chave, incluindo inflamação, estresse oxidativo e disfunção endotelial, são comuns ao envelhecimento biológico e ao desenvolvimento da hipertensão^(64,65). Além disso, uma idade aparente maior do que a real é relacionada com maior mortalidade^(3,4,11,64,65). Nesses termos, a idade aparente, mais que uma questão estética, pode ser considerada como um marcador de morbidade⁽⁴⁾. Hipertensão também apresentou importante colinearidade com as demais variáveis,

prejudicando a avaliação de seu papel independente no envelhecimento facial, no modelo final.

De forma relevante, houve associação entre o tempo de tabagismo e uma maior idade aparente. Poluição e o tabagismo podem estar relacionados ao surgimento de lentigos, e não só a radiação UV, sendo esses três elementos considerados os maiores causadores do envelhecimento cutâneo. Além do estresse oxidativo, o tabagismo e a poluição podem induzir a secreção de IL-8 pelos queratinócitos, sendo que o ato de fumar se relacionou também com o fotodano em pacientes com câncer de pele^(1,4,43,47,49,51,66,67,68). Martires et al concluíram que o tabagismo está associado a maior fotodano⁽¹⁾, enquanto Rexbye et al quantificaram que o fumo de 20 cigarros por dia por 20 anos se iguala ao envelhecimento de 1 ano em homens. O impacto, neste estudo, não foi tão importante nas mulheres, porém havia menos integrantes do sexo feminino e ainda menos fumantes nesse grupo⁽⁶⁶⁾.

As mulheres estudadas mostraram menor idade aparente em pacientes sob uso regular de filtro solar ou que se submeteram ao tratamento anterior com toxina botulínica. O uso irregular de filtro solar é relacionado a um maior fotoenvelhecimento, maior índice de queratoses actínicas e surgimento de cânceres de pele, enquanto sua aplicação rotineira é capaz de proteger contra danos ao DNA e reduzir os níveis de metaloproteinases da matriz extracelular^(1,3,36,37,48,53,57). Nanzadsuren et al concluíram que a falta do uso regular de protetor solar leva a uma maior graduação de idade⁽⁴⁹⁾.

O envelhecimento facial não é um fenômeno cutâneo independente, mas acomete todas as suas camadas: epiderme, derme, tecido celular subcutâneo, musculatura e ossos. Os músculos podem apresentar hipo ou hipertonicidade. A aplicação regular de toxina botulínica, a longo prazo, previne o surgimento de rítdes fixas ao diminuir a movimentação muscular, mas também gera um remodelamento dermoepidérmico^(69,70,71,72,73). Ademais, algumas revisões sistemáticas demonstraram melhora dos sintomas depressivos em pacientes submetidas à toxina botulínica⁽⁷⁴⁾, outro fator associado ao envelhecimento e à percepção de uma idade aparente maior que a cronológica no nosso estudo, o que mostra um possível efeito aditivo da toxina na melhora do envelhecimento além da paralisia muscular com consequente redução das rítdes.

Para a faixa etária das mulheres amostradas, o comprimento relativo dos telômeros (CRT) não se associou ao Deltal, o que pode ser mais determinante em idosos⁽⁶⁾. Telômeros encurtam com o tempo, mas a velocidade dessa redução se estabiliza após os 30 anos em adultos saudáveis. Assim, dentro de um intervalo etário relativamente estreito, como o desta amostra, e em se tratando de participantes mais jovens, as diferenças de CRT podem não ser suficientemente expressivas para refletir mudanças clínicas perceptíveis na aparência facial. Essa ausência de relação do comprimento telomérico com o envelhecimento também foi demonstrada por Pinilla et al. ao pesquisar o papel da AOS no envelhecimento⁽⁶³⁾. Ainda, a amostra foi obtida a partir de células da mucosa bucal, tecido epitelial com rápida renovação e altamente influenciado por fatores locais (como microbiota, inflamação, exposição a agentes químicos e mecânicos). Essa amostra pode não refletir adequadamente o envelhecimento de tecidos cutâneos dérmicos mais profundos, que são os principais determinantes da flacidez, sulcos e perda de volume facial — aspectos fundamentais para a percepção do envelhecimento. Em se estudando a pele *in si*, pode ocorrer de haver diferença entre os telômeros da pele fotoexposta e da pele protegida do sol. É possível que o estudo da metilação de genes do DNA relacionados ao envelhecimento possa ilustrar melhor o envelhecimento endógeno do que o encurtamento telomérico, porém esse aspecto não foi abordado neste estudo.

Este estudo apresenta limitações ligadas ao desenho transversal, aos vieses de memória ligados aos aspectos comportamentais, à pequena variação de idade, às participantes serem relativamente jovens, à não-randomização da amostra e por ser monocêntrico, o que não impediu a comparação interna das covariáveis para a associação entre Deltal e os fatores investigados. O emprego exclusivo de mulheres em idade fértil visou homogeneizar a amostra, a fim de maximizar o poder de investigação do impacto de fatores ambientais e comportamentais, visto que a menopausa é um fator de grande impacto na saúde e aparência femininas, e mulheres muito jovens sofreram menor efeito da pressão ambiental nos seus fenótipos. Finalmente, o estudo de mais de 30 variáveis simultâneas impõe dificuldades analíticas, o que torna o estudo mais original por ponderar diferentes dimensões do envelhecimento facial.

Finalmente, a análise de correspondência múltipla não é afetada por colinearidades, e permitiu confirmar os fatores associados à diferença de idade identificados em todos os blocos hierárquicos. Os diferentes fatores comportamentais e de exposição apresentaram uma trajetória geométrica no modelo que acompanham as categorias de Deltal, sugerindo que tenham alta correspondência entre si. De fato, o acesso a tratamentos dermatológicos ocorre em mulheres com maior renda. Os trabalhos expostos ao sol são mais frequentes entre os menos escolarizados. A prática de exercício físico acompanha a dieta saudável, normotensão arterial, menor prole e constituição corporal eutrófica. Depressão, ansiedade e prejuízo do sono ocorreram em mulheres com maior prole e menor renda. Esses elementos sugerem que intervenções para melhorar a idade aparente devam envolver diferentes dimensões da vida, ao invés do uso único de um produto ou procedimento.

