

# Tabaco como causador de envelhecimento prematuro da pele

## Tobacco as a cause of premature skin aging

### Autores:

Patrícia Fróes Meyer<sup>1</sup>, Ludmila Bonelli<sup>2</sup>, Marcus Vinicius de Mello Pinto<sup>3</sup>, Adenilson de Souza da Fonseca<sup>4</sup>, Sebastião David Santos-Filho<sup>4</sup>, Raquel Mattos Bernardo<sup>5</sup> e Mario Bernardo-Filho<sup>4</sup>

1 – Doutora, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, RN, Brasil

2 – Especialista, Universidade Salgado de Oliveira, MG, Brasil

3 – Doutor, Centro Universitário de Caratinga, MG, Brasil

4 – Doutor, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

5 – Bióloga, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Autor correspondente:

Patrícia Fróes Meyer

Av. Governador Silvio Pedrosa, 200, apto 1301 Areia Preta – Natal/RN.

### Resumo

O envelhecimento está relacionado com a ação de agentes físicos e químicos, exógenos e endógenos. Este agente tem sido associado com o envelhecimento prematuro e tumores da pele. O objetivo é apresentar uma pequena revisão das principais publicações encontradas no PubMed que relacionam as conseqüências do consumo de tabaco com a indução de *envelhecimento prematuro da pele*. Estudos recentes revelaram que o consumo do tabaco, mas não a exposição à radiação ultravioleta poderia ser um fator importante para o envelhecimento da pele. Mecanismos moleculares envolveriam a participação de proteínas extracelulares. Aspectos mecânicos também poderiam estar associados ao envelhecimento da pele, envolvendo o uso dos lábios para manter o cigarro na boca com a contração dos músculos da face e a movimentação anormal dos olhos, devido à irritação ocular provocada pela fumaça, com maior trabalho dos músculos periorbitais. Estudos demonstraram degradação de colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos. Outros sugeriram a participação de citocinas e de radicais livres, com vias similares às relacionadas com o fotoenvelhecimento. O envelhecimento prematuro da pele é mais um aspecto negativo do tabaco. O fisioterapeuta em Dermato-funcional também poderia sugerir importantes ações junto aos fumantes alertando para as diversas conseqüências do uso de tabaco.

Palavras chave: tabaco, envelhecimento, pele, fisioterapia dermatofuncional

### Abstract

Aging has been related to action of physical and chemical agents. Tobacco is a cause of morbi-mortality. This agent has been associated to premature aging and to skin tumors. The aim is to present a review of publications found in PubMed, which relate the consequences of tobacco smoking with the inducing of skin premature aging. Studies reported that tobacco smoking but not the exposition to ultraviolet radiation could be an important factor to skin aging. Molecular mechanisms could involve the participation of different extra-cellular proteins. Mechanic aspects could be also associated to the skin aging, involving the use of lips to sustain the cigarette in mouth by face muscle contraction and the abnormal movement of eyes due to ocular irritation provoked by smoke, with high work of periorbital muscles. Studies demonstrated degradation of collagen, elastic fiber and proteoglicans, suggesting that an unbalance between synthesis and degradation could leave to premature skin aging. Other studies suggested the participation of cytokines and free radicals with similar pathways related with photoaging. Premature skin aging is negative aspect of tobacco. The Physiotherapist in Dermato-functional also could suggest strong actions warning the smokers about the consequences of the tobacco.

Key-words: tobacco, aging, skin, physiotherapy dermatofunctional

## Introdução

### 1.1 - O tabaco e as conseqüências para o organismo

O processo do envelhecimento envolvendo agentes exógenos está intimamente associado com a ação de agentes de natureza física e química sobre a pele, pois esta serve como uma interface do organismo vivo com o meio ambiente (Bernardo-Filho et al, 2007). Um desses agentes é o tabaco representado pelas diferentes substâncias presentes na fumaça do cigarro. Bernhard et al (2007) relataram que aproximadamente 1,25 bilhões de pessoas no mundo consomem tabaco na forma de cigarros e charutos. É estimado que os fumantes irão morrer de doenças relacionadas ao consumo do tabaco, mostrando que a exposição à fumaça do tabaco é um dos mais importantes problemas de saúde. Também é estimado que a partir de 2020, aproximadamente 8,4 milhões de pessoas irão morrer por ano devido ao consumo do tabaco. Cálculos revelaram que o hábito crônico de fumar reduz, em média, o tempo de vida dos humanos em 7 anos (WHO, 2007).

