e-Acadêmica, v. 7, n. 1, e0671685, 2025
(CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v7i1.685

Ação do NAD+ na regeneração tecidual e sua aplicação na harmonização orofacial

The role of NAD+ in tissue regeneration and its application in orofacial harmonization

Recebido: 01/04/2026 | Aceito: 13/04/2026 | Publicado: 14/04/2026

Maiana Werneck Guiotti Galvão
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-9668-5768
Instituto Diogo Lustosa – FAIPE, Brasil
E-mail: wmaiana90@gmail.com
Pierangelo Angeletti
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9904-0218
Instituto Diogo Lustosa – FAIPE, Brasil
E-mail: ethikaforense@gmail.com
Diogo Belas Lustosa
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-9762-411X
Instituto Diogo Lustosa – FAIPE, Brasil
E-mail: drdiogolustosa@gmail.com

Resumo
O envelhecimento cutâneo representa um desafio significativo na dermatologia, com a diminuição dos níveis de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD+) emergindo como fator chave. O presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos do NAD+ na regeneração dos tecidos faciais e sua aplicabilidade na harmonização orofacial. Foram analisados 58 artigos publicados entre 2015-2024, selecionados das bases *PubMed, Google Scholar e Scopus*. Os critérios de inclusão abrangeram estudos experimentais e clínicos em língua inglesa que abordavam: (1) mecanismos moleculares do NAD+ no envelhecimento cutâneo, (2) estratégias terapêuticas baseadas em NAD+, e (3) aplicações em harmonização orofacial. Os resultados demonstraram que o declínio de NAD+ está diretamente correlacionado com disfunção mitocondrial e redução da atividade das sirtuínas (SIRT1 e SIRT3), fatores-chave no processo de envelhecimento cutâneo. A suplementação com nicotinamida mononucleotídeo (NMN) e nicotinamida ribosídeo (NR) mostrou eficácia significativa na melhora da elasticidade cutânea, redução de rugas e aumento da síntese de colágeno, comprovando seu potencial regenerativo. No entanto, foram identificadas limitações como baixa biodisponibilidade e falta de padronização de protocolos, que impactam a eficácia terapêutica. Na aplicação prática para harmonização orofacial, os resultados foram encorajadores, com melhora significativa na textura da pele e volumização facial, indicando que o NAD+ pode se tornar um pilar importante nos protocolos de rejuvenescimento facial. Contudo, a revisão revelou a necessidade de estudos longitudinais para estabelecer protocolos otimizados e a segurança destas intervenções, especialmente as interações metabólicas do NAD+ no organismo. Os achados consolidam o NAD+ como alvo terapêutico de grande potencial na dermatologia estética.
Palavras-chave: Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo; Regeneração de tecido; Medicina regenerativa.

Abstract
Skin aging represents a significant challenge in dermatology, with decreased levels of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) emerging as a key factor. This study aims to investigate the effects of NAD+ on facial tissue regeneration and its applicability in orofacial harmonization. Fifty-eight articles published between 2015 and 2024, selected from PubMed, Google Scholar, and Scopus databases, were analyzed. Inclusion criteria encompassed experimental and clinical studies in English that addressed: (1) molecular mechanisms of NAD+ in skin aging, (2) NAD+-based therapeutic strategies, and (3) applications in orofacial harmonization. The results demonstrated that the decline in NAD+ is directly correlated with mitochondrial dysfunction and reduced activity of sirtuins (SIRT1 and SIRT3), key factors in the skin aging process. Supplementation with nicotinamide mononucleotide (NMN) and nicotinamide riboside (NR) has shown significant efficacy in improving skin elasticity, reducing wrinkles, and increasing collagen synthesis, demonstrating its regenerative potential. However, limitations such as low bioavailability and lack of standardized protocols were identified, impacting therapeutic efficacy. In practical application for orofacial harmonization, the results were encouraging, with significant improvement in skin texture and facial volumization, indicating that NAD+ can become an important pillar in facial rejuvenation protocols. However, the review revealed the need for longitudinal studies to establish optimized protocols and the safety of these interventions, especially the metabolic interactions of NAD+ in the body. The findings consolidate NAD+ as a therapeutic target with great potential in aesthetic dermatology.
Keywords: Nicotinamide Adenine Dinucleotide; Tissue Regeneration; Regenerative Medicine.

(CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v7i1.685

1. Introdução

A busca por técnicas inovadoras para o rejuvenescimento e regeneração tecidual tem impulsionado pesquisas no campo da estética regenerativa, especialmente diante do aumento da expectativa de vida e da demanda por tratamentos que promovam não apenas a beleza, mas também a saúde da pele. Entre os compostos de interesse, o dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NAD+) tem se destacado como um cofator essencial para reações bioquímicas relacionadas ao metabolismo celular, reparação do DNA e longevidade celular. Sua ação no processo de regeneração tecidual abre novas possibilidades terapêuticas para a harmonização orofacial, sendo investigado como um potencial bioestimulador para melhora da qualidade da pele, aumento da firmeza e redução dos sinais do envelhecimento[1,2].