Novas investigações envolvendo outros grupos étnicos, homens, diferentes faixas etárias e as vias celulares da influência desses fatores (p.ex. metilação gênica) devem ser explorados a fim de ampliar o conhecimento acerca do envelhecimento da pele.

Concluindo, a percepção de maior envelhecimento facial associou-se, independentemente, à pele mais clara, menor escolaridade, maior número de gestações, tabagismo, padrão dietético não saudável e não usar toxina botulínica. A alta correspondência entre os fatores de exposição e comportamentais sugere que intervenções efetivas no processo de envelhecimento devam envolver diferentes dimensões da vida.

REFERÊNCIAS (formato ABNT):

- [1] MARTIRES, K. J. et al. Factors that affect skin aging: A cohort-based survey on twins. **Archives of Dermatology**, v. 145, n. 12, p. 1375–1379, 2009.
- [2] GUNN, D. A. et al. Why some women look young for their age. **PLoS ONE**, v. 4, n. 12, 2009.
- [3] CHRISTENSEN, K. et al. “Looking old for your age”: Genetics and mortality [1]. **Epidemiology**, v. 15, n. 2, p. 251–252, 2004.
- [4] MEKIĆ, S. et al. Younger facial looks are associate with a lower likelihood of several age-related morbidities in the middle-aged to elderly. **British Journal of Dermatology**, v. 188, n. 3, p. 390–395, 22 fev. 2023.
- [5] HUSSEIN, R. S. et al. Influences on Skin and Intrinsic Aging: Biological, Environmental, and Therapeutic Insights. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 2, 27 fev. 2025.
- [6] BENETOS, A. et al. Telomere Length as an Indicator of Biological Aging. **Hypertension**, v. 37, n. 2, p. 381–385, fev. 2001.
- [7] LIN, J. et al. Telomere length measurement by qPCR – Summary of critical factors and recommendations for assay design. **Psychoneuroendocrinology**, v. 99, p. 271–278, jan. 2019.
- [8] BENETOS, A. et al. A branching model for intergenerational telomere length dynamics. **Journal of mathematical biology**, v. 90, n. 2, p. 21, 2025.
- [9] BENETOS, A. et al. Stochastic branching models for the telomeres dynamics in a model including telomerase activity. p. 1–32, 2024.
- [10] DZIECHCIAŻ, M.; FILIP, R. Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 21, n. 4, p. 835–838, 26 nov. 2014.

- [11] AVILA, F. R. et al. Perceived Age as a Mortality and Comorbidity Predictor: A Systematic Review. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 47, n. 1, p. 442–454, 1 fev. 2023.
- [12] XU, X. et al. Facial aging, cognitive impairment, and dementia risk. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 245, 6 nov. 2024.
- [13] CAWTHON, R. M. Telomere measurement by quantitative PCR. **Nucleic Acids Research**, v. 30, n. 10, p. 47e – 47, 2002.
- [14] RASCHENBERGER, J. et al. Influence of DNA extraction methods on relative telomere length measurements and its impact on epidemiological studies. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 25398, 3 maio 2016.
- [15] BUSTIN, S. A. et al. The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. **Clinical Chemistry**, v. 55, n. 4, p. 611–622, 1 abr. 2009.
- [16] O'CALLAGHAN, N. J.; FENECH, M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. **Biological Procedures Online**, v. 13, n. 1, p. 3, 31 dez. 2011.
- [17] W. **WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour**. [s.l.: s.n.].
- [18] POLO, T. C. F. et al. Dietary patterns of patients with psoriasis at a public healthcare institution in Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, n. 4, p. 452–458, jul. 2020.
- [19] AGUIAR, O. B. DE; VASCONCELOS, A. G. G.; BARREIRO, P. L. D. Identificação de padrões alimentares: comparação das técnicas de análise de componentes principais e de principais eixos fatoriais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019.
- [20] MARCHIONI, D. M. L. et al. Identification of dietary patterns using factor analysis in an epidemiological study in São Paulo. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 3, p. 124–127, maio 2005.
- [21] BARREIRO, P. L. D. et al. Dietary patterns in a nursing team measured by principal component analysis. **Revista da Escola de Enfermagem da**

USP, v. 54, 2020.

- [22] ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. **Hospital Anxiety and Depression Scale. PsycTESTS Dataset**, 11 fev. 2013. Disponível em: <<https://doi.apa.org/doi/10.1037/t03589-000>>
- [23] BUYSSE, D. J. et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**, v. 28, n. 2, p. 193–213, maio 1989.
- [24] DUNN, T. J.; BAGULEY, T.; BRUNSDEN, V. From alpha to omega: A practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. **British Journal of Psychology**, v. 105, n. 3, p. 399–412, 6 ago. 2014.
- [25] MIOT, H. A. Valores anômalos e dados faltantes em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 18, 2019.
- [26] KATZ, M. H. **Multivariable Analysis**. [s.l.] Cambridge University Press, 2011.
- [27] MIOLA, A. C.; MIOT, H. A. P-valor e dimensão do efeito em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 20, 2021.
- [28] WATTS, D. D. Correspondence Analysis: A Graphical Technique for Examining Categorical Data. **Nursing Research**, v. 46, n. 4, p. 235–239, jul. 1997.
- [29] SOURIAL, N. et al. Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 63, n. 6, p. 638–646, 2010.
- [30] HARRELL, F. E. **Regression Modeling Strategies**. Cham: Springer International Publishing, 2015.
- [31] JACOBS, L. C. et al. Comprehensive candidate gene study highlights UGT1A and BNC2 as new genes determining continuous skin color variation in Europeans. **Human Genetics**, v. 132, n. 2, p. 147–158, 11 fev. 2013.

