

Fenótipo secretor associado a senescência (SASP) em complicações cicatriciais cirúrgicas: papel modulador dos alcaloides

Euler Ribeiro Filho^{1,2}, Fernanda Barbisan³, Verônica Farina Azzolin^{1,3}, Ednéa Aguiar Maia-Ribeiro¹, Madson do Nascimento^{1,4}, Ivana Beatrice Mânica da Cruz^{1,2,3*}

¹Centro Gerontec de Pesquisas - Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade, Manaus, Amazonas, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

⁴Instituto de Criminalística do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

***Autor Correspondente:** Ivana Beatrice Mânica da Cruz. Endereço postal: Av. Brasil, 11430 - Santo Antônio, Manaus - AM, 69029-040 Email: ivana.cruz@funati.am.gov.br

RESUMO

A cicatrização tecidual é um processo biológico altamente complexo, envolvendo fases interdependentes de hemostasia, inflamação, proliferação celular e remodelamento da matriz extracelular. Alterações nesse processo são particularmente relevantes no contexto cirúrgico, onde fatores como envelhecimento biológico da pele, inflamação crônica de baixo grau e senescência celular podem predispor a complicações cicatriciais, incluindo cicatrização tardia, infecção da ferida, necrose tecidual, cicatrizes hipertróficas e queloides. Evidências indicam que o fenótipo secretor associado à senescência (SASP) desempenha papel central na disfunção do reparo cutâneo, ao perpetuar a inflamação, degradar a matriz extracelular e comprometer a regeneração tecidual. Nesse contexto, alcaloides têm despertado interesse por sua capacidade de modular vias inflamatórias, oxidativas e profibróticas envolvidas na cicatrização. Diversos alcaloides apresentam efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antimicrobianos, angiogênicos e antifibróticos, atuando sobre fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais e componentes da matriz extracelular. Tais propriedades sugerem potencial terapêutico tanto na aceleração do reparo quanto na prevenção de complicações cicatriciais. Entretanto, determinados alcaloides também podem estar associados a efeitos adversos, interferindo na angiogênese, na hemostasia ou na resposta inflamatória fisiológica. Esta revisão discute criticamente os mecanismos biológicos da cicatrização cutânea, o impacto do envelhecimento e do SASP nos desfechos cirúrgicos e as evidências disponíveis sobre o papel dos alcaloides nesses processos. Adicionalmente, ressalta-se a escassez de estudos direcionados a complicações cirúrgicas específicas e a relevância estratégica da bioprospecção de alcaloides, especialmente a partir da biodiversidade amazônica, como fonte promissora para o desenvolvimento de intervenções adjuvantes mais seguras e eficazes no manejo das alterações cicatriciais.

Palavras-chave: Cicatrização de Feridas; Alcaloides; Senescência Celular; Envelhecimento Cutâneo.

ABSTRACT

Tissue healing is a highly complex biological process involving interdependent phases of hemostasis, inflammation, cellular proliferation, and extracellular matrix remodeling. Alterations in this process are particularly relevant in the surgical context, where factors such as biological skin aging, low-grade chronic inflammation, and cellular senescence can predispose to healing complications, including delayed wound healing, wound infection, tissue necrosis, hypertrophic scars, and keloids. Evidence indicates that the senescence-associated secretory phenotype (SASP) plays a central role in the dysfunction of cutaneous repair by perpetuating inflammation, degrading the extracellular matrix, and compromising tissue regeneration. In this context, alkaloids have drawn interest for their capacity to modulate inflammatory, oxidative, and profibrotic pathways involved in wound healing. Several alkaloids exhibit anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, angiogenic, and antifibrotic effects, acting on fibroblasts, keratinocytes, endothelial cells, and extracellular matrix components. Such properties suggest therapeutic potential both in accelerating repair and in preventing scarring complications. However, certain alkaloids may also be associated with adverse effects, interfering with angiogenesis, hemostasis, or the physiological inflammatory response. This review critically discusses the biological mechanisms of skin healing, the impact of aging and the SASP on surgical outcomes, and the available evidence regarding the role of alkaloids in these processes.

Additionally, it highlights the scarcity of studies directed at specific surgical complications and the strategic relevance of bioprospecting alkaloids, especially from Amazonian biodiversity, as a promising source for the development of safer and more effective adjuvant interventions in the management of healing disorders

Keywords: Wound Healing; Alkaloids; Cellular Senescence; Skin Aging.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, observou-se um crescimento expressivo na realização de cirurgias eletivas estéticas e reparadoras, impulsionado tanto pela busca por melhorias na autoestima quanto pela necessidade de reconstrução funcional ou anatômica. Procedimentos como a mamoplastia de aumento, lipoaspiração, abdominoplastia, mastopexia, blefaroplastia, ritidoplastia, procedimentos de rinoplastia entre outras, tornaram-se amplamente difundidos em diferentes faixas etárias e perfis de pacientes. Além destas cirurgias reparadoras também são realizadas reconstrução mamária, cirurgia maxilofacial, reconstrução de defeitos congênitos, remoção de implantes mamários, reparo de mordida de cachorro e tratamento de queimaduras (Gutowski *et al.*, 2023; Triana *et al.*, 2024).

Entretanto, apesar dos avanços técnico-cirúrgicos e anestésicos, complicações pós-operatórias ainda representam um desafio considerável na prática clínica estética. Entre essas, destacam-se as alterações no processo cicatricial, como a cicatrização tardia, infecção da ferida, necrose tecidual, formação de cicatrizes hipertróficas e queloides. Tais eventos podem comprometer não apenas o resultado estético e funcional, mas também o bem-estar físico e psicológico do paciente (Mony *et al.*, 2023). É possível que estas complicações estejam associadas ao próprio envelhecimento biológico da pele, que pode ser causado não só pela idade biológica, mas por fatores aceleradores ambientais.

Há crescente evidência de que estados fisiopatológicos, como a inflamação crônica de baixo grau (*inflammaging*), desempenham papel relevante no comprometimento da homeostase tecidual, especialmente no envelhecimento cutâneo. Especialmente na pele, pode ocorrer um fenótipo secretor associado a senescência (SASP do inglês *Senescence-Associated Secretory Phenotype*) caracterizado pela expressão de um conjunto de moléculas inflamatórias, enzimas e fatores de crescimento secretados por células senescentes, que mantêm um estado de inflamação crônica no tecido e contribuem para disfunções regenerativas e estruturais associadas ao envelhecimento (Franco; Aveleira; Cavadas, 2022). O aparecimento do SASP está associado ao acúmulo de células senescentes e liberação de mediadores pró-oxidantes e inflamatórios, que podem comprometer a regeneração tecidual (Pajak; Nowicka; Szepletowski, 2023; Yang; Zhang; Xue, 2024).

Apesar da relevância do SASP e de outros marcadores de envelhecimento da pele, como é o caso da disfunção mitocondrial, ainda não existe um painel validado de biomarcadores que possa ser utilizado na prática clínica para prever o risco de complicações cicatriciais com base no perfil imunobiológico individual. Essa lacuna limita a adoção de medidas preventivas ou terapias personalizadas por parte do cirurgião.

Nesse contexto, compostos bioativos de origem natural têm sido amplamente investigados como potenciais moduladores dos processos envolvidos na cicatrização tecidual. Dentre esses, destacam-se os alcaloides, uma classe diversificada de metabólitos secundários nitrogenados, predominantemente de origem vegetal, conhecidos por apresentar ampla variedade de atividades biológicas (Tertipi *et al.*, 2026). Os alcaloides podem ser classificados de acordo com sua estrutura química, especialmente quanto à presença de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio, sendo tradicionalmente divididos em alcaloides verdadeiros, protoalcaloides e pseudoalcaloides (Tertipi *et al.*, 2026).