O envelhecimento cutâneo é um processo multifatorial influenciado por fatores genéticos, ambientais e metabólicos. Com o passar dos anos, ocorre uma redução na capacidade celular de reparação e regeneração, levando à perda da elasticidade da pele, formação de rugas e aparecimento de manchas. O estresse oxidativo desempenha um papel central nesse processo, promovendo danos ao DNA, proteínas e lipídios celulares. O NAD+ tem sido amplamente estudado devido ao seu envolvimento na regulação do metabolismo energético e na ativação das sirtuínas, proteínas que desempenham funções cruciais na reparação celular, controle da inflamação e prolongamento da longevidade celular[3,4].

A harmonização orofacial tem sido cada vez mais procurada como alternativa não cirúrgica para aprimoramento da estética facial. Nesse contexto, o NAD+ emerge como um potencial agente terapêutico devido à sua capacidade de estimular a renovação celular, fortalecer a matriz extracelular e minimizar os danos causados pelo estresse oxidativo. Estudos indicam que a suplementação exógena de NAD+, seja por via oral, injetável ou tópica, pode melhorar a função mitocondrial das células dérmicas, promover maior produção de colágeno e elastina e aumentar a resistência da pele às agressões externas[5,6].

Além dos benefícios já mencionados, o NAD+ também tem sido associado à melhora da função mitocondrial, um aspecto crucial para a regeneração celular. As mitocôndrias, conhecidas como as "usinas de energia" das células, são responsáveis pela produção de ATP (adenosina trifosfato), molécula essencial para diversos processos celulares. Com o envelhecimento, a função mitocondrial diminui, levando à redução da produção de energia e ao acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), que causam danos celulares. Estudos recentes demonstram que a suplementação com NAD+ pode restaurar a função mitocondrial, aumentando a produção de ATP e reduzindo o estresse oxidativo[5,7].

Outro aspecto relevante é a ativação das sirtuínas, uma família de proteínas dependentes de NAD+ que desempenham papéis fundamentais na regulação do metabolismo celular e na resposta ao estresse. As sirtuínas estão envolvidas na reparação do DNA, na regulação da inflamação e no controle da apoptose (morte celular programada). A ativação dessas proteínas pelo NAD+ pode promover a longevidade celular e retardar os efeitos do envelhecimento cutâneo[1,3].

Além disso, a aplicação tópica de NAD+ tem sido investigada como uma forma de direcionar seus benefícios diretamente para a pele. Estudos preliminares sugerem que a penetração transdérmica de NAD+ pode ser melhorada por meio de técnicas como microagulhamento ou uso de veículos nanotecnológicos, como lipossomos e exossomos. Essas abordagens podem potencializar os efeitos do NAD+ na regeneração da pele, promovendo uma melhora significativa na textura, elasticidade e hidratação cutânea[6,8].

Por fim, é importante destacar que a combinação do NAD+ com outras terapias regenerativas, como o uso de peptídeos bioativos e fatores de crescimento, pode ampliar seus benefícios. Peptídeos como o palmitoil pentapeptídeo-4 (Pal-KTTKS) têm demonstrado capacidade de estimular a síntese de colágeno e melhorar a aparência das rugas. A sinergia entre essas moléculas pode resultar em tratamentos mais eficazes e duradouros, oferecendo uma abordagem integrativa para a harmonização orofacial[9,7].

A relevância do tema justifica-se pela crescente demanda por tratamentos estéticos menos invasivos e mais eficazes. A abordagem regenerativa na harmonização orofacial pode não apenas melhorar a estética, mas também contribuir para a saúde da pele a longo prazo. No entanto, apesar do potencial promissor do NAD+, ainda são necessários estudos clínicos aprofundados para avaliar sua segurança, eficácia e melhor forma de aplicação. A compreensão dos mecanismos pelos quais o NAD+ influencia a regeneração tecidual permitirá o desenvolvimento de protocolos clínicos mais precisos e personalizados, ampliando as possibilidades terapêuticas dentro da estética regenerativa[9,7].

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos do NAD+ na regeneração dos tecidos faciais e sua aplicabilidade na harmonização orofacial. Especificamente, pretende-se analisar os mecanismos bioquímicos pelos quais o NAD+ atua na pele, avaliar sua influência na produção de colágeno e na reparação celular, e discutir sua viabilidade como um tratamento estético regenerativo. A hipótese central desta pesquisa é que o NAD+ desempenha um papel significativo na revitalização da pele, atuando como um bioestimulador eficiente para procedimentos de harmonização orofacial e promovendo benefícios estéticos e funcionais de longo prazo.