- [32] SQUIRE, L. R. 基因的改变 NIH Public Access. **Neuron**, v. 61, n. 1, p. 1–7, 2009.
- [33] PRAETORIUS, C. et al. NIH Public Access. v. 155, n. 5, 2014.
- [34] KRUTMANN, J. et al. The skin aging exposome. **Journal of Dermatological Science**, v. 85, n. 3, p. 152–161, 2017.
- [35] KRUTMANN, J. et al. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 4, p. 1096–1103, 2021.
- [36] GIOPPPO, I. S. et al. Association between calcium channel blockers and the severity of actinic keratosis on face and scalp: a cross-sectional study. **International Journal of Dermatology**, v. 62, n. 12, p. 1511–1519, 2023.
- [37] FLAMENT, F. et al. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 221, set. 2013.
- [38] ADDOR, F. A. S. Beyond photoaging: Additional factors involved in the process of skin aging. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 11, p. 437–443, 2018.
- [39] CAO, C. et al. Diet and skin aging—from the perspective of food nutrition. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 1–25, 2020.
- [40] KOPP, W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 12, p. 2221–2236, 2019.
- [41] YEH, C. et al. Exercise in dermatology: Exercise’s influence on skin aging, skin cancer, psoriasis, venous ulcers, and androgenetic alopecia. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 87, n. 1, p. 183–184, jul. 2022.
- [42] CRANE, J. D. et al. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by `<scp>AMPK</scp>` and regulates skin metabolism and aging. **Aging Cell**, v. 14, n. 4, p. 625–634, 22 ago. 2015.

- [43] OIZUMI, R.; SUGIMOTO, Y.; AIBARA, H. The Potential of Exercise on Lifestyle and Skin Function: Narrative Review. **JMIR Dermatology**, v. 7, 2024.
- [44] ROLE, T.; AGING, R. S. Diet and Dermatology: v. 13, n. 5, p. 38–43, 2020.
- [45] CRIMMINS, E. M. Social hallmarks of aging: Suggestions for geroscience research. **Ageing Research Reviews**, v. 63, p. 101136, nov. 2020.
- [46] DUARTE, H. F. F. L.; TEIXEIRA, E. C. Efeito do nível de escolaridade sobre a fecundidade no Brasil. **Economia & Região**, v. 9, n. 1, p. 167, 9 fev. 2021.
- [47] ASAKURA, K. et al. Lifestyle factors and visible skin aging in a population of Japanese elders. **Journal of Epidemiology**, v. 19, n. 5, p. 251–259, 2009.
- [48] SABZIPARVAR, A. A.; SHINE, K. P.; FORSTER, P. M. DE F. A Model-Derived Global Climatology of UV Irradiation at the Earth's Surface. **Photochemistry and Photobiology**, v. 69, n. 2, p. 193–202, 2 fev. 1999.
- [49] NANZADSUREN, T. et al. Skin aging risk factors: A nationwide population study in Mongolia risk factors of skin aging. **PLOS ONE**, v. 17, n. 1, p. e0249506, 19 jan. 2022.
- [50] MAYES, A. E. et al. Environmental and lifestyle factors associated with perceived facial age in Chinese women. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, 2010.
- [51] WONG, Q. Y. A.; CHEW, F. T. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 22075, 11 nov. 2021.
- [52] RITTIÉ, L.; FISHER, G. J. Natural and sun-induced aging of human skin. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1–14, 2015.
- [53] FITSIOU, E. et al. Cellular Senescence and the Senescence-Associated Secretory Phenotype as Drivers of Skin Photoaging. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 4, p. 1119–1126, abr. 2021.
- [54] LORENZO, E. C. et al. Major depression and the biological hallmarks of

- aging. **Ageing Research Reviews**, v. 83, p. 101805, jan. 2023.
- [55] DUNN, J. H.; KOO, J. Psychological stress and skin aging: A review of possible mechanisms and potential therapies. **Dermatology Online Journal**, v. 19, n. 6, 2013.
 - [56] LU, T. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. **Nature**, v. 429, n. 6994, p. 883–891, 9 jun. 2004.
 - [57] FARAGE, M. A. et al. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: A review. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, n. 2, p. 87–95, 2008.
 - [58] FUSSELL, J. C.; KELLY, F. J. Oxidative contribution of air pollution to extrinsic skin ageing. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 151, n. November 2019, p. 111–122, 2020.
 - [59] FITSIOU, E. et al. Cellular Senescence and the Senescence-Associated Secretory Phenotype as Drivers of Skin Photoaging. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 4, p. 1119–1126, 2021.
 - [60] XU, C. et al. Mediating role of accelerated aging in the association between depression and mortality risk: findings from NHANES. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 36, n. 1, p. 202, 5 out. 2024.
 - [61] GASPAR, L. S. et al. Obstructive Sleep Apnea and Hallmarks of Aging. **Trends in Molecular Medicine**, v. 23, n. 8, p. 675–692, ago. 2017.
 - [62] GADODIA, R. et al. Sleep Disorders and Aging in Women. **Sleep Medicine Clinics**, v. 18, n. 4, p. 545–557, 2023.
 - [63] PINILLA, L. et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with the Aging Process. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 18, n. 9, p. 1540–1547, set. 2021.
 - [64] BUFORD, T. W. Hypertension and aging. **Ageing Research Reviews**, v. 26, p. 96–111, mar. 2016.
 - [65] ZHANG, Z. et al. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 10 jan. 2023.

- [66] REXBYE, H. et al. Influence of environmental factors on facial ageing. **Age and Ageing**, v. 35, n. 2, p. 110–115, 2006.
- [67] PAPACCIO, F. et al. Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. **Antioxidants**, v. 11, n. 6, p. 1121, 6 jun. 2022.
- [68] ABOLHASANI, R. et al. The impact of air pollution on skin and related disorders: A comprehensive review. **Dermatologic Therapy**, v. 34, n. 2, 2021.
- [69] CROOK, J. L.; HAMIDIAN JAHROMI, A.; KONOFAOS, P. Long-term Effects of Repeated Botulinum Toxin Injection in Cosmetic Therapeutics. **Annals of Plastic Surgery**, v. 88, n. 3, p. 345–352, mar. 2022.
- [70] BINDER, W. J. Long-term effects of botulinum toxin type A (Botox) on facial lines: A comparison in identical twins. **Archives of Facial Plastic Surgery**, v. 8, n. 6, p. 426–431, 2006.
- [71] RIVKIN, A.; BINDER, W. J. Long-term effects of onabotulinumtoxinA on facial lines: A 19-year experience of identical twins. **Dermatologic Surgery**, v. 41, p. S64–S66, 2015.
- [72] FARKAS, J. P. et al. The science and theory behind facial aging. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 1, n. 1, p. 1–8, 2013.
- [73] AVELAR, L. E. T. et al. Aging and sexual differences of the human skull. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, v. 5, n. 4, p. 1–6, 2017.
- [74] SCHULZE, J. et al. Botulinum toxin for the management of depression: An updated review of the evidence and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 135, p. 332–340, mar. 2021.