Diversos estudos têm demonstrado que esses compostos apresentam propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, angiogênicas e antifibróticas, atuando em vias moleculares críticas para o reparo tecidual, como NF- κ B, TGF- β /Smad e MAPKs. No contexto da cicatrização cutânea, tais propriedades são particularmente relevantes, uma vez que podem contribuir tanto para a aceleração do fechamento da ferida quanto para a prevenção de complicações cicatriciais, incluindo fibrose excessiva e inflamação persistente (Esad *et al.*, 2025). Adicionalmente, a biodiversidade de biomas como a Amazônia representa uma fonte estratégica para a bioprospecção de alcaloides com potencial aplicação dermocosmética e terapêutica, reforçando a necessidade de investigação integrada entre fitoquímica, biologia do envelhecimento e medicina regenerativa (Esad *et al.*, 2025).

Diante disso, torna-se necessário o desenvolvimento de pesquisas que associem estudos *ex vivo* e prospectivos, que combinem a observação clínica com análises moleculares de tecidos ressecados durante o ato cirúrgico, com o objetivo de investigar a presença de marcadores do SASP e da disfunção mitocondrial e sua possível associação com desfechos adversos no processo de cicatrização. Neste contexto, existem evidências de que alcaloides presentes em plantas amazônicas poderiam ter benefícios diretos na cicatrização e atenuação de efeitos adversos relacionados a essas plantas, tanto no cenário de traumas físicos não intencionais quanto no contexto cirúrgico. Estes aspectos são o foco principal desta revisão.

2. METODOLOGIA

Esta revisão narrativa teve como objetivo sintetizar e discutir as evidências disponíveis acerca do papel do SASP nas complicações cicatriciais cirúrgicas, bem como o potencial modulador dos alcaloides sobre os mecanismos envolvidos nesse processo. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando combinações dos descritores "cellular senescence" or "senescence-associated secretory phenotype" or "SASP" or "wound healing" or "surgical scars" or "fibrosis" or "skin aging" e termos correlatos and "alkaloids".

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e estudos experimentais publicados em inglês, que abordassem os mecanismos celulares e moleculares da senescência, o papel do SASP na cicatrização e remodelamento tecidual, bem como os efeitos biológicos dos alcaloides relacionados à modulação da inflamação, estresse oxidativo e senescência celular. A seleção dos estudos foi realizada de forma não sistemática, priorizando publicações de maior relevância científica e atualidade para a construção de uma análise integrativa do tema. Os dados obtidos foram organizados e discutidos de forma descritiva, enfatizando as interações entre senescência celular, SASP, envelhecimento cutâneo, cicatrização cirúrgica e os potenciais efeitos terapêuticos dos alcaloides na modulação desses processos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Impacto do envelhecimento populacional nos procedimentos cirúrgicos

O envelhecimento populacional global, incluindo o Brasil está ocorrendo de forma muito rápida. Em 2015, o Relatório Mundial sobre Envelhecimento e Saúde da Organização Mundial da Saúde destacou a necessidade urgente de estratégias de envelhecimento saudável. A pele foi identificada como uma área que requer maior atenção com o objetivo de manter uma boa saúde ao longo da vida (World Health Organization, 2015). Estima-se que o número de pessoas com mais de 65 anos dobrará entre 2015 e 2050, gerando uma demanda crescente por procedimentos estéticos e reparadores (Roh *et al.*, 2019).

Uma análise retrospectiva dos dados estatísticos da *International Society of Aesthetic Plastic Surgery* (ISAPS) realizada anualmente de 2010 a 2023 com participantes médicos cirurgiões plásticos certificados, relatou um aumento global de 3,4% de cirurgias, envolvendo 34,9 milhões de procedimentos estéticos cirúrgicos e não cirúrgicos realizados por cirurgiões plásticos em 2023. Mais de 15,8 milhões de procedimentos cirúrgicos e mais de 19,1 milhões de procedimentos não cirúrgicos foram realizados em todo o mundo. O estudo indicou que na última década, ocorreu um aumento constante nos procedimentos estéticos, que tem sido mais acentuado a partir de 2021. Assim, considerando apenas os últimos 4 anos, o aumento geral dos procedimentos cirúrgicos estéticos foi de 40% (Triana *et al.*, 2024).

Além das cirurgias estéticas, os procedimentos cirúrgicos reparadores também têm grande relevância epidemiológica. Isto porque a pele, considerada o maior órgão do corpo humano, possui várias funções fisiológicas e biológicas vitais, além de seu valor estético, incluindo o de proteger o corpo de substâncias nocivas, auxiliar na percepção de diversas sensações e regular a temperatura. Neste contexto, os problemas de pele não apenas reduzem a qualidade de vida dos pacientes e criam tensão psicológica, mas também trazem um pesado fardo econômico para as famílias e a sociedade (Dabrowska *et al.*, 2018).

Com o envelhecimento da população e o aumento da taxa de incidência de comorbidades conhecidas que afetam a cicatrização de feridas, seu impacto continuará a aumentar (Fayne *et al.*, 2020). Entretanto, procedimentos cirúrgicos também podem ocasionar complicações relacionadas aos processos cicatriciais que afetam seriamente a aparência da ferida, trazendo problemas estéticos, funcionais e/ou psicológicos. Especialmente as cicatrizes faciais são mais propensas a levar a defeitos funcionais e carga psicológica. Prevê-se que o mercado de terapia cicatricial cresça para cerca de 32 bilhões de dólares americanos até 2027 (Sen, 2021).

Neste contexto, é de grande relevância investigar o efeito da idade nos resultados da cirurgia plástica. De fato, na medida que os cirurgiões plásticos atendem um maior número de pessoas idosas, a familiaridade com os mecanismos básicos do envelhecimento biológico combinada com o reconhecimento dos impactos da idade nos resultados cirúrgicos e na reabilitação torna-se essencial. Destaca-se aqui que o envelhecimento biológico da pele não está somente associado a idade cronológica do indivíduo. A exposição a diversos fatores ambientais, incluindo poluição, radiação ultravioleta (UV) e tabagismo, também afeta a estrutura da pele, resultando em alterações como rugas, perda de elasticidade, afinamento dérmico e comprometimento da função de barreira cutânea, além de prejuízos funcionais associados (Pilkington *et al.*, 2021).

Um dos sistemas fortemente impactados pelo envelhecimento biológico é o sistema imune, ocorrendo um aumento no risco de desenvolvimento de estados de inflamação crônica e imunossenescência (Yang; Zhang; Xue, 2024). Assim, a experiência individual com o envelhecimento biológico deveria sempre ser considerada nas avaliações pré e pós-operatórias (Roh *et al.*, 2019). Para tanto, é relevante considerar os principais aspectos morfofuncionais da

pele e sua relação com o envelhecimento biológico que pode interferir nos processos cicatriciais das cirurgias estéticas e reparadoras.

3.2. Pele e o Envelhecimento Biológico

Representando cerca de 15% do peso corporal total, a pele atua como uma barreira dinâmica entre o meio interno e o ambiente externo, cumprindo funções protetoras, sensoriais, imunológicas, termorreguladoras e metabólicas (Ali *et al.*, 2022). Entretanto, ao longo do envelhecimento biológico modifica a estrutura citomorfológica da pele, cujas principais alterações são sintetizadas na Tabela 1 baseadas na revisão de Brito, Baek e Bin (2024). Entretanto, é importante destacar que até que ocorram estas alterações cito-teciduals muitos eventos intracelulares e na produção de fatores regulatórios observados no meio extracelular já aconteceram. A seguir estas alterações são destacadas em maior detalhe, porque podem contribuir para o estabelecimento de processos de inflamação e imunossenescência que afetam a cicatrização da pele.

3.2.1. Senescência Replicativa

É um estado de parada permanente do ciclo celular que ocorre após um número limitado de divisões celulares. Foi originalmente descrita por Leonard Hayflick, no chamado "limite de Hayflick", que identifica o ponto em que muitas células somáticas perdem a capacidade de se dividir, mesmo na presença de estímulos mitogênicos (Nicoletti *et al.*, 2025). A senescência replicativa também está associada a diversos marcadores incluindo aumento na concentração da enzima beta-galactosidase associada a senescência (SA- β -gal), e da proteína histona fosforilada γ -H2AX associada a dano ao DNA e a senescência celular (Wlaschek *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2026).

Tabela 1. Comparação entre aspectos cito-morfológicos e funcionais da pele jovem com a pele biologicamente envelhecida (Fonte: Brito, Baek e Bin (2024)).