O tabaco contém mais de 4.000 diferentes compostos químicos, muitos dos quais gerados durante o seu processo de combustão (Burns, 1991). Um verdadeiro coquetel desses agentes é inalado pelo fumante (Bernhard et al (2006).

O consumo do tabaco também corresponde a uma das causas de morbidade e é responsável atualmente por mais de três milhões de morte a cada ano no mundo. Por outro lado, o tabaco é a principal causa de morbidade e mortalidade que pode ser prevenida. Além disso, está fortemente associado ao câncer de pulmão, enfisema, bronquite crônica, doença cardiovascular e outras doenças e tipos de cânceres. De interesse para a Fisioterapia Dermato-funcional, o consumo do tabaco pode acarretar muitas condições dermatológicas indesejáveis que são exemplificadas no quadro I (Freiman et al, 2004).

Quadro I: Condições dermatológicas indesejáveis devido ao :

Condição dermatológica
Alteração da cicatrização de feridas
Carcinoma de célula escamosa
Melanoma
Câncer de boca
Acne
Psoríase
Eczema
Queda de cabelo
Envelhecimento prematuro da pele

O aparecimento de rugas, embora não seja considerada uma doença, pode ser considerado um sinal de envelhecimento da pele (Francês, 1998).

O objetivo desse trabalho é apresentar uma pequena revisão com publicações principalmente encontradas no PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) que relacionam as conseqüências do consumo do tabaco com a indução de envelhecimento prematuro da pele, assim

como os modelos experimentais que podem auxiliar em uma melhor compreensão desses efeitos.

### 2 - Sinais cutâneos característicos associados ao consumo do tabaco

O consumo do tabaco tem sido claramente associado ao envelhecimento prematuro da pele (Francês, 1998; Morita, 2007). Além disso, o envelhecimento da pele parece ser responsável por um considerável número de mortes, uma vez que vários tipos de tumores, como carcinoma celular escamoso e uma redução na capacidade de cicatrização de feridas podem estar associados ao envelhecimento da pele (Francês, 1998; Freiman et al, 2004; Morita, 2007).

Sinais cutâneos característicos associados com efeitos devido ao consumo do tabaco têm sido descritos (Morita, 2007) e são indicados no quadro II.

Sinais cutâneos	Características
Unha de Harlequin ou Quitter	Corresponde a uma linha que é demarcada entre a parte distal pigmentada de amarelo na unha e uma recente parte proximal rósea na unha que surge no paciente que parou repentinamente de fumar
Comedões típicos do fumante	Grandes, com sulcos e nódulos que são característicos da Síndrome de Favre-Racouchot
Melanose do fumante	Pigmentação (melanina) da gengiva
Bigode de fumante	Descoloração amarela-marrom de pêlos do bigode de cor cinza ou branca
Unha típica de fumante	Superfície da unha com pigmentação amarelada
Face característica do fumante	Apresenta condições que têm sido bem caracterizadas como linhas ou rugas, irradiando tipicamente de regiões tanto superior, quanto inferior, dos lábios ou lateral dos olhos, com sulcos profundos nas bochechas ou numerosas linhas com pouca profundidade nas bochechas e na mandíbula inferior. Um aspecto de uma face sutilmente esquelética com contornos ósseos proeminentes, uma atrófica e cinzenta aparência da pele, uma complexão pleórica, ligeiramente alaranjada, púrpura e vermelha é também característica do fumante.

### 3- Estudos epidemiológicos

Os primeiros trabalhos associando os efeitos deletérios na pele com o consumo do tabaco foram descritos por Daniell (1971), relatando que as rugas encontradas em fumantes tinham um aspecto clínico específico para essas pessoas.