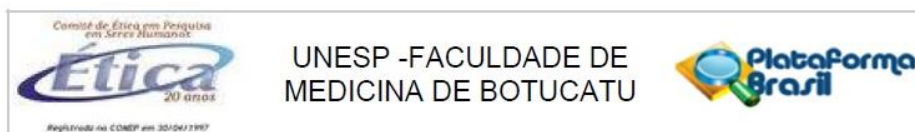
CONCLUSÃO

A percepção de maior envelhecimento facial associou-se à exposição solar e, independentemente, à pele mais clara, menor escolaridade, maior número de gestações, tabagismo, padrão dietético não saudável e não usar toxina botulínica.

O comprimento relativo dos telômeros não se associou ao aspecto mais envelhecido da face.

ANEXOS

ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDADE APARENTE: FATORES ASSOCIADOS À PERCEPÇÃO DO ENVELHECIMENTO EM MULHERES ADULTAS OCIDENTAIS

Pesquisador: Izabelle Ferreira da Silva Mazeto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 50952621.8.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.979.053

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa. O envelhecimento é um processo biológico natural dos tecidos, porém, que ocorre de forma distinta nos indivíduos de acordo com fatores genéticos, exposição ambiental e hábitos de vida, havendo associação entre uma idade aparente mais velha do que a idade real e um pior quadro geral de saúde. O encurtamento dos telômeros estaria envolvido nos fatores intrínsecos do envelhecimento, assim como poluição, dieta, radiação e tabagismo constituem fatores externos. O objetivo deste estudo é avaliar fatores intrínsecos e de exposição que influenciam na percepção da idade aparente, bem como o comprimento dos telômeros, de mulheres ocidentais em idade fértil. Trata-se de um estudo transversal em que serão avaliadas características demográficas, constitucionais e de exposição solar e o comprimento relativo dos telômeros de 300 mulheres da região de Botucatu, entre 30 e 50 anos, de fenótipos ocidentais, de fototipos baixos a médios, em idade fértil, sendo excluídas mulheres com dermatoses na face, de fototipos altos, de fenótipo asiático, que tenham realizado procedimento estético há 1 ano ou menos, que tenham entrado na menopausa ou que tenham alguma imunossupressão. Elas serão submetidas a um questionário clínico-epidemiológico e a um swab da mucosa jugal, por meio de fricção da mucosa com cotonete, para avaliação do comprimento relativo dos telômeros. As amostras serão armazenadas em tampão para preservação do DNA (ESwab™, Copan Diagnostic

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

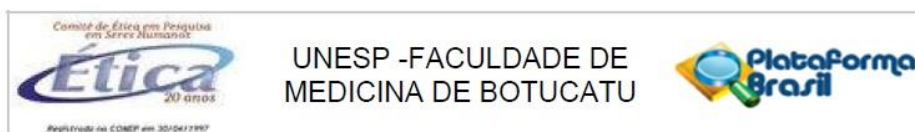
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.979.053

Inc., Murrieta, CA, USA). As amostras serão mantidas refrigeradas em isopor ou caixa térmica com gelo. Seu processamento inicial ocorrerá no mesmo dia da coleta. Finalmente, terão suas faces fotografadas de forma padronizada e avaliadas por pesquisadores cegos. As estimativas consensuais da idade aparente serão avaliadas de forma dependente e exploradas a partir de um modelo linear generalizado hierárquico quanto aos blocos de variáveis independentes. As variáveis significativas dentro de cada bloco comporão o modelo final explicativo. O estudo será constituído por uma amostra não randomizada, por conveniência, com indivíduos consecutivamente disponíveis, elegíveis e que concordarem em participar do projeto. Critério de Inclusão: Serão avaliadas 300 mulheres da região de Botucatu, entre 30 e 50 anos, de fenótipos ocidentais, de fototipos baixos a médios, em idade fértil.

Critério de Exclusão: Não serão incluídos no estudo homens, mulheres com dermatoses na face, de fototipo VI, de fenótipo asiático, que tenham realizado procedimento estético recente (há 1 ano ou menos), gestantes, lactantes, que tenham alguma imunossupressão, menores de 30 anos ou maiores de 50 anos ou ainda que tenham entrado na menopausa.

Objetivo da Pesquisa:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

Avaliar os fatores intrínsecos e de exposição que influenciam na percepção da idade aparente, bem como o comprimento dos telômeros, de mulheres com fenótipos ocidentais, em idade fértil.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

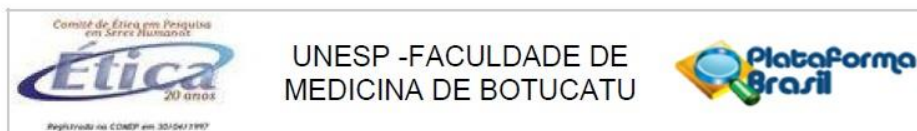
riscos Não há riscos ligados à participação na pesquisa além de possível desconforto de participação na entrevista, e o exame com cotonete é indolor.