Camada	Pele Adulta Jovem	Pele Envelhecida
Epiderme	Espessura normal; Renovação celular eficiente; Organização bem definida das camadas; Barreira cutânea íntegra	Atenuação da espessura (epiderme mais fina); Redução da taxa de renovação celular; Diminuição de melanócitos e Langerhans; Função de barreira comprometida
Derme	Rica em fibras de colágeno tipo I e III e elastina bem-organizadas; Presença ativa de fibroblastos; Boa vascularização	Redução de colágeno e elastina, com fragmentação e desorganização; Menor atividade de fibroblastos; Diminuição da vascularização; Aumento de metaloproteínases
Hipoderme	Camada de gordura subcutânea íntegra; Amortecimento mecânico eficaz; Reserva energética estável	Redução da espessura do tecido adiposo; Diminuição da capacidade de isolamento térmico; Menor suporte estrutural da pele (flacidez)

3.2.2. Disfunção mitocondrial e estresse oxidativo

Uma das principais perturbações celulares na pele que impulsiona a senescência é a alteração do equilíbrio oxidativo. No envelhecimento biológico, ocorre aumento na concentração de espécies reativas de oxigênio (EROS) produzidas principalmente pelo aumento na taxa de disfunção mitocondrial. No caso, o aumento da taxa de EROS está associado a menor eficiência da cadeia transportadora de elétrons, o que também determina menor produção de ATP. No envelhecimento extrínseco, a perda do equilíbrio redox é causada por fatores ambientais, como radiação UV, poluição, tabagismo e nutrição inadequada (Papaccio *et al.*, 2022; Afonso Bonotto *et al.*, 2026). Marcadores de estresse oxidativo e disfunção mitocondrial podem incluir lipoperoxidação de membranas, carbonilação de proteínas, oxidação do DNA determinada pela quantificação da 8-deoxiguanoína, marcadores de função mitocondrial incluindo níveis de ATP. Além disto é possível avaliar dano no DNA mitocondrial através da quantificação do DNA mitocondrial (mtDNA) deletado por técnica de qRT-PCR dos genes ND1 e ND4 que codificam subunidades da NADH desidrogenase (Complexo I) da cadeia respiratória mitocondrial. Eles estão localizados no mtDNA e são essenciais para a produção de ATP via fosforilação oxidativa. A quantificação de ND1 ou ND4 por qPCR é uma forma padrão de medir quantidade de mtDNA por célula. É usada, por exemplo, para detectar perda mitocondrial em células senescentes ou estressadas (Grady *et al.*, 2014; Afonso Bonotto *et al.*, 2026).

3.3. Alteração na Eficiência Tecidual e o Fenótipo Inflamatório Associado a Senescência (SASP)

A função das células da pele também é impactada pelo envelhecimento biológico (Wyles *et al.*, 2024). Uma síntese das principais alterações é apresentada na Tabela 2. A resposta inflamatória é um processo biológico adaptativo essencial de defesa do organismo frente a infecções, lesões e estresse tecidual. Ela ocorre em duas fases principais: uma fase aguda, caracterizada pelo recrutamento rápido de células imunes (neutrófilos, monócitos), liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL 1 β , TNF α , IL 6) e aumento da vascularização local; e uma fase de resolução, na qual ocorre o retorno à homeostase, com remoção de células danificadas, apoptose de neutrófilos e ativação de mecanismos anti-inflamatórios e regenerativos (ex.: IL 10, TGF β). Quando bem regulada, essa resposta promove a reparação tecidual eficiente (Wyles *et al.*, 2024).

Tabela 2. Principais alterações celulares na pele envelhecida (Fonte: Wyles et al., 2024; Li et al., 2026).

Tipo Celular	Disfunções com o Envelhecimento	Principais Marcadores
Queratinócitos	Redução da proliferação	Ki-67, PCNA
	Alteração da diferenciação e barreira	CK14, CK10, Filagrina, Claudina-1
	Aumento da senescência	p16, p21, γ -H2AX, SA- β -gal
Fibroblastos	Aumento da inflamação (SASP)	IL-6, TNF- α , IL-1 β
	Redução da síntese de colágeno	COL1A1, COL3A1, TGF- β 1
	Aumento da degradação da matriz	MMP-1, MMP-3, MMP-9
	Aumento da senescência	p16, p21, γ -H2AX, SA- β -gal
Melanócitos	Aumento do estresse oxidativo	SOD2, CAT, 8-OHdG, 4-HNE
	Redução numérica	TYR, MITF
	Aumento de danos ao DNA / senescência	p16, γ -H2AX
Células de Langerhans	Redução da densidade	CD1a, Langerina
	Alteração da função imune local	HLA-DR, CD207
Células-tronco epidérmicas	Redução da capacidade proliferativa	CD34, Lgr6
	Redução da regeneração tecidual	Integrina β 1, p63

Contudo, no envelhecimento e em estados de senescência celular, esse equilíbrio é rompido. Células senescentes mantêm a liberação contínua de mediadores inflamatórios por meio do SASP, levando a uma inflamação crônica de baixo grau conhecida como *inflammaging*. Nesse contexto, a resposta inflamatória deixa de ser transitória e se torna persistente, contribuindo para a disfunção da cicatrização, degradação da matriz extracelular, e falência dos mecanismos regenerativos, especialmente na pele envelhecida. Entretanto, o estado de *inflammaging* atua acelerando enfermidades prevalentes em pessoas idosas, como diabetes, doenças cardíacas e até mesmo certos tipos de neoplasias. A seguir é apresentada uma síntese da modulação das SASPs nos principais tipos de células da pele com base na revisão sobre o tema feita por Lee et al.

3.3.1. Fibroblastos

Uma hipótese emergente postula que a senescência de fibroblastos é o principal impulsionador do processo de envelhecimento da pele, pois a liberação de SASPs aumenta e a proliferação de células é interrompida irreversivelmente (Wlaschek *et al.*, 2021). Muitos estudos sobre SASPs foram conduzidos envolvendo modelos experimentais expostas a radiação UV (*in vitro* e *in vivo*). Segundo a revisão feita por Lee et al. denominada “senescência celular e inflamação no microambiente da pele”, os fibroblastos produzem componentes integrais da MEC, como o colágeno. Durante o processo de envelhecimento da pele, a MEC sofre alterações estruturais dramáticas e degradação, resultando em fenótipos de envelhecimento incluindo afinamento dérmico e perda de elasticidade que eventualmente causam a formação de rugas. A senescência permanente ou o envelhecimento da pele podem ser induzidos em fibroblastos não replicativos (senescentes) por estressores intrínsecos e extrínsecos que levam ao encurtamento dos telômeros, disfunção mitocondrial e subsequente ativação da via de sinalização de resposta a danos no DNA, levando à parada do ciclo celular.

O aumento subsequente no número de fibroblastos senescentes resulta na produção de SASPs no qual apresentam aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-18, metaloproteinases de matriz (MMPs) e uma variedade de outras quimiocinas inflamatórias. Essas citocinas podem induzir a quinase N-terminal c-Jun (JNK) e a proteína ativadora do fator de transcrição (AP-1), que posteriormente ativam as MMPs, resultando na quebra do colágeno e perda de elasticidade e, consequentemente, na formação de rugas (O'Reilly; Markiewicz; Idowu, 2024; Luo *et al.*, 2026).

Em síntese, fibroblastos senescentes no tecido dérmico secretam abundantes citocinas pró-inflamatórias (IL 6, IL 8), enzimas degradativas da matriz (MMP-1, MMP-3) e quimiocinas (ex: CXCL1). Esse secretoma SASP promove inflamação crônica local, degrada o colágeno e elastina, reduz a capacidade de regeneração e favorece a senescência regulada por secreções parácrinas que atuam nas células vizinhas, perpetuando a fragilidade cutânea.