No quadro III estão descritos alguns fatores que podem contribuir para o envelhecimento precoce, e dentre eles o consumo do tabaco (Daniell, 1971; Kadunce et al, 1991; Grady and Ernster, 1992; Ernster et al, 1995; Francês, 1998).

Quadro III: Fatores que podem contribuir para o envelhecimento precoce.

Fatores que podem contribuir para o envelhecimento precoce
Idade
Sexo
Pigmentação da pele
Exposição ao sol
Radiação ultravioleta A
Radiação ultravioleta B
Consumo de álcool
Consumo de tabaco

O consumo do tabaco, considerado um importante fator ambiental para envelhecimento precoce, não

somente causa “rugas de fumante”, mas similarmente à exposição crônica da pele à radiação ultravioleta (RUV), também pode induzir importantes alterações na estrutura e composição da epiderme e da derme, como o fotoenvelhecimento (Grether et al, 1997; Wenk et al, 2001). Estudo recente revelou que o consumo do tabaco, mas não a exposição à RUV, pode ser um importante fator para envelhecimento da pele.

#### 4- Possíveis mecanismos envolvidos com a indução de envelhecimento da pele pelo tabaco

##### 4.1 - Mecanismo molecular

O tabaco exerceria seus efeitos deletérios na pele, diretamente através de seus componentes irritantes na epiderme e, indiretamente na derme, via circulação sanguínea (Daniell, 1971; Lofroth, 1989). Essa observação é reforçada pelos achados de Vidal et al (1998), que mostraram que a morfologia das hemácias pode ser alterada devido à ação de extratos de tabaco.

A alteração na hidratação no estrato córneo da face contribui para a formação de rugas faciais devido à direta toxicidade do tabaco (Smith and Fenske, 1996). Uitto et al (1989) descreveram que as mudanças no metabolismo da derme parecem ser um dos principais responsáveis pelo envelhecimento da pele. Especificamente, o acúmulo de elastase é acompanhado pela degradação das proteínas da matriz extracelular, que é mediada pelas metaloproteinases da matriz (MMPs) no envelhecimento da pele. Alterações na derme incluem diminuição da síntese de colágeno, indução da MMPs e acúmulo anormal de fibras elásticas e de proteoglicanos (Fisher and Voorhess, 1998; Yin et al, 2000; Shuster, 2001).

##### 4.2 - Ação mecânica

Um possível mecanismo puramente mecânico também poderia estar associado com o envelhecimento da pele devido a presença do cigarro na boca. As ações mecânicas envolvendo o uso dos lábios para manter o cigarro na boca acarretariam à contração dos músculos da face. Da mesma forma, a movimentação anormal dos olhos devido à irritação ocular pela fumaça do cigarro poderia levar a um maior trabalho dos músculos

periorbitais. Essas duas condições associadas poderiam favorecer o aparecimento de rugas nas proximidades dos olhos e boca, popularmente chamadas de pé-de-galinha (Smith and Fenske, 1996), como sugerido na figura 1.

#### 5- Efeitos do tabaco na pele

##### 5.1 - Efeitos in vitro

Yin et al (2000) descreveram que a síntese de colágeno pode ser diminuída significativamente por extratos de tabaco em culturas de fibroblastos de pele. Além disso, a análise por Western blot também indica que a produção de pro-colágenos I e III (precursores de colágeno) pode ser diminuída no sobrenadante de culturas de fibroblastos tratadas com extratos de tabaco.