Benefícios: Dados referentes aos fatores que influenciam na idade aparente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um doutoramento com o objetivo avaliar os fatores intrínsecos e de exposição que influenciam na percepção da idade aparente, bem como o comprimento dos telômeros, de mulheres com fenótipos ocidentais, em idade fértil, tendo como público 300 mulheres da região

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.979.053

de Botucatu, entre 30 e 50 anos, de fenótipos ocidentais, de fototipos baixos a médios, em idade fértil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos foram devidamente apresentados e anexados na PB. Termo de Anuência Institucional da FMB (EAP); Anuência do HCFMB (DGAA), Anuência da UNIPEX na utilização do espaço e dos freezer e caixas de armazenamentos, folha de rosto, caderno brochura do projeto e TCLE em forma de convite, claro, com duração de 10 minutos. Apresentou o Termo de Biorepositório, a declaração/assinatura da Sociedade Brasileira de Dermatologia que irá financiar o estudo, autores informaram que irão submeter o estudo a órgãos de fomento. Os pesquisadores informaram despesas em custeio (kits, vidrarias, placas, etc) no valor de R\$ 10.143,69 (dez mil, cento e quarenta e três reais e sessenta e nove centavos).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 16/09/2021, do PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

Ao final da execução da pesquisa, o Pesquisador deverá enviar o Relatório Final de Atividades, na forma de Notificação, via Plataforma Brasil.

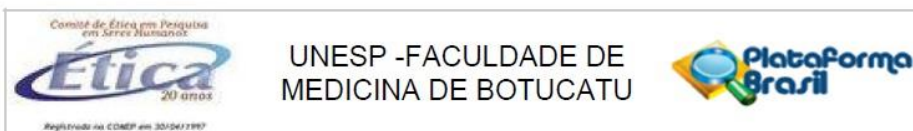
Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-970
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.979.053

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1786420.pdf	11/09/2021 12:53:53		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TermoBiorepositorioAssinado.docx	11/09/2021 12:51:44	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinadaEAP.pdf	11/09/2021 12:51:21	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEalterado.docx	11/09/2021 11:49:04	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	CartaResposta.docx	11/09/2021 11:47:49	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DeclaracaoUsoDosFreezersDaUnipex.pdf	24/07/2021 20:54:25	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	24/07/2021 20:53:54	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	AceiteUnipex.pdf	24/07/2021 20:52:47	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Outros	AnuenciaHCFMBSIPE.pdf	15/07/2021 13:23:06	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	AnaliseViabilidadeProjetoSIPE.pdf	15/07/2021 13:22:05	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	IdadeAparente.pdf	02/07/2021 10:34:29	Izabelle Ferreira da Silva Mazeto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 16 de Setembro de 2021

Assinado por:
Trajano Sardenberg
 (Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

Você foi convidada a participar de um projeto de pesquisa chamado **“Idade aparente: fatores associados à percepção do envelhecimento em mulheres adultas ocidentais”**, que pretende estudar os elementos relacionados à vida que fazem sua aparência ser mais jovem ou mais velha do que realmente é.

A pesquisa constará da realização de uma entrevista sobre informações pessoais e seus hábitos com a duração de 10 minutos, depois, será realizada uma fotografia da sua face, e coletado um raspado de sua boca com cotonete. As suas fotografias e informações de 300 mulheres serão comparadas para avaliar aspectos ligados ao envelhecimento da face.

Não há riscos ligados à participação na pesquisa, e o exame com cotonete é indolor.

As fotos serão tiradas com finalidade científica, e podem ser publicadas em artigo científico de livre acesso na Internet. Os seus dados pessoais serão totalmente preservados e as fotos anônimas, com tarja sobre os olhos.

Caso você queira participar da pesquisa, não haverá qualquer custo e estará contribuindo para o melhor conhecimento do envelhecimento. Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento nas Instituições ou preferência de agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo. É garantido total sigilo do seu nome e da sua identidade em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, a Sra. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas, ou assistência ligada à participação na pesquisa. Se desejar conhecer o resultado da pesquisa ou conhecer o seu resultado em específico, deve entrar em contato com os pesquisadores.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8h às 11h30min e das 14h às 17h, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador.

“Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Idade aparente: fatores associados à percepção do envelhecimento em mulheres adultas ocidentais”**. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.”

Nome da paciente: _____

Assinatura: _____

“Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimentos Livre e Esclarecido desta participante da pesquisa (ou representante legal) para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.”

Pesquisador: _____
Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Pesquisador: Izabelle Ferreira da Silva Mazeto
Endereço: Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n
Anexo Vermelho – 2º andar
Distrito de Rubião Júnior – Botucatu – SP
CEP: 18618-687
Telefone: (14) 3880-1259 ou (14) 3880-1267
Email: izabelle.mazeto@unesp.br

ANEXO III

QUESTIONÁRIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
IDADE APARENTE: FATORES ASSOCIADOS À PERCEPÇÃO DO ENVELHECIMENTO EM
MULHERES ADULTAS OCIDENTAIS

Iniciais: _____ **Telefone:** (____) _____

ANO de nascimento: _____ **Peso (kg):** _____ **Altura (cm):** _____

Tipo de PELE: ☐ 1. Bem clara (Xuxa) ☐ 2. Clara (Grazi Massafera) ☐ 3. Branca (Glória Pires)
☐ 4. Morena clara (Juliana Paes) ☐ 5. Morena escura (Camila Pitanga)

Cor dos OLHOS: ☐ 1. Claros (verdes, azuis) ☐ 2. Escuros (castanhos, negros)

MÃE aparenta ☐ 1. Mais jovem ☐ 2. Normal ☐ 3. Mais velha que a idade real dela

PAI aparenta ☐ 1. Mais jovem ☐ 2. Normal ☐ 3. Mais velho que a idade real dele

Estado CIVIL: ☐ 1. Solteira ☐ 2. Casada/Amasiada ☐ 3. Separada/Viúva

FILHOS: _____ **IDADES dos filhos:** ____/____/____/____/____/____

ESCOLARIDADE: ☐ 1. Não estudou ☐ 2. Fundamental ☐ 3. Médio ☐ 4. Superior

HORAS de sol que se expõe por dia: _____ => ☐ 1. Sem filtro solar ☐ 2. Com filtro solar

Profissão ATUAL: _____ ☐ Protegida ☐ Exposta ao sol

Profissão ANTERIOR: _____ ☐ Protegida ☐ Exposta ao sol

Contato com fumaça/outras fontes de poluição no ambiente de trabalho?