Em protocolos *in vitro*, os principais tipos de células da pele expostas à radiação UVB incluindo fibroblastos e queratinócitos, apresentam danos ao DNA e parada do ciclo celular e expressão de marcadores de senescência, como a diminuição na concentração da proteína Laminina B1 e aumento de SASPs. A radiação UV também regula negativamente a via de sinalização do fator de crescimento tumoral beta (TGF)- β , que é uma citocina que promove a formação de MEC. Assim, a sinalização de TGF- β é uma das principais vias que induzem a síntese e secreção de pró-colágeno tipo I através do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF). A sinalização prejudicada desta molécula resulta na redução da síntese de colágeno tipo I, também aumentando a degradação do colágeno pela ação da enzima metaloproteinase MMP1. Esta condição leva ao afinamento dérmico contribuindo criticamente para a formação de rugas (Quan *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2026).

3.3.2. Queratinócitos

Células senescentes na epiderme liberam IL 1 β , IL 6 e IL 8, além de moléculas redox que alteram o processo de diferenciação e proliferação. Isso causa comprometimento da barreira epidérmica, promove resposta inflamatória estéril crônica (*inflammaging*) e facilita a senescência de células epiteliais próximas — resultando em camada epidérmica mais fina e menos funcional (Li *et al.*, 2026).

3.3.3. Melanócitos e células imunes residentes

Embora menos frequentes no texto, o artigo menciona que senescência em melanócitos e células de Langerhans contribui para um microambiente inflamado. As moléculas SASP liberadas interferem na homeostase pigmentária, na vigilância imunológica local e na regulação da inflamação — exacerbando condições de fragilidade cutânea e inflamação crônica. Em síntese o SASP é um motor central do *inflammaging* cutâneo, afetando diretamente a matriz dérmica, epiderme e imunidade local, por meio de: (1) Fibroblastos senescentes → degradam o colágeno, mantêm inflamação, atrapalham regeneração; (2) Queratinócitos senescentes → interrompem a barreira, aceleram inflamação e senescência em cadeia; (3) Melanócitos e células imunes → reforçam o ciclo de inflamação, pigmentação irregular e deterioração funcional. Esses efeitos fazem do SASP um alvo terapêutico promissor para intervenções que previnam complicações cicatríciais e mantenham a homeostase cutânea durante o envelhecimento (Liao *et al.*, 2026).

3.4. Bases Fisiológicas da Cicatrização de Lesões Cutâneas e o Impacto da SASPs

O reparo de feridas cutâneas é um processo complexo que compreende múltiplos eventos, que são amplamente classificadas como reações inflamatórias, epitelização, encolhimento da ferida, deposição de colágeno e remodelação. Uma síntese do processo de cicatrização baseado em informações recentemente publicadas na revisão feita por O'Reilly, Markiewicz e Idowu (2024) é apresentada a seguir e sintetizada na Figura 1. Durante o estágio de resposta inflamatória, as células imunes preparam a ferida para a cicatrização, eliminando patógenos, fragmentos de células e células apoptóticas do local da ferida. Os monócitos locais migram para a ferida, amadurecem em macrófagos, consomem detritos celulares e células apoptóticas e produzem uma quantidade substancial de fatores de crescimento.

A inflamação aumenta a mudança de macrófagos M1 em macrófagos M2. Os macrófagos M2 aumentam o reparo tecidual e a enorme produção de MEC, gerenciando a multiplicação e migração de células formadoras de queratina, fibroblastos e células endoteliais. Posteriormente, a matriz da ferida formada anteriormente será gradualmente substituída por tecido de granulação, que contém capilares, fibroblastos e feixes de colágeno e serve como um andaime para a migração e crescimento celular. Então, entrando no estágio de epitelização, os queratinócitos migram para o leito da ferida e restabelecem a função de barreira epitelial. As células proliferam rapidamente e novos vasos e epitélio emergem (O'Reilly; Markiewicz; Idowu, 2024).

Depois, os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos e contraem a ferida. Durante o estágio de deposição de colágeno, altas concentrações de colágeno tipo III imaturo são liberadas pela primeira vez pelos fibroblastos

no estroma. Durante a fase final de remodelação, os fibroblastos continuam a secretar colágeno. Com o tempo, os fibroblastos liberam MMP para remodelar o colágeno tipo III em colágeno tipo I, permitindo que a ferida se sele. As fibras de colágeno se organizam gradualmente e, quando a resistência à tração da ferida aumenta, a cicatrização da ferida está completa. Ao longo do processo, muitas células da pele, como fibroblastos, adipócitos, células endoteliais, queratinócitos, macrófagos e outras células imunológicas, interagem para promover a cicatrização de feridas. Entre eles, proliferação, migração, diferenciação e apoptose de células formadoras de queratina epidérmica e fibroblastos dérmicos com funções de cicatrização danificadas são as principais causas (O'Reilly; Markiewicz; Idowu, 2024).

Considerando principalmente a revisão feita por Peña e Martin (2024) denominada *Cellular and Molecular Mechanisms of Skin Wound Healing* os principais impactos da SASP nos processos cicatriciais são sintetizados a seguir:

Inflamação prolongada: células senescentes secretam citocinas como IL 6, IL 8, TNF α e quimiocinas que recrutam leucócitos de forma contínua, perpetuando a fase inflamatória. Isso prejudica a progressão para a fase proliferativa da cicatrização, atrasando o fechamento da ferida.

Degradação da matriz extracelular: o SASP afeta a expressão das enzimas MMP (MMP 1, MMP 3, MMP 9) que degradam colágeno e elastina na matriz dérmica. Isso compromete a formação de tecido de granulação e a remodelação adequada, favorecendo cicatrizes frágeis, que são suscetíveis a rupturas, ulcerações ou novos danos ou cicatrizes hipertróficas. Bloqueio da regeneração celular: as moléculas SASP induzem senescência parácrina em fibroblastos e queratinócitos vizinhos, diminuindo a proliferação e migração celular necessárias para o reparo. O resultado é uma epiderme disfuncional e uma derme pobremente reestruturada.

Imunomodulação disfuncional: o SASP atrai macrófagos e neutrófilos de forma persistente, mas sem resolução efetiva. Isso favorece um estado de inflamação estéril crônica e pode predispor a infecções secundárias ou necrose. Portanto, no contexto da cicatrização, o SASP exerce efeitos predominantemente prejudiciais quando persistente, pois mantém a inflamação ativa, degrada a matriz dérmica e bloqueia a regeneração celular. Embora células senescentes possam ter efeitos benéficos iniciais em feridas agudas, incluindo estímulo de células-tronco e processos regenerativos e promoção da remodelação da MEC (Rhinn; Ritschka; Keyes, 2019), seu acúmulo e a secreção prolongada de SASP comprometem o processo cicatricial e aumentam o risco de complicações como cicatrizes patológicas, infecção ou falha de fechamento.

3.5. Principais Complicações Cicatriciais de Cirurgias Estéticas/Reparadoras e a potencial associação com as SASPs

Existem diversas complicações cicatriciais que podem ocorrer no período pós-cirúrgico de procedimentos estéticos e reparadores que são, a seguir destacadas com base nas revisões de Commander *et al.* (2016) e Luo *et al.* (2026):

- **Cicatriz hipertrófica.** Crescimento excessivo de tecido cicatricial dentro dos limites da incisão. Geralmente, é avermelhada, elevada e pode causar prurido.
- **Quelóide.** Formação de cicatriz espessa que ultrapassa os limites da ferida original. Mais comum em indivíduos com predisposição genética (ex: pessoas negras, asiáticas ou com histórico familiar).
- **Deiscência da ferida.** Abertura parcial ou completa dos pontos cirúrgicos por falha na cicatrização. Pode ocorrer por tensão excessiva na sutura, infecção ou esforço físico precoce.
- **Infecção da ferida.** Pode levar à má cicatrização, necrose de tecido e até necessidade de nova cirurgia. Sinais incluem vermelhidão, dor, calor local, secreção purulenta e febre.
- **Necrose tecidual.** Morte do tecido ao redor da incisão, geralmente por comprometimento vascular. Associada ao tabagismo, diabetes, má técnica cirúrgica ou tensão excessiva.
- **Seroma.** Acúmulo de líquido claro na área operada. Pode retardar a cicatrização e aumentar o risco de infecção.
- **Hematoma.** Acúmulo de sangue sob a pele que pode comprometer a vascularização e a cicatrização.
- **Reação inflamatória prolongada.** Inflamação além do tempo normal esperado, interferindo na qualidade da cicatriz.
- **Cicatrização tardia.** Demora no fechamento da ferida, podendo estar associada a doenças crônicas (diabetes, insuficiência vascular) ou uso de certos medicamentos (corticoides, imunossupressores).
- **Alterações na pigmentação da cicatriz.** Pode resultar em cicatrizes mais claras (hipopigmentação) ou mais escuras (hiperpigmentação), dependendo da resposta individual e da exposição solar.
- **Cicatriz atrófica.** Cicatriz deprimida, fina e frágil. Comum em pacientes com má nutrição, problemas na formação de colágeno ou após infecção.
- **Contratura cicatricial.** Encurtamento da cicatriz que pode restringir o movimento, especialmente em áreas de dobra.
- **Cicatriz alargada.** A cicatriz se torna mais larga do que o planejado, geralmente por tensão nos pontos ou má



Figura 1. Cicatrização de abdominoplastia indicando complicações. Fonte: Autor. Observação: as imagens apresentadas das complicações foram obtidas de pacientes que procuraram o autor deste projeto para realizar correção estética e consentiram com a publicação das imagens

qualidade da pele.