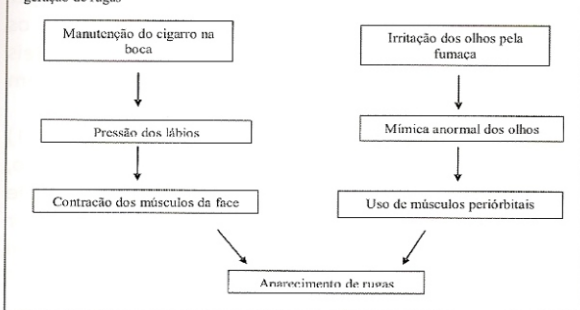
Embora as fibras elásticas representem de 2% a 4% da matriz extracelular, essas fibras conferem normalmente elasticidade e resistência à pele. Alguns autores descreveram que o extrato de tabaco pode induzir um aumento no RNAm para tropoelastina em culturas de fibroblastos de pele (Tsuji, 1987; Montagna et al, 1989; Morita, 2007). O acúmulo de material elástico anormal, denominado elastose solar, é a alteração patológica mais evidente na pele fotoenvelhecida. Boyd et al (1999), descreveram que o tabaco aumenta o efeito da elastose solar em indivíduos que consomem, em média, 42 maços de cigarro por ano.

Estudos in vitro usando culturas de fibroblastos de pele também demonstraram que o tabaco pode induzir um aumento na tropoelastina, que poderia estar associada ao envelhecimento precoce da pele (Morita, 2007).

A expressão de RNAm para MMP-1 e MMP-3, que são genes da família MMP (metaloproteinases) que codificam proteínas extracelulares associadas à membrana celular, pode ser induzida em culturas de fibroblastos de pele tratadas com extratos de tabaco. Esses achados reforçam a idéia que MMP são os mediadores primários dos danos ao tecido conjuntivo em pele exposta a extratos de tabaco e ao envelhecimento precoce da pele. Mais ainda, a expressão de inibidores teciduais da metaloproteinase TIMP-1 e TIMP-3 permanecem inalteradas (Yin et al, 2000).

Yin et al (2000) descreveram que na indução da expressão de MMP-1 e MMP-3, mas não de TIMP-1 e TIMP-3, o extrato de tabaco alteraria a relação dos mesmos a favor das MMPs e acarretaria uma maior degradação, produzindo maiores perdas de colágeno cutâneo. MMPs correspondem a uma família de enzimas que são responsáveis pela degradação dos componentes da matriz extracelular, como colágeno nativo, fibras de elastina e vários proteoglicanos. MMP-3 e MMP-7 podem ter um papel importante na degradação de elastina e proteoglicanos (Saarialho-Kere et al, 1999). Reforçando essas observações, a expressão da MMP-7 está aumentada em fibroblastos tratados com extrato de tabaco (Morita, 2007).

Figura 1: Ações mecânicas associadas com o hábito de fumar e a possível geração de rugas



## 5.2 - Efeitos in vivo

Em um estudo clínico, a quantificação em tempo real de uma cadeia de reações envolvendo a polimerase revelou maiores níveis de mRNA para MMP-1 na pele das nádegas de fumantes (Lahmann et al, 2001). O elevado nível de proteínas leva a degradação de colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos. Esses efeitos induzidos no tecido conjuntivo da derme pelo tabaco sugerem um desequilíbrio entre a síntese e a degradação, reduzindo a capacidade de reparo de lesões durante o processo de degradação. Isso acarreta a uma perda de colágeno e fibras elásticas, que se manifesta clinicamente com o aparecimento de envelhecimento da pele.

Embora a coloração de amostras de pele e análise bioquímica da pele foto-alterada demonstre um aumento no conteúdo de glicoseaminaglicano, as bases moleculares da patogênese desses efeitos permanecem obscuras. Versican, um proteoglicano do tipo condroitina sulfatada, tem sido identificada na derme em associação com fibras elásticas, e contém um domínio que age como sítio de ligação para o ácido hialurônico. A proteína é postulada a ter um papel nas interações moleculares e, especificamente, facilitar a ligação dessas macromoléculas a outros componentes da matriz ou citocinas, como o fator de transformação do crescimento (TGF) (Fisher et al, 1989). A decorina, um pequeno proteoglicano do tipo condroitina sulfatada, distribui em áreas comuns às fibras colágenas e acredita-se participar no reconhecimento celular, possivelmente promovendo a conexão dos componentes da matriz extracelular com glicoproteínas da superfície celular (Zimmermann and Ruoslahti, 1989).