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica[59] de natureza qualitativa, exploratória[60,61] e narrativa[62], focada na análise dos mecanismos de ação do NAD+ na regeneração tecidual e sua aplicação na harmonização orofacial.

A busca por evidências científicas foi realizada de forma sistematizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed; Google Scholar; Scopus com uso das palavras de busca: Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo; Regeneração de tecido; Medicina regenerativa.

Para garantir a atualidade das informações e refletir os avanços mais recentes na área da estética regenerativa, foram selecionados artigos científicos publicados no período entre 2015 e 2024.

A seleção da amostra seguiu critérios rigorosos, totalizando a análise de 58 artigos científicos. Os critérios de inclusão abrangeram: Estudos experimentais e clínicos redigidos em língua inglesa; Trabalhos que abordavam especificamente os mecanismos moleculares do NAD+ no processo de envelhecimento cutâneo; Pesquisas sobre estratégias terapêuticas fundamentadas no uso de NAD+ e seus precursores; Estudos focados em aplicações práticas para a harmonização orofacial.

Os artigos foram analisados quanto aos seus objetivos, metodologia e principais resultados, com especial atenção aos efeitos da suplementação de precursores como o mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) e o ribosídeo de nicotinamida (NR). A análise focou na correlação entre o declínio de NAD+, a disfunção mitocondrial e a atividade das sirtuínas (SIRT1, SIRT3 e SIRT6), bem como no impacto dessas vias na síntese de colágeno, elastina e ácido hialurônico. Além disso, foram discutidas as limitações atuais, como a biodisponibilidade e a necessidade de padronização de protocolos clínicos.

Por se tratar de um estudo de revisão, não foi necessário passar por registro e aprovação em Comitê de Ética

3. Revisão de Literatura

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo e multifatorial, influenciado por fatores intrínsecos (genéticos e metabólicos) e extrínsecos (ambientais e comportamentais). Com o avanço da idade, ocorre uma diminuição progressiva na capacidade de regeneração celular, resultando em alterações visíveis na pele, como perda de elasticidade, formação de rugas, ressecamento e aparecimento de manchas[4]. Além disso, o estresse oxidativo, causado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs), desempenha um papel central no dano celular, contribuindo para o envelhecimento precoce e a disfunção tecidual[5].

(CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v7i1.685

O NAD+ é uma molécula essencial para a vida, atuando como cofator em reações bioquímicas críticas, como a produção de energia (ATP) nas mitocôndrias e a regulação de processos celulares, incluindo a reparação do DNA e a resposta ao estresse oxidativo[1]. Com o envelhecimento, os níveis de NAD+ diminuem significativamente, levando à disfunção mitocondrial, acúmulo de danos celulares e redução da capacidade regenerativa dos tecidos[2,6].

Estudos demonstraram que a suplementação com precursores de NAD+, como a nicotinamida mononucleotídeo (NMN) e a nicotinamida ribosídeo (NR), pode restaurar os níveis dessa molécula, melhorando a função celular e promovendo a regeneração tecidual. Além disso, o NAD+ ativa enzimas chamadas sirtuínas, que desempenham papéis cruciais na regulação da longevidade celular, na redução da inflamação e na proteção contra danos oxidativos[3]. Esses mecanismos fazem do NAD+ uma molécula-chave para o desenvolvimento de terapias regenerativas, tanto na medicina quanto na estética[7].

3.1 Definição e estrutura do NAD+

Esta molécula é um cofator essencial para reações de oxirredução, atuando como a principal molécula transportadora de elétrons na respiração celular. Durante o metabolismo energético, o NAD+ aceita elétrons de substratos metabólicos, convertendo-se em NADH. Esse processo ocorre nas vias glicolítica, no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e na cadeia transportadora de elétrons. A regeneração do NAD+ na mitocôndria é crucial para a manutenção da produção de ATP e da função celular. [8]

Além de sua função redox, o NAD+ atua como substrato para diversas enzimas reguladoras, como as sirtuínas e as poli (ADP-ribose) polimerases (PARPs). As sirtuínas são uma classe de deacetilases dependentes de NAD+ envolvidas na regulação da longevidade celular, na resposta ao estresse e na modulação epigenética[9]. Já as PARPs desempenham papel fundamental na reparação do DNA e na resposta ao estresse genotóxico, utilizando NAD+ para a adição de cadeias de ADP-ribose a proteínas-alvo, facilitando a restauração da integridade do genoma[10].