☐ 1. Não ☐ 2. Sim > Qual? _____

SALÁRIO da família: ☐ 1. Até R\$1.000,00 ☐ 2. De R\$1.100,00 a 3.000,00
☐ 3. De R\$3.000,00 a 5.000,00 ☐ 4. Mais de R\$ 5.000,00

Fuma CIGARRO? ☐ 1. Não ☐ 2. Sim > Quantos por dia? ____ Há quanto tempo? ____

Se não, parou há quanto tempo? _____

COMPANHEIRO(A) fuma CIGARRO no mesmo ambiente? ☐ 1. Não ☐ 2. Sim

Faz EXERCÍCIO FÍSICO? ☐ 1. Não ☐ 2. Sim > **Qual?** _____

Qual a frequência/semana? _____

☐ Protegida do sol ☐ Exposta ao sol > **HORAS de sol no treino:** _____

Pratica IOGA / MEDITAÇÃO? ☐ 1. Não ☐ 2. Sim > **Há quanto tempo?** _____

Tem um HOBBY: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim > **Qual?** _____

Mora em área: ☐ 1. RURAL / Longe da cidade

☐ 2. URBANA próximo do centro da cidade / Poluição do ar

Cidade em que mora: ☐ 1. Botucatu ☐ 2. Outra > **Qual?** _____

Zona: ☐ 1. Rural ☐ 2. Urbana

Cidade em que trabalha: ☐ 1. Botucatu ☐ 2. Outra > **Qual?** _____

Já morou em cidades grandes? ☐ 1. Não ☐ 2. Sim > **Qual?** _____

CUIDADOS COM A SAÚDE

Realiza algum TRATAMENTO para a PELE?

☐ 1. Retinoides tópicos (adapaleno, tretinoína...) ☐ 2. Vitamina C

☐ 3. Hidratantes faciais ☐ 4. Antiacne > **Qual?** _____

☐ 5. Outros > **Quais?** _____

Qual a frequência com que utiliza os produtos acima? _____

Hábito de HIDRATAÇÃO da face: ☐ 1. Nunca ☐ 2. Eventualmente ☐ 3. TODO dia

Usa FILTRO solar: ☐ 1. Só na praia / piscina ☐ 2. Ao sair de casa
☐ 3. Todo dia => **Quantas vezes?** _____

Hábito de LIMPEZA da face: ☐ 1. Sabonetes de supermercado
☐ 2. Sabonetes dermatológicos / líquidos

Frequenta dermatologista para cuidado com a pele: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim

Já realizou: ☐ 1. BOTOX ☐ 2. Preenchimentos faciais ☐ 3. *Peelings* da face
☐ 4. Outro procedimento estético da face > **Qual?** _____

Utiliza regularmente: ☐ 1. Polivitamínicos ☐ 2. Colágeno oral ☐ 3. Melatonina ☐ 4. Vitamina D

Qual a TEMPERATURA em que toma banho? ☐ 1. Frio ☐ 2. Morno ☐ 3. MUITO quente

Faz uso de BUCHA na face? ☐ 1. Sim > **Quantas vezes/semana?** _____ ☐ 2. Não

Comorbidades:

Pressão Alta: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim	Diabetes: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim
Hipotireoidismo: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim	Hipertireoidismo: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim
Dislipidemia: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim > ☐ Triglicérides ☐ Colesterol	
Depressão: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim	Síndrome do Pânico: ☐ 1. Não ☐ 2. Sim

Outras: _____

Frequência com que acompanha comorbidades em consultas médicas?

☐ 1. Mais que 1x por ano ☐ 2. 1x por ano ☐ 3. Cada 2 anos ☐ 4. Mais de 2 anos

Método anticoncepcional utilizado: ☐ 1. Nenhum ☐ 2. DIU hormonal ☐ 3. DIU de cobre

☐ 4. Injetável > **Qual?** _____

☐ 5. Oral > **Qual?** _____

☐ 6. Preservativo ☐ 7. Outro > **Qual?** _____

Medicamentos de uso REGULAR:

Observação: _____

AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR HABITUAL

Segue alguma DIETA específica? Se sim, há quanto tempo? _____

- ☐ 1. Vegetariana ☐ 2. Vegana / *Plant-based* ☐ 3. Hipocalórica/*Low carb* ☐ 4. Hipercalórica
☐ 5. Hipoproteica ☐ 6. Hiperproteica
☐ 7. Restrição alérgica > **Qual?** _____
☐ 8. Outra > **Qual?** _____

Assinale a frequência de consumo dos alimentos a seguir:

ALIMENTO	DIARIAMENTE	2X-3X/SEMANA	1X-2X/MÊS	NUNCA
Café				
Leite integral				
Leite desnatado				
Manteiga				
Margarina				
Queijos				
Iogurtes				
Pão francês				
Pão integral				
Biscoitos / bolachas				
Frutas				
Aveia				
Mel				
Amendoim, castanha / nozes				
Verduras (folhas)				
Legumes				
Arroz branco				
Arroz integral				
Batata frita				
Batata, mandioca, mandioquinha; cozida ou purê				
Farofas				
Feijão				
Carne bovina				
Carne suína				

Peixes				
Frango				
Ovos				
Azeite				
Óleo				
Doces				
Lanches (<i>Fast food</i>)				
Alimentos FRITOS				
Pizza				
Refrigerante				
Cerveja				
Vinho				
Complemento proteico				
Outro complemento (qual?)				
Embutidos (presunto, mortadela, linguiça, salsicha)				
Sorvete				
Chocolate				

Quantidade de ÁGUA que bebe por dia? _____

Você tem o hábito de tomar CAFÉ DA MANHÃ? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de fazer um LANCHE DE MANHÃ? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de ALMOÇAR? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de fazer um LANCHE DA TARDE? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de JANTAR? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de fazer um LANCHE ANTES DE DORMIR? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de adoçar o café com açúcar? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de adoçar o café com adoçante? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de adicionar açúcar em sucos? () SIM () NÃO