A alteração da síntese de decorina em camundongos acarreta uma importante redução da elasticidade da pele (Fisher et al, 1989). Carrino et al (2000) descreveram uma diminuição na proporção de grande condroitina sulfatada (versican) e um concomitante aumento na proporção de pequena condroitina sulfatada (decorin) em função da idade. Ito et al (2001) também observaram que a versicana é mais abundante em ratos jovens do que em ratos velhos. Por outro lado, a coloração da decorina é tênue em ratos jovens e apresenta um aspecto diferente em ratos velhos (Ito et al, 2001). Vários autores têm publicado diversos dados relacionando as alterações nos níveis de proteoglicanos no fotoenvelhecimento, especialmente devido à exposição a RUV B. Versicana e decorina estão aumentadas em amostras de tecido fotoenvelhecido e isso é acompanhado por alterações na expressão gênica (Bernstein et al, 1995). Segundo Morita (2007), extratos de tabaco poderiam diminuir os níveis da versicana e a expressão de seu RNAm em culturas de fibroblastos de pele, podem aumentar a quantidade de decorina. Esses resultados sugerem que os efeitos do tabaco seriam similares aos do fotoenvelhecimento.

Apenas um número limitado de estudos in vivo está disponível sugerindo que o consumo do tabaco induz envelhecimento prematuro da pele. Recentemente, Tanaka et al, [32] demonstraram que o consumo de

extrato de tabaco induz alterações em componentes da matriz de tecido conectivo em camundongos.

Yin et al (2003) realizaram investigações com um extrato aquoso de tabaco no qual o tabaco e um cigarro foi passado através de uma salina tamponada com fosfato. Este extrato foi aplicado tópicamente ou intracutaneamente no dorso de camundongos, ou administrado intraperitonealmente, três vezes por semana, durante seis meses. Na pele de camundongos tratados topicamente com o extrato de tabaco, houve uma perda de colágeno e um concomitante aumento na substância basal na derme superior, indicando lesão no colágeno. Alterações similares foram observadas em camundongos tratados intracutaneamente. Entretanto, o tratamento intraperitoneal com o extrato de tabaco não causou efeitos significativos no colágeno da pele de camundongos. Na pele de camundongos controlados não foram observadas alterações na coloração do colágeno. Houve fraca coloração do colágeno tipo I da pele de camundongos tratados topicamente ou intracutaneamente com o extrato de tabaco. O conteúdo de colágeno foi significativamente diminuído nas secções da pele tratadas topicamente ou intracutaneamente com extrato de tabaco. Este estudo demonstra fortemente que o tratamento tópico ou intracutâneo de camundongos reduz o conteúdo de colágeno. Também foi observado que o extrato de tabaco reduz o colágeno tipo I na pele de camundongos. Embora, a relação entre o consumo de tabaco e a formação de rugas tenha sido previamente demonstrada in vitro, este estudo descreve a primeira evidência direta que o consumo do tabaco induz ao envelhecimento prematuro da pele em um estudo in vivo.

## 6 - Mecanismos moleculares e fatores protetores propostos para o envelhecimento da pele pelo tabaco

Baseado em evidências experimentais, um modelo para danos na pele provocados pela RUV A foi proposto. Nesse estudo, a expressão gênica devido a RUV A é mediada pela geração do radical livre oxigênio singleto (Grether-Beck et al, 1997). Para determinar se outros tipos de radicais livres estariam envolvidos na indução de super-expressão de MMP pelo tabaco, foram usados antioxidantes e potentes aceptores de oxigênio singleto e outros radicais livres, tais como azida sódica, L-ácido ascórbico e vitamina E. Essas substâncias bloquearam a indução de MMPs após a estimulação de fibroblastos com tabaco (Fisher and Voorhess, 1998). Assim, segundo Morita (2007), os radicais livres seriam os principais fatores responsáveis pelo aumento da indução de MMPs pelo tratamento com extrato de tabaco.