Muitas destas complicações (Figura 1) podem estar associadas a SASPs ou disfunção mitocondrial. Assim, a Tabela 3 apresenta uma visão integrada de como SASP e disfunção mitocondrial contribuem para cada complicação de cicatrização após cirurgias estéticas ou reparadoras. Neste contexto, é de grande relevância pesquisas de bioprospecção que identifiquem extratos de plantas ou moléculas bioativas que possam atenuar estas complicações associadas a cirurgia.

3.6. O Papel dos Alcaloides nos Processos Cicatriciais

No contexto dos mecanismos moleculares subjacentes à cicatrização de feridas, certos fitoquímicos exibem efeitos anti-inflamatórios ao modular vias de sinalização críticas para as respostas celulares em tecidos danificados. Entre eles estão os alcaloides, conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias, psicoativas, analgésicas e energéticas, entre outras. Os alcaloides são classificados com base na natureza do átomo de nitrogênio em sua estrutura. Alcaloides contendo um átomo de nitrogênio dentro de um anel heterocíclico são chamados de alcaloides verdadeiros. Compostos com átomos de nitrogênio não incorporados a um anel heterocíclico são chamados de protoalcaloides, enquanto compostos com ou sem anéis heterocíclicos que não derivam de aminoácidos são classificados como pseudoalcaloides (Zhou *et al.*, 2026). Nesta revisão, foram conduzidas duas análises complementares envolvendo a identificação de evidências científicas relacionadas com o potencial efeito terapêutico de alcaloides ou fitoterápicos nas complicações cicatriciais relatadas na Tabela 3, Figura 2.e estudos sobre o papel modulador de SASPs por alcaloides e sintetizadas na Tabela 4.

Tabela 3. Complicações cirúrgicas e associação com SASP e Disfunção Mitocondrial (Fontes: (Ogawa, 2022; Hunt *et al.*, 2023; Prabhakaran *et al.*, 2023; Afonso Bonotto *et al.*, 2026)).

Complicação	SASP / Inflamação Crônica	Disfunção Mitocondrial	Marcadores SASP	Marcadores Mitocondriais	Métodos de Avaliação
Cicatriz hipertrófica	SASP (IL-6, IL-8, MMPs)	EROS, fragmentação mitocondrial	IL-6, IL-8, MMP-1/3	EROS, SOD2, 8-OHdG	ELISA, qPCR, IF, IHC
Queloide	Citocinas SASP persistentes	Ativação do inflamassoma por EROS	IL-1 β , IL-6, TNF- α	NLRP3, mtEROS, ATP $\downarrow$	ELISA, Western blot, qPCR
Deiscência da ferida	SASP atrasa fechamento	ATP $\downarrow$ e metabolismo lento	IL-1 β , MMPs	$\Delta\Psi_m$, ATP, mtDNA	Luminescência, qPCR, MitoSOX
Infecção da ferida	Resposta imune cronicamente ativada	Fagocitose deficiente por mitocôndria	TNF- α , IL-6	OCR, EROS	Seahorse, ELISA, citometria
Necrose tecidual	Isquemia associada a inflamação	Disfunção energética	IL-1 β , IL-8	CytC, 8-OHdG	IHC, qPCR, corante de viabilidade
Seroma	Aumento de permeabilidade	Disfunção endotelial	VEGF, IL-6	EROS endotelial, mtDNA	ELISA, PCR, MitoTracker
Hematoma	Inflamação local persistente	Lesão tecidual oxidativa	IL-6, TNF- α	4-HNE, EROS	IHC, imunofluorescência
Inflamação prolongada	SASP perpetuando inflamação	EROS sustentado	IL-6, IL-1 β , TNF- α	8-OHdG, MitoSOX	ELISA, IF, Western
Cicatrização tardia	Transição inflamatória inibida	Proliferação celular deficiente	IL-6, MMPs	ATP $\downarrow$, $\Delta\Psi_m$	MTS, qPCR, TMRM
Pigmentação alterada	SASP modula melanogênese	Disfunção em melanócitos	IL-6, TNF- α	TYR, MITF, EROS	ELISA, qPCR, IF
Cicatriz atrófica	SASP reduz colágeno	ATP insuficiente para síntese	IL-1 β , MMPs	COL1A1, PGC-1 α	RT-qPCR, coloração de colágeno
Contratura cicatricial	Remodelagem desregulada	Disfunção miofibroblástica	TGF- β 1, MMPs	α -SMA, mtEROS	WB, IF, citometria
Cicatriz alargada	Inflamação prolongada e matriz frouxa	Energia insuficiente à remodelação	IL-6, IL-8	MMP-1, ATP $\downarrow$	ELISA, WB, luminescência



Figura 2. Principais etapas da cicatrização. Representação esquemática do processo de cicatrização da pele, iniciando-se pela lesão tecidual e evoluindo de forma dinâmica e parcialmente sobreposta pelas fases de hemostasia (minutos–horas), caracterizada pela formação do coágulo e liberação de fatores de crescimento; inflamação (horas–dias), marcada pelo recrutamento de células inflamatórias, produção de citocinas e espécies reativas; proliferação (dias–semanas), envolvendo fibroplasia, reepitelização, formação de tecido de granulação e angiogênese; e remodelamento/maturação (semanas–meses), com reorganização da matriz extracelular e substituição do colágeno imaturo por colágeno estruturalmente mais resistente. O esquema também salienta os principais efeitos terapêuticos potenciais dos alcaloides em cada uma das etapas da cicatrização (em verde). Fonte: revisão de Esad *et al.* (2025)

Tabela 4. Evidências sobre o papel terapêutico de alcaloides em complicações relacionadas a cicatrização.

Implicação associada à cicatrização cirúrgica	Estudos com alcaloides/plantas para atenuar?	Exemplos (alcaloide / planta) estudados	Principal ponto de ação
Cicatriz hipertrófica / quelóide	Sim (predominantemente pré-clínicos; fibroblastos e vias profibróticas)	Tetrandrina (alcaloide bisbenzilisoquinolínico; inibição de sinalização TGF- β /Smad em fibroblastos de cicatriz hipertrófica); Proto-berberinas (ex.: berberina e congêneres modulando proliferação/colágeno/citocinas em fibroblastos) (Zunwen <i>et al.</i> , 2012)	Atividade antifibrótica (redução de colágeno e/ou proliferação fibroblástica; modulação TGF- β /Smad) + anti-inflamatória/antioxidante

Continua na próxima página...