Você tem o hábito de adicionar sal em suas refeições? () SIM () NÃO

ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO - HADS

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A (1) Eu me sinto tenso ou contraído: 3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Nunca	D (8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas: 3 () Quase sempre 2 () Muitas vezes 1 () De vez em quando 0 () Nunca
D (2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes: 0 () Sim, do mesmo jeito que antes 1 () Não tanto quanto antes 2 () Só um pouco 3 () Já não sinto mais prazer em nada	A (9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: 0 () Nunca 1 () De vez em quando 2 () Muitas vezes 3 () Quase sempre
A (3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: 3 () Sim, e de um jeito muito forte 2 () Sim, mas não tão forte 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa 0 () Não sinto nada disso	D (10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência: 3 () Completamente 2 () Não estou mais me cuidando como deveria 1 () Talvez não tanto quanto antes 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes
D (4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: 0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Atualmente um pouco menos 2 () Atualmente bem menos 3 () Não consigo mais	A (11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum: 3 () Sim, demais 2 () Bastante 1 () Um pouco 0 () Não me sinto assim
A (5) Estou com a cabeça cheia de preocupações: 3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Raramente	D (12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir: 0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Um pouco menos do que antes 2 () Bem menos do que antes 3 () Quase nunca
D (6) Eu me sinto alegre: 0 () A maior parte do tempo 1 () Muitas vezes 2 () Poucas vezes 3 () Nunca	A (13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico: 3 () A quase todo momento 2 () Várias vezes 1 () De vez em quando 0 () Não sinto isso
A (7) Consigo ficar sentado a vontade e me sentir relaxado: 0 () Sim, quase sempre 1 () Muitas vezes 2 () Poucas vezes 3 () Nunca	D (14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa: 0 () Quase sempre 1 () Várias vezes 2 () Poucas vezes 3 () Quase nunca

ÍNDICE DA QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH - ADAPTADA

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente.

1. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade para dormir porque você:

A) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

B) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

C) Precisou levantar para ir ao banheiro

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

D) Não conseguiu respirar confortavelmente

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

E) Tossiu ou roncou forte

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

F) Sentiu muito frio

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

G) Sentiu muito calor

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

H) Teve sonhos ruins

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

I) Teve dor

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

2. Durante o último mês como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral:

- | | | | |
|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|
| ☐ 1. Muito boa | ☐ 2. Boa | ☐ 3. Ruim | ☐ 4. Muito ruim |
|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|

3. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para lhe ajudar

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

4. No último mês, que frequência você teve dificuldade para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos)

- | | |
|---|---|
| ☐ 1 = nenhuma no último mês | ☐ 2 = menos de uma vez por semana |
| ☐ 3 = uma ou duas vezes por semana | ☐ 4 = três ou mais vezes na semana |

5. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- | | |
|--|--|
| ☐ 1. Nenhuma dificuldade | ☐ 2. Um problema leve |
| ☐ 3. Um problema razoável | ☐ 4. Um grande problema |

ANEXO IV

PREPARO INICIAL DAS AMOSTRAS DE SWAB APÓS COLETA

No laboratório, foram realizados os seguintes procedimentos:

- 1) Agitar material por 10 segundos no vórtex;
- 2) Transferir o conteúdo para microtubos de 1,5mL;
- 3) Centrifugar microtubos por 10 minutos a 10.000g para a formação do pellet celular;
- 4) Desprezar o sobrenadante;
- 5) Adicionar 500uL de tampão de armazenamento T.E.T. (Tris- ácido etilenodiaminotetracético [EDTA]-Tween);
- 6) Após o fim do processamento as amostras podem ficar armazenadas a -20 ou -80°C até o momento da extração do DNA.

ANEXO V

COLETA DO MATERIAL

A coleta de amostras biológicas foi realizada em pacientes atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), no período de 09/2021 a 03/2025. Excluíram-se as mulheres que não atenderam aos critérios de elegibilidade: entre 30 e 50 anos, sem imunossupressão, não gestantes e não lactantes, no menacme, sem dermatoses na face que atrapalhassem a avaliação da idade e sem procedimento estético recente.

O esfregaço da mucosa oral foi coletado utilizando-se swab estéril e armazenadas em tampão para preservação do DNA (ESwab™, Copan Diagnostic Inc., Murrieta, CA, USA). O material coletado foi imediatamente transportado ao Laboratório de Imunopatologia da Relação Materno-Fetal na Unidade de Pesquisa Experimental (Unipex, FMB, UNESP).

As amostras foram agitadas em vórtex por 15 segundos e, em seguida, o conteúdo foi recolhido e pipetado em microtubos de 2ml e centrifugado por 10 minutos a 10.000g. O sobrenadante foi descartado e 500µl de tampão de armazenamento T.E.T. (ácido tris-etilenodiaminotetracético [EDTA]-Tween) foram adicionados ao pellet de células produzido. Após o processamento, as amostras foram armazenadas a -80°C até análise posterior.

ANÁLISE DO COMPRIMENTO TELOMÉRICO

Para a mensuração relativa do comprimento telomérico (CRT) em relação ao gene de cópia simples foi realizada real-time quantitative polymerase chain reaction (qPCR), primeiramente descrita por Cawthon¹. Essa técnica requer uma menor quantidade de DNA, é menos complexa em relação a outros métodos de análise (como Southern blot) e permite uma abordagem de alto rendimento¹. Todo o experimento foi realizado de acordo com recomendações e adaptações de protocolos descritos anteriormente²⁻⁴.

PREPARO DA AMOSTRA

A extração do DNA genômico das amostras incluídas no estudo foi feita com o Qlamp DNA Mini Kit (QIAGEN) e quantificada no fluorômetro Qubit

(Invitrogen, Thermofisher Scientific) usando o kit dsDNA broad-range (BR) (Invitrogen, Thermofisher Scientific). As amostras com menos de 2ng/μL foram concentradas por 15 minutos no Concentrator Plus (Eppendorf). Para a qPCR, foi preparada uma alíquota de 20μL com uma concentração igual a 1ng/μL de cada paciente. As amostras e suas respectivas alíquotas foram armazenadas a -20°C.