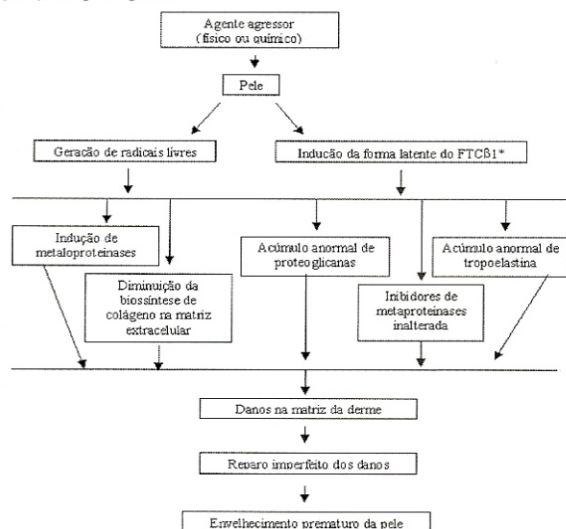
O fator de transformação de crescimento b1 (FTC b1) é uma citocina multifuncional que regula a proliferação, diferenciação celular, remodelação tecidual e o reparo de lesões (Messague, 1998). O FTC b1 é um potente inibidor do crescimento da epiderme, com um importante papel na manutenção da homeostase. Na derme, o FTC b1 atua como um fator de crescimento positivo, induzindo

a síntese de proteínas da matriz extracelular. A RUV diminui a expressão do RNA<sub>m</sub> para o receptor tipo II para o FTC b1 e a sua expressão como proteína (Quan et al, 2001).

O tabaco induz a forma latente do FTC b1, mas não a forma ativa, como mostrado em sobrenadantes de culturas de fibroblastos de pele (Yin et al, 2003). A indução de FTC b1 endógeno em células tratadas com extratos de tabaco contribui para aumentar a capacidade de defesa intracelular. A resposta dos fibroblastos ao FTC b1 é mediada por formas ativas que se ligam à receptores na superfície da membrana celular. Extratos de tabaco bloqueiam a resposta celular ao FTC b1 pela indução de forma latente não funcional e pela diminuição da expressão de receptores para FTC b1. A adição exógena de FTC b1 pode, portanto, ser útil na estimulação da produção de colágeno ou proteção contra os efeitos lesivos do tabaco.

Considerando todos esses dados experimentais, pode ser sugerido que os mecanismos envolvidos no envelhecimento da pele pelo tabaco apresentariam vias similares aos mecanismos relacionados com o fotoenvelhecimento, incluindo o estresse oxidativo e o FTC b1. Na figura 2 é proposto um modelo geral de como agentes agressores físicos ou químicos, como o tabaco, poderiam acarretar o envelhecimento prematuro da pele.

Figura 2: Esquema de um modelo geral de produção de envelhecimento prematuro da pele pela ação de agentes agressores



(\*) fator de transformação de crescimento (FTCβ1)

## 7- Discussão e Conclusão

O tabaco contém vários compostos químicos compreendendo milhares de constituintes, muitos dos quais com propriedades altamente indesejáveis

para o ser humano (Burns, 1991; Bernhard et al, 2007). Os constituintes do tabaco que são responsáveis por essas consequências negativas para o organismo ainda não são totalmente definidos (Bartsch et al, 1993). Da mesma forma, os agentes químicos que contribuem para as lesões no tecido conectivo não foram totalmente identificados (Fisher et al, 1989; Zimmermann and Ruoslahti, 1989; Bernstein et al, 1995; Carrino et al, 2000; Lahmann et al, 2001; Ito et al, 2001). Estudos futuros são necessários para investigar mais profundamente seus efeitos e tentar identificar os compostos ativos presentes no tabaco com efeitos indesejáveis para o ser humano.

O envelhecimento prematuro da pele devido ao consumo de tabaco é um outro aspecto negativo a ser incluído quando do aconselhamento de pacientes sobre os perigos do consumo do tabaco e a Fisioterapia Dermato-funcional pode desempenhar um importante papel nessas ações (Bernardo-Filho et al, 2007). Além da ação preventiva, o profissional que atua nesta área pode minimizar os danos já causados pelo tabaco em relação às alterações dos tecidos conectivo e muscular, principalmente em relação às modificações da mímica facial, fortalecendo a musculatura debilitada, relaxando e alongando a musculatura hiperestimulada, utilizando os mais diversos recursos da cinesioterapia e eletrotermofototerapia, bem como a associação de cosméticos a estes recursos (Bernardo-Filho et al, 2007). Técnicas da medicina tradicional chinesa também poderiam ser úteis nesses casos (Gong and Huang, 2005; Han, 2007).