Tabela 4 – Continuação da página anterior

Implicação associada à cicatrização cirúrgica	Estudos com alcaloides/plantas para atenuar?	Exemplos (alcaloide / planta) estudados	Principal ponto de ação
Deiscência de ferida (abertura de pontos)	Parcial/indireto (mais comum em modelos de “wound closure”; pouca evidência específica para deiscência cirúrgica)	Matrina (<i>Sophora flavescens</i>) investigada em estratégias para promover cicatrização/fechamento e regulação inflamatória (modelos experimentais); Berberina em sistemas/curativos e formulações com foco em reparo tecidual (Zhang <i>et al.</i> , 2024).	Anti-inflamatória/antioxidante + estímulo à proliferação celular/reepitelização e, em alguns casos, angiogênese (dependendo do modelo/formulação)
Infecção do sítio cirúrgico / ferida infectada	Sim (muitos estudos em curativos/biomateriais e atividade antimicrobiana)	Berberina (matrizes de colágeno/nanofibras/gel com atividade antimicrobiana e suporte ao reparo) (Yin <i>et al.</i> , 2025).	Efeito anti-infeccioso associado a redução de inflamação e suporte ao reparo (na prática: anti-inflamatório/antioxidante e melhora do microambiente de cicatrização)
Necrose tecidual (isquemia/baixa perfusão)	Evidência limitada e geralmente indireta (mais relacionada a melhora de perfusão/angiogênese em modelos de ferida)	Evidências com alcaloides tendem a vir de estudos de promoção de cicatrização (não especificamente “necrose pós-operatória”). Ex.: berberina em formulações pró-reparo (Akhter <i>et al.</i> , 2023).	Quando aplicável: estímulo à angiogênese + anti-inflamatório/antioxidante (melhoria do microambiente e perfusão local)
Seroma	Não bem estabelecido (pouca evidência direta com alcaloides para prevenção/tratamento de seroma pós-cirúrgico)	Sem exemplo robusto e específico em literatura biomédica de referência (seroma é mais associado a manejo cirúrgico, espaço morto, drenagem e técnica)	Sem mapeamento confiável para os pontos do esquema com base em estudos de alcaloides (evidência insuficiente)
Hematoma	Não bem estabelecido e há cautela (vários alcaloides podem ter atividade antiplaquetária/vasoativa; isso pode umentar risco de sangramento em certos contextos)	Não há um “alcaloide padrão” bem suportado para reduzir hematoma pós-operatório; parte da literatura discute efeitos sistêmicos/segurança de alcaloides (necessário cuidado)	Se fosse alvo terapêutico, estaria ligado à modulação plaquetária/hemostasia, mas a evidência aplicada é insuficiente e o risco potencial pode ser relevante

Continua na próxima página...

Tabela 4 – Continuação da página anterior

Implicação associada à cicatrização cirúrgica	Estudos com alcaloides/plantas para atenuar?	Exemplos (alcaloide / planta) estudados	Principal ponto de ação
Reação inflamatória prolongada / cicatrização tardia	Sim (muitos estudos pré-clínicos focam redução de inflamação e aceleração do fechamento)	Berberina (revisões e estratégias de delivery para feridas crônicas/diabéticas; modulação inflamatória e reparo); Matrina (regulação inflamatória e promoção de cicatrização em modelos) (Yin <i>et al.</i> , 2025).	Anti-inflamatória/antioxidante + estímulo à proliferação celular e, em alguns modelos, angiogênese
Alterações de pigmentação da cicatriz	Evidência fraca/inconsistente (literatura de alcaloides existe para melanogênese/tirosinase em geral, mas é menos consolidada para “pigmentação de cicatriz cirúrgica” especificamente)	Não identifiquei, nesta busca focada, um exemplo de alto nível (clínico/forte) de alcaloide direcionado especificamente à pigmentação de cicatriz cirúrgica	Potencialmente relacionado a anti-inflamatório/antioxidante (reduz hiperpigmentação pós-inflamatória), mas sem suporte específico robusto para cicatriz cirúrgica
Cicatriz atrófica (deprimida, fina, frágil)	Evidência indireta (a maioria dos estudos é “pró-colágeno”/reparo em feridas; poucos tratam cicatriz atrófica como desfecho primário)	Berberina e outras estratégias pró-reparo aparecem em modelos de cicatrização, mas não como terapêutica específica para cicatriz atrófica	Quando aplicável: estímulo à proliferação/angiogênese e reorganização de matriz; evidência ainda indireta
Contratura cicatricial / cicatriz alargada	Parcial (mais evidência em “antifibrose” e controle de remodelamento do que em contratura como desfecho clínico direto)	Tetrandrina (controle de sinalização profibrótica e síntese de colágeno em fibroblastos de cicatriz); Oxymatrina (efeito antifibrótico via TGF- β /Smad em outros tecidos — evidência de mecanismo, extrapolação para pele requer cautela) (Wu <i>et al.</i> , 2008).	Principalmente atividade antifibrótica (modulação de matriz/colágeno e vias TGF- β), com componente anti-inflamatório/antioxidante

A análise integrada dos dados sintetizados na Tabela 4 evidencia que a maior parte das investigações envolvendo alcaloides e plantas ricas em alcaloides no contexto da cicatrização cirúrgica concentra-se em mecanismos gerais do reparo tecidual, e não, de forma direta, em complicações cirúrgicas específicas. Observa-se uma densidade maior de estudos relacionados à cicatriz hipertrófica, quelóide, inflamação prolongada e cicatrização tardia, sobretudo em modelos *in vitro* e *in vivo*, nos quais alcaloides com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antifibróticas demonstram capacidade de modular fibroblastos, síntese de colágeno e vias profibróticas, como TGF- β /Smad. Esses achados sustentam a plausibilidade biológica do uso desses metabólitos como moduladores da qualidade da cicatriz final.

Por outro lado, para complicações como seroma, hematoma, deiscência cirúrgica, necrose tecidual e alterações de pigmentação da cicatriz, a literatura é claramente escassa ou indireta. Nesses casos, os estudos disponíveis abordam apenas efeitos sistêmicos ou gerais dos alcaloides sobre inflamação, angiogênese ou remodelamento da matriz extracelular, sem desenhar modelos experimentais específicos que representem essas intercorrências cirúrgicas. Em

especial, seroma e hematoma permanecem majoritariamente associados a fatores técnicos e mecânicos do ato cirúrgico, havendo pouca exploração de abordagens farmacológicas baseadas em produtos naturais, o que representa uma lacuna relevante do conhecimento.

Também merece destaque o fato de que, para algumas complicações, como hematoma, determinados alcaloides podem apresentar efeitos antiplaquetários ou vasoativos, o que impõe cautela quanto ao uso indiscriminado desses compostos no período perioperatório. Esse aspecto reforça a necessidade de estudos mais refinados, que considerem não apenas o potencial terapêutico, mas também o perfil de segurança e o momento adequado de intervenção.

Nesse cenário, a escassez de literatura direcionada a complicações específicas da cicatrização cirúrgica revela uma oportunidade estratégica para a bioprospecção de novas plantas e alcaloides, especialmente oriundos de biomas mega diversos, como a Amazônia. A investigação sistemática de espécies tradicionalmente utilizadas para tratar feridas, inflamações cutâneas e afecções dermatológicas pode revelar alcaloides com perfis farmacológicos inéditos, capazes de atuar de forma seletiva sobre etapas críticas da cicatrização, como angiogênese disfuncional, fibrose excessiva ou inflamação persistente.

Além disso, a bioprospecção orientada por modelos experimentais que mimetizem complicações cirúrgicas reais — e não apenas feridas agudas padronizadas — pode contribuir para a geração de evidências mais translacionais, aproximando o conhecimento fitoquímico das necessidades clínicas. Dessa forma, o avanço nesse campo depende da integração entre etnofarmacologia, química de alcaloides, biologia do reparo tecidual e modelos experimentais adequados, consolidando um eixo inovador para o desenvolvimento de terapias adjuvantes mais seguras e eficazes no manejo das complicações da cicatrização cirúrgica.

3.7. Modulação das SASPs por Alcaloides

No contexto da cicatrização cirúrgica, a persistência do SASP está fortemente associada a inflamação prolongada, cicatrização tardia, bioprospecção excessiva, cicatriz hipertrófica e quelóide, bem como à perda de funcionalidade tecidual (Coppé *et al.*, 2010; Zheng *et al.*, 2025). Assim, estratégias capazes de atenuar o SASP sem eliminar completamente as células senescentes, preservando seu papel inicial benéfico no controle da proliferação celular e na sinalização reparadora — representam uma abordagem terapêutica promissora.