PCR QUANTITATIVO

A quantificação foi realizada a partir da qPCRBIO SyGreen Blue Mix Hi-ROX (Biotech) e realizada em placas de 96 poços no StepOnePlus™ System (Applied Biosystems). Para o controle endógeno, o gene de cópia simples utilizado foi o 36B4, um gene constitutivo localizado no cromossomo 12 que codifica a fosfoproteína ribossômica ácida PO.) Portanto, as sequências dos primers são: 36B4u (forward: 5'-CAG CAA GTG GGA AGG TGT AAT CC-3' e 36B4d (reverse): 5'-CCC ATT CTA TCA TCAACG GGT ACAA-3'. As sequências dos primers da região telomérica são: Tel1b (forward); 5'-CGG TTT GTT TGG GTT TGG GTT TGG GTT TGG GTT TGG GTT-3'; e Tel2b, 5'-GGC TTG CCT TAC CCT TAC CCT TAC CCT TAC CCT TAC CCT-3'⁵⁻⁶.

A reação para o 36B4 foi feita com 10μL de qPCRBIO SyGreen Blue Mix Hi-ROX (Biotech), 300nM de cada primer forward e reverse, seguidos de 2μL de DNA genômico com concentração igual a 1ng/μL e água para completar 20μL. Cada corrida foi realizada com 35 ciclos de acordo com as indicações do fabricante do mix, ativação inicial da polimerase com 2 minutos a 95°C, 35 ciclos de 5 segundos a 95°C seguidos de 10 segundos a 60°C e, por fim, a curva de melting definida pelo próprio aparelho. A reação para a região telomérica também utilizou 10μL de qPCRBIO SyGreen Blue Mix Hi-ROX (Biotech), os primer forward e reverse foram adicionados com concentração igual a 100nM, seguidos de 2μL de DNA genômico com concentração igual a 1ng/μL e água para completar 20μL por reação. A ciclagem definida foi de 2 minutos a 95°C, 25 ciclos de 5 segundos a 95°C seguidos de 10 segundos a 60°C e, por fim, a curva de melting definida pelo próprio aparelho.

Foi determinado o comprimento relativo dos telômeros em relação ao gene de cópia simples pela relação T/S, de acordo com o cálculo do $\Delta Ct [Ct (\text{telômero}) / Ct (\text{cópia simples})]$. Sendo expresso como uma proporção relativa de T/S,

normalizado para a relação T/S média da amostra de referência [$2 - (\Delta C_{tx} - \Delta C_{tr}) = 2^{-\Delta \Delta C_t}$]. Como amostra de referência foi utilizado um pool formado por várias amostras com maiores concentrações de DNA para uma representação mais precisa da variabilidade biológica.

Todas as reações foram executadas em triplicata e o Ct médio das réplicas foi usado para calcular a relação T/S; quando uma réplica variou mais de 0,5, ela foi considerada um outlier e a média foi obtida das duas réplicas restantes. A determinação da eficiência das reações de qPCR, uma curva de diluição em série de 5 pontos do pool de amostras foi adicionada a cada placa, com um fator de diluição de 2:1 variando de 20ng a 1,25ng de DNA. Para controlar a variabilidade entre os ensaios, três amostras de controle foram executadas em cada placa, sempre na mesma posição.

ANEXO VI

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA DURANTE O DOUTORADO

Mazeto IFDS, Esposito ACC, Cassiano DP, Miot HA. Sun exposure (UVB, UVA, and blue-violet visible light) in ordinary daily situations. *Int J Dermatol*. 2022 Aug;61(8):e291-e293. doi: 10.1111/ijd.16019.

Mazeto IFS, Brommonschenkel CC, Miola AC, Müller Ramos P, Carvalho Dos Santos D, Miot HA. Ultrastructural evidence for anagen hair follicle infection with SARS-CoV-2 in early-onset COVID-19 effluvium. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Nov;36(11):e865-e867.

Miola AC, Ramos PM, Mazeto IFS, Brommonschenkel CC, Miot HA. On the characterization of the effluvium following COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Sep;37(9):e1100-e1101. doi: 10.1111/jdv.19166.

Lacerda PN, Garcia LC, Mazeto IFDS, Miot HA, Abbade LPF. Livedoid vasculopathy, calciphylaxis, and Martorell's hypertensive ulcer: update on ischemic ulcers due to impaired microcirculation of the lower limbs. *An Bras Dermatol*. 2025 Mar-Apr;100(2):215-227. doi: 10.1016/j.abd.2024.09.004.

APÊNDICES

APÊNDICE I

COMPONENTES DOS ALIMENTOS SEGUNDO CADA PADRÃO DIETÉTICO

Análise de componentes principais que dividiu os padrões de dieta em Saudável e Ocidental

	PADRÕES DE DIETA	
	SAUDÁVEL	OCIDENTAL
Aveia	,609	-,309
Castanhas	,592	-,208
Queijos	,574	,117
Mel	,542	-,174
Frutas	,524	-,137
Legumes	,521	-,116
Azeite	,517	,085
Pão integral	,488	-,160
Arroz integral	,465	-,375
Vinho	,460	,072
Verduras	,441	-,097
Embutidos	-,438	,418
Chocolate	,421	,312
Leite desnatado	,406	-,164
Iogurtes	,393	,168
Ovo	,360	-,046
Tubérculos cozidos	,357	,101
Peixes	,170	-,053
Café	,133	,018
Batata frita	,134	,604
Arroz branco	-,371	,526
Fast Food	,015	,520
Frituras	-,249	,512
Doces	,355	,487
Refrigerante	-,301	,473
Pizza	,167	,467
Carne bovina	-,055	,458
Pão francês	-,307	,453
Óleo	-,296	,422
Bolacha	-,067	,413
Água	,050	-,391
Sorvete	,165	,382
Margarina	-,280	,362
Manteiga	,084	,360
Carne suína	-,226	,360
Farofas	,051	,325
Leite integral	-,239	,315
Frango	-,168	,285
Feijão	-,070	,202
Cerveja	,139	,163