Em conclusão, essas condições, quando bem exploradas pelos profissionais que trabalham nessa área, também gerariam uma motivação adicional para que a pessoa pudesse ser estimulada a parar o consumo do tabaco (WHO, 2007). Os pacientes passam a visualizar na estética um dos motivos mais importantes para a suspensão do vício já que os possíveis danos internos associados ao consumo do tabaco não são aceitos. O que se espera desta ação é menos tabaco e mais saúde!

## 8 - Referências Bibliográficas

Bartsch H, Malaveille C, Friesen M, Kadlubar FF, Vineis P. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco cancer risk IV: molecular dosimetry studies implicate aromatic amines as bladder carcinogens. *Eur J Cancer*, 29A, pp1199-1207, 1993.

Bernardo-Filho M, Meyer PF, Cruz LB, Bernardo RM, Santos-Filho SD. Fotoenvelhecimento. *Fisioterapia Ser*, 2, pp33-39, 2007.

Bernhard D, Moser C, Backovic A, Wick G. Cigarette smoke – an aging accelerator? *Exp Gerontol*, 42, pp160–165, 2007.

- Bernhard D, Rossmann A, Henderson B, Kind M, Seubert A, Wick G. Increased serum cadmium and strontium levels in young smokers: effects on arterial endothelial cell gene transcription. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26, pp833-838, 2006.
- Bernstein EF, Fisher LW, Li K, LeBaron RG, Tan EM, Uitto J. Differential expression of the versican and decorin genes in photoaged and sun-protected skin. Comparison by immunohistochemical and northern analyses. *Lab Invest*, 72, pp662-669, 1995.
- Boyd AS, Stasko T, King Jr LE, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA. Cigarette smoking-associated elastotic changes in the skin. *J Am Acad Dermatol*, 41, pp23-26, 1999.
- Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. *Clin Chest Med*, 12, pp631-642, 1991.
- Carrino DA, Sorrell JM, Caplan AI. Age-related changes in the proteoglycans of human skin. *Arch Biochem Biophys*, 373, pp91-101, 2000.
- Daniell HW. Smoker's wrinkles: A study in the epidemiology of "crow's feet". *Ann Intern Med*, 75, pp873-880, 1971.
- Ernster VL, Grady D, Miike R, Black D, Selby J, Kerlikowske K. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health*, 85, pp78-82, 1995.
- Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 3, pp61-68, 1998.
- Fisher LW, Termine JD, Young MF. Deduced protein sequence of bone small proteoglycan I (biglycan) shows homology with proteoglycan II (decorin) and several nonconnective tissue proteins in a variety of species. *J Biol Chem*, 264, pp4571-4576, 1989.
- Frances C. Smoker's wrinkles: epidemiological and pathogenic considerations. *Clin Dermatol*, 16, pp565-570, 1998.
- Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, Barankin B, Lauzon GJ. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg*, 8, pp415-423, 2004.
- Gong S, Huang B. A survey on mechanisms of the anti-aging effects of acupuncture and moxibustion. *J Tradit Chin Med*, 25, pp233-237, 2005.
- Grady D, Ernster V. Does cigarette smoking make you ugly and old? *Am J Epidemiol*, 135, pp839-842, 1992.
- Grether-Beck S, Buettner R, Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced expression of human genes: molecular and photobiological mechanisms. *Biol Chem*, 378, pp1231-1236, 1997.
- Han JX. Acupuncture principle of tonifying qi and regulating blood, supporting the root and fostering the source on aging and senile diseases. *Chin J Integr Med*, 13, pp166-167, 2007.
- Ito Y, Takeuchi J, Yamamoto K, Hashizume Y, Sato T, Tauchi H. Age differences in immunohistochemical localizations of large proteoglycan, PG-M/versican, and small proteoglycan, decorin, in the dermis of rats. *Exp Anim*, 50, pp159-166, 2001.
- Kadunce DP, Burr R, Gress R, Kanner R, Lyon JL, Zone JJ. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med*, 114, pp840-844, 1991.
- Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet*, 357, pp935-936, 2001.
- Lofroth G. Environmental tobacco smoke: overview of chemical composition and genotoxic components. *Mutat Res*, 222, pp73-80, 1989.
- Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem*, 67, pp753-791, 1998.
- Montagna W, Kirchner S, Carlisle K. Histology of sun damaged human skin. *J Am Acad Dermatol*, 21, pp907-918, 1989.
- Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci*, 48, pp169-175, 2007.
- Quan T, He T, Voorhees JJ, Fisher GJ. Ultraviolet irradiation blocks cellular responses to transforming growth factor-beta by down-regulating its type-II receptor and inducing Smad7. *J Biol Chem*, 276, pp26349-26356, 2001.
- Saarialho-Kere U, Kerkela E, Jeskanen L, Hasan T, Pierce R, Starcher B, et al. Accumulation of matrilysin (MMP-7) and macrophage metalloelastase (MMP-12) in actinic damage. *J Invest Dermatol*, 113, pp664-672, 1999.
- Shuster S. Smoking and wrinkling of the skin. *Lancet*, 358, pp330, 2001.
- Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol*, 34, pp717-732, 1996.