Nesse cenário, os alcaloides despontam como candidatos relevantes à modulação do SASP, sobretudo por sua capacidade de interferir em vias-chave da senescência celular, como NF- κ B, p38 MAPK, mTOR, TGF- β /Smad e NLRP3 inflamassoma. Estudos experimentais descreveram que alguns alcaloides podem inibir a ativação do fator de transcrição NF- κ B, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Podem também modular a sinalização p38 MAPK e mTOR, duas vias altamente relacionadas ao estabelecimento e manutenção do fenótipo secretor senescente. Outros alcaloides também atuam sobre a via TGF- β /Smad, influenciando processos de remodelamento tecidual e fibrose, bem como sobre o inflamassoma NLRP3, um importante regulador da inflamação estéril observada durante o envelhecimento. Como consequência, esses compostos podem atenuar o microambiente pró-inflamatório criado pelas células senescentes, reduzindo os efeitos deletérios do SASP sobre os tecidos adjacentes e contribuindo para a manutenção da homeostase celular (Anand *et al.*, 2024).

De fato, diversos alcaloides de diferentes classes estruturais apresentam propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antifibróticas, que convergem diretamente com os principais eixos regulatórios do SASP. Ao reduzir a ativação de NF- κ B, por exemplo, esses compostos podem diminuir a secreção de citocinas pró-inflamatórias e MMPs, mitigando o microambiente inflamatório crônico que compromete a cicatrização (BISWAS *et al.*, 2021; Anand *et al.*, 2024). Além disso, a modulação do estresse oxidativo — um dos principais gatilhos da senescência, constitui outro ponto crítico de ação dos alcaloides. Ao reduzir a carga de EROS, esses metabólitos podem retardar a entrada de células residentes da pele em estado senescente, limitando a amplificação do SASP ao longo do tempo. Esse efeito é particularmente relevante em tecidos envelhecidos ou metabolicamente comprometidos, nos quais a cicatrização cirúrgica é notoriamente deficiente. Outro aspecto de destaque é a interface entre SASP, fibrose e remodelamento da matriz extracelular. O SASP favorece a ativação persistente de fibroblastos e miofibroblastos, com deposição desorganizada de colágeno e rigidez tecidual. Alcaloides com ação antifibrótica podem atuar reduzindo a sinalização profibrótica induzida por TGF- β e pela inflamação crônica, contribuindo para uma cicatriz mais funcional e esteticamente adequada (Kim *et al.*, 2018). Evidências também sugerem que a proteína da matriz celular CCN1 é pró-senescente e pode ser considerada como um possível indutor do fenótipo secretor associado à SASP. Embora o SASP facilite a reparação de tecidos saudáveis quando as células senescentes são devidamente eliminadas, a fibrose patológica ocorre quando essa eliminação é defeituosa. No caso, a proteína CCN1 tenha funções anti-fibróticas na reparação normal dos tecidos e no fígado, também possui funções pró-fibróticas nos pulmões, rins, cardiologia, pele e cicatrizes no fígado (Leask, 2026).

3.8. Síntese do papel dos alcaloides no envelhecimento da pele e dos processos cicatriciais

As evidências analisadas nesta revisão sugerem fortemente que os alcaloides constituem uma classe promissora de compostos bioativos com potencial para atuar em múltiplos mecanismos envolvidos tanto no envelhecimento cutâneo quanto no processo de cicatrização. Nesse contexto, diversos alcaloides têm demonstrado propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e citoprotetoras capazes de modular vias moleculares relevantes para o envelhecimento e a regeneração cutânea. A regulação de mediadores como NF- κ B, p38 MAPK, mTOR, TGF- β /Smad e inflamassoma NLRP3 sugere que esses compostos podem atenuar o SASP, reduzir a inflamação persistente e favorecer um microambiente mais propício à manutenção da homeostase tecidual.

Além disso, alguns alcaloides apresentam potencial para estimular a migração e proliferação celular, promover angiogênese, modular o remodelamento da matriz extracelular e favorecer a deposição organizada de colágeno, mecanismos fundamentais para uma cicatrização eficiente. Essas propriedades são particularmente relevantes no contexto do envelhecimento, em que a reparação tecidual frequentemente ocorre de forma mais lenta e resulta em tecido cicatricial de menor qualidade e resistência.

Apesar dos resultados promissores observados em estudos experimentais e pré-clínicos, ainda existem lacunas importantes relacionadas à biodisponibilidade, segurança, padronização de doses e eficácia clínica dos diferentes alcaloides. Portanto, estudos translacionais e ensaios clínicos controlados são necessários para validar seu potencial terapêutico no tratamento do envelhecimento cutâneo e na promoção da cicatrização em populações envelhecidas.

4. CONCLUSÃO

Apesar desse forte racional biológico, a literatura ainda é incipiente no que se refere à avaliação direta da modulação do SASP por alcaloides em modelos de cicatrização cutânea, especialmente em contextos de eventos adversos cirúrgicos. A maioria dos estudos aborda a senescência em modelos oncológicos, metabólicos ou neurodegenerativos, abrindo uma lacuna significativa para investigação translacional na área de reparo tecidual.

Dessa forma, a bioprospecção de alcaloides, particularmente aqueles oriundos de plantas medicinais amazônicas tradicionalmente utilizadas no tratamento de feridas e inflamações cutâneas, representa uma oportunidade estratégica para identificar novos moduladores do SASP. A integração entre etnofarmacologia, biologia da senescência e modelos experimentais de cicatrização complexa pode revelar compostos capazes de reprogramar o microambiente senescente da ferida, promovendo uma transição mais eficiente da inflamação para a proliferação e o remodelamento, com impacto direto na prevenção de complicações cirúrgicas.

Agradecimentos: Os autores agradecem as bolsas e auxílios financeiros subsidiados ou apoiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq), Grupo Multilaser e Superintendência da Zona Franca de Manaus (SUFRAMA).

Conflito de Interesses: Os autores declaram que não possuem conflitos de interesse financeiros, pessoais, acadêmicos ou institucionais que possam ter influenciado a elaboração, a análise ou a publicação deste trabalho.

Declaração sobre o uso de Inteligência Artificial: Os autores declaram que ferramentas de inteligência artificial foram utilizadas exclusivamente como suporte para a revisão linguística do texto, aprimoramento da redação científica e organização de tabelas e informações apresentadas no manuscrito. Todas as interpretações, análises, conclusões e decisões científicas foram realizadas integralmente pelos autores, que revisaram criticamente e validaram todo o conteúdo final.

Declaração Ética: Este estudo segue as diretrizes éticas e de integridade acadêmica.

5. REFERÊNCIAS

AFONSO BONOTTO, Nathália Cardoso de *et al.* Skin Aging and Mitochondrial Dysfunction: Structural Changes, Mechanistic Insights, and Therapeutic Perspectives. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2026, n. 1, p. 5140711, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1155/omcl/5140711>.

AKHTER, Md Habban *et al.* Enhanced drug delivery and wound healing potential of berberine-loaded chitosan-alginate nanocomposite gel: characterization and in vivo assessment. **Frontiers in public health**, v. 11, p. 1238961, 2023. DOI: [10.3389/fpubh.2023.1238961](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1238961).

ALI, Masood *et al.* Skin biomechanics: Breaking the dermal barriers with microneedles. **Nano TransMed**, v. 1, n. 1, e9130002, 2022. ISSN 2790-6760. DOI: <https://doi.org/10.26599/NTM.2022.9130002>.

BRITO, Sofia; BAEK, Moonki; BIN, Bum-Ho. Skin Structure, Physiology, and Pathology in Topical and Transdermal Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 11, p. 1403, 2024. DOI: [10.3390/pharmaceutics16111403](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111403).