A função mitocondrial é altamente dependente da disponibilidade de NAD+, uma vez que a NADH fornece elétrons para a cadeia transportadora de elétrons, impulsionando a fosforilação oxidativa e a síntese de ATP[3]. A redução nos níveis de NAD+ ao longo do envelhecimento compromete a eficiência da produção de energia celular, levando a disfunções mitocondriais e aumento do estresse oxidativo. Estudos demonstram que a reposição de NAD+ pode restaurar a função mitocondrial, melhorar a homeostase celular e retardar o processo de envelhecimento celular[2].

O NAD+ é um dos principais reguladores da bioenergética celular, desempenhando um papel central na produção de ATP e na manutenção da função mitocondrial. A redução dos níveis de NAD+ ao longo do envelhecimento ou em condições patológicas compromete essa produção energética, resultando em disfunção mitocondrial e aumento do estresse oxidativo[3,8].

A limitação de NAD+ reduz a capacidade de oxidação de NADH, prejudicando o funcionamento da cadeia respiratória. Isso leva ao acúmulo de NADH e à inibição do ciclo do TCA, comprometendo a geração de energia celular e favorecendo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que pode levar a danos oxidativos em macromoléculas celulares[10,11].

Com o envelhecimento, há uma diminuição progressiva dos níveis celulares de NAD+, o que leva a uma redução na atividade das sirtuínas e na eficiência da cadeia transportadora de elétrons. Esse declínio contribui para o comprometimento da função mitocondrial, aumentando o risco de doenças metabólicas, neurodegenerativas e cardiovasculares[3,12].

Estudos demonstram que a suplementação de precursores de NAD+, como nicotinamida mononucleotídeo (NMN) e ribosídeo de nicotinamida (NR), pode restaurar os níveis de NAD+ e reverter déficits mitocondriais associados ao envelhecimento. Esses precursores promovem um aumento na atividade das sirtuínas, melhoram a produção de ATP e reduzem o estresse oxidativo, resultando em um impacto positivo na longevidade e na saúde metabólica[5].

(CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v7i1.685

Dado seu papel crítico na produção de energia e na manutenção da homeostase celular, a modulação dos níveis de NAD+ tem sido explorada como uma estratégia terapêutica para diversas condições associadas à disfunção mitocondrial[14]. Estudos indicam que a restauração do NAD+ pode ser benéfica para doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, além de patologias metabólicas, como resistência à insulina e obesidade[12,13].

3.2 NAD+ e envelhecimento celular

A queda nos níveis de NAD+ pode ser atribuída a diferentes fatores, incluindo o aumento da atividade da CD38 e CD157, ectoenzimas que consomem NAD+ na superfície celular e aumentam sua degradação durante o envelhecimento, reduzindo sua disponibilidade intracelular[15]. Outro fator importante é o declínio na síntese de NAD+, onde a via da biossíntese de NAD+ a partir de seus precursores, como nicotinamida mononucleotídeo (NMN) e ribosídeo de nicotinamida (NR), se torna menos eficiente com a idade[5]. Além disso, ocorre maior demanda por reparação de DNA, já que o envelhecimento leva a um aumento do estresse genotóxico, ativando as PARPs, que consomem NAD+ para reparar danos no DNA, reduzindo sua disponibilidade para outras funções celulares[14].

Esse declínio impacta negativamente a função celular e metabólica, aumentando o risco de doenças associadas à idade, como neurodegeneração, doenças cardiovasculares e disfunções metabólicas[16]. A mitocôndria é a principal organela responsável pela produção de ATP e pela regulação do metabolismo energético. A redução dos níveis de NAD+ prejudica a eficiência da cadeia transportadora de elétrons, resultando em acúmulo de NADH e redução da capacidade oxidativa. A conversão de NADH em NAD+ é essencial para manter a continuidade da respiração celular, e o declínio de NAD+ leva à disfunção da cadeia transportadora de elétrons, comprometendo a síntese de ATP e favorecendo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS)[3]. O excesso de ROS pode danificar proteínas, lipídios e DNA, exacerbando o envelhecimento celular e promovendo inflamação crônica[5].

Estudos demonstram que a ativação das sirtuínas por meio da reposição de NAD+ pode aumentar a expectativa de vida em modelos experimentais, reforçando seu papel na longevidade celular e na promoção da saúde metabólica[16].

3.3 Mecanismos de ação do NAD+ na regeneração tecidual

O NAD+ desempenha um papel essencial na ativação das sirtuínas, um grupo de proteínas reguladoras envolvidas na longevidade celular e na resposta ao estresse. As sirtuínas, particularmente SIRT1 e SIRT6, são fundamentais para a reparação do DNA, pois modulam a atividade de proteínas envolvidas na manutenção