Tanaka H, Ono Y, Nakata S, Shintani Y, Sakakibara N, Morita A. Tobacco smoke extract induces premature skin aging in mouse skin. *J Dermatol Sci*, 46, pp69-71, 2007.

Tsuji T. Ultrastructure of deep wrinkles in the elderly. *J Cutan Pathol*, 14, pp158-164, 1987.

Uitto J, Fazio MJ, Olsen DR. Molecular mechanisms of cutaneous aging. Age-associated connective tissue alterations in the dermis. *J Am Acad Dermatol*, 21, pp614-622, 1989.

Vidal MV, Gutfilem B, da Fonseca LM, Bernardo-Filho M. Influence of tobacco on the labelling of red blood cells and plasma proteins with technetium-99m. *J Exp Clin Cancer Res*, 17, pp41-46, 1998.

Wenk J, Brenneisen P, Meewes C, et al. UV-induced oxidative stress and photoaging. *Curr Probl Dermatol*,

29, pp83-94, 2001.

WHO. . 2007, acessado em 17 de dezembro de 2007.

Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res*, 292, pp188-194, 2000.

Yin L, Morita A, Tsuji T. Tobacco smoke extract induces age related changes due to the modulation of TGF- $\beta$ . *Exp Dermatol*, 12, pp51-56, 2003.

Yin L, Morita A, Tsuji T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF- $\beta$ . *Exp Dermatol*, 12, pp51-56, 2003.

Zimmermann DR, Ruoslahti E. Multiple domains of the large fibroblast proteoglycan, versican. *EMBO J*, 8, pp2975-2981, 1989.

# livrariadofisio.com.br

LIVROS DE FISIOTERAPIA  
COM DESCONTOS  
DE ATÉ 80%

LIQUIDAÇÃO

Visite nosso site com mais de  
200 livros em PROMOÇÃO

Compre Hoje. Receba Amanhã. Pague Depois.



de 35,  
por 18,



de 50,  
por 25,



de 290,  
por 108,

LANÇAMENTOS



R\$ 44,

CREDICARD

MasterCard

Diners Club  
International

VISA

AMERICAN  
EXPRESS

Cartão em 6x sem juros\*

Para compras acima de R\$ 300,

FISIOTERAPIA -  
Resumos - Questões -  
Respostas  
Comentadas  
LIANA REIS

LIVRESP - Livrarias Especializadas  
tel: 11 3554 9757 - fax 11 3225 9785

Rua Dr. Cesário Mota Jr, 187 - vila buarque  
frente a Santa Casa - 01221-020 - São Paulo - SP