- COMMANDER, Sarah Jane *et al.* Update on Postsurgical Scar Management. **Seminars in plastic surgery**, v. 30, n. 3, p. 122–128, 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1584824.
- COPPÉ, Jean-Philippe *et al.* The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. **Annual review of pathology**, v. 5, p. 99–118, 2010. DOI: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144.
- DABROWSKA, A K *et al.* The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. **Skin research and technology**, v. 24, n. 2, p. 165–174, 2018. DOI: 10.1111/srt.12424.
- ESAD, Merlin *et al.* Molecular Mechanisms of Wound Healing: The Role of Medicinal Plants. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 15, n. 11, p. 1748, 2025. DOI: 10.3390/life15111748.
- FAYNE, Rachel A *et al.* The Potential Impact of Social Genomics on Wound Healing. **Advances in wound care**, v. 9, n. 6, p. 325–331, 2020. DOI: 10.1089/wound.2019.1095.
- FRANCO, Ana Catarina; AVELEIRA, Célia; CAVADAS, Cláudia. Skin senescence: mechanisms and impact on whole-body aging. **Trends in molecular medicine**, v. 28, n. 2, p. 97–109, 2022. DOI: 10.1016/j.molmed.2021.12.003.
- GRADY, John P. *et al.* Accurate Measurement of Mitochondrial DNA Deletion Level and Copy Number Differences in Human Skeletal Muscle. **PLOS ONE**, Public Library of Science, v. 9, n. 12, p. 1–15, dez. 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0114462.
- GUTOWSKI, Kristof S. *et al.* Practice Profile of Practicing Plastic Surgeons: A 20-year Review of Plastic Surgery Statistics. **Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open**, v. 11, n. 12, e5486, 2023. DOI: 10.1097/GOX.0000000000005486.
- HUNT, Matthew *et al.* Multifaceted roles of mitochondria in wound healing and chronic wound pathogenesis. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, Volume 11 - 2023, 2023. ISSN 2296-634X. DOI: 10.3389/fcell.2023.1252318.
- LEASK, Andrew. CCN1: a SASPy protein that plays multifaceted roles in fibrogenesis. **Matrix Biology**, v. 143, p. 14–17, 2026. ISSN 0945-053X. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2025.11.007>.
- LI, Runhan *et al.* Skin aging: mechanisms, evaluation, and rejuvenation. **The EMBO Journal**, v. 45, n. 14, p. 4792–4819, 2026. DOI: 10.1038/s44318-026-00810-3.
- LIAO, Ting *et al.* Targeting Melasma: Innovations in Pigment Deposition and Photoaging in Cosmetic Dermatology. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 25, n. 1, e70665, 2026. DOI: 10.1111/jocd.70665.
- LUO, Yujiang *et al.* Cellular Senescence in Keloid Pathology: Mechanisms, Biomarkers, and Potential Therapeutic Targets. **Biomedicines**, v. 14, n. 4, 2026. ISSN 2227-9059. DOI: 10.3390/biomedicines14040912.
- MONY, Manjula P *et al.* An Updated Review of Hypertrophic Scarring. **Cells**, v. 12, n. 5, p. 678, 2023. DOI: 10.3390/cells12050678.
- NICOLETTI, Giuseppe Rosario Pietro *et al.* From Elixirs to Geroscience: A Historical and Molecular Perspective on Anti-Aging Medicine. **Molecules**, v. 30, n. 24, 2025. ISSN 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules30244728.
- O'REILLY, Steven; MARKIEWICZ, Ewa; IDOWU, Olusola C. Aging, senescence, and cutaneous wound healing—a complex relationship. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 2024. ISSN 1664-3224. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1429716.
- OGAWA, Rei. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 149, n. 1, 79e–94e, 2022. DOI: 10.1097/PRS.0000000000008667.
- PAJAK, Justyna; NOWICKA, Danuta; SZEPIETOWSKI, Jacek C. Inflammaging and Immunosenescence as Part of Skin Aging-A Narrative Review. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 9, p. 7784, 2023. DOI: 10.3390/ijms24097784.
- PAPACCIO, Federica *et al.* Focus on the Contribution of Oxidative Stress in Skin Aging. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 6, p. 1121, 2022. DOI: 10.3390/antiox11061121.

- PEÑA, Oscar A.; MARTIN, Paul. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 8, p. 599–616, 2024. DOI: 10.1038/s41580-024-00715-1.
- PILKINGTON, Suzanne M *et al.* Inflammaging and the Skin. **The Journal of investigative dermatology**, v. 141, 4S, p. 1087–1095, 2021. DOI: 10.1016/j.jid.2020.11.006.
- PRABHAKARAN, Harshini Sheeja *et al.* Mitochondrial dysfunction and mitophagy: crucial players in burn trauma and wound healing. **Burns & trauma**, v. 11, tkad029, 2023. DOI: 10.1093/burnst/tkad029.
- QUAN, TaiHao *et al.* Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin. **The Journal of investigative dermatology**, v. 130, n. 2, p. 415–424, 2010. DOI: 10.1038/jid.2009.224.
- RHINN, Muriel; RITSCHKA, Birgit; KEYES, William M. Cellular senescence in development, regeneration and disease. **Development**, v. 146, n. 20, dev151837, 2019. DOI: 10.1242/dev.151837.
- ROH, Danny S *et al.* Implications of Aging in Plastic Surgery. **Plastic and reconstructive surgery. Global open**, v. 7, n. 1, e2085, 2019. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002085.
- SEN, Chandan K. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. **Advances in wound care**, v. 10, n. 5, p. 281–292, 2021. DOI: 10.1089/wound.2021.0026.
- TERTIPI, Niki *et al.* Natural Extracts in Skin Repair and Wound Healing: Phytochemical Mechanisms and Dermopharmaceutical Perspectives. **Molecules**, v. 31, n. 6, 2026. ISSN 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules31060967.
- TRIANA, Lina *et al.* Trends in Surgical and Nonsurgical Aesthetic Procedures: A 14-Year Analysis of the International Society of Aesthetic Plastic Surgery-ISAPS. **Aesthetic plastic surgery**, v. 48, n. 20, p. 4217–4227, 2024. DOI: 10.1007/s00266-024-04260-2.
- WLASCHEK, Meinhard *et al.* Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. **The Journal of investigative dermatology**, v. 141, 4S, p. 985–992, 2021. DOI: 10.1016/j.jid.2020.11.010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Report on Ageing and Health**. [S. l.: s. n.], 2015.
- WU, Xiao-Ling *et al.* Effect of Oxymatrine on the TGFbeta-Smad signaling pathway in rats with CCl4-induced hepatic fibrosis. **World journal of gastroenterology**, v. 14, n. 13, p. 2100–2105, 2008. DOI: 10.3748/wjg.14.2100.
- WYLES, Saranya P *et al.* Cellular Senescence in Human Skin Aging: Leveraging Senotherapeutics. **Gerontology**, v. 70, n. 1, p. 7–14, 2024. DOI: 10.1159/000534756.
- YANG, Huiqing; ZHANG, Xin; XUE, Bo. New insights into the role of cellular senescence and chronic wounds. **Frontiers in Endocrinology**, Volume 15 - 2024, 2024. ISSN 1664-2392. DOI: 10.3389/fendo.2024.1400462.
- YIN, Jie *et al.* Berberine-based strategies: novel delivery systems bring out new potential for wound healing. **Chinese Medicine**, v. 20, n. 1, p. 150, 2025. ISSN 1749-8546. DOI: 10.1186/s13020-025-01192-0.
- ZHANG, Xinyue *et al.* Exosome-mimetic vesicles derived from fibroblasts carrying matrine for wound healing. **Burns & trauma**, v. 12, tkae015, 2024. DOI: 10.1093/burnst/tkae015.
- ZHENG, Yujie *et al.* Regulatory mechanisms of transforming growth factor- β in senescence of fibroblast associated with refractory skin diseases. **Experimental gerontology**, v. 211, p. 112900, 2025. DOI: 10.1016/j.exger.2025.112900.
- ZHOU, Lanyu *et al.* Recent advances in decoding biosynthetic pathways and synthetic biology approaches for plant alkaloids. **Natural Product Reports**, maio 2026. ISSN 0265-0568. DOI: 10.1039/d5np00089k.
- ZUNWEN, Lin *et al.* Effect of tetrandrine on the TGF- β -induced smad signal transduction pathway in human hypertrophic scar fibroblasts in vitro. **Burns**, v. 38, n. 3, p. 404–413, 2012. DOI: 10.1016/j.burns.2011.08.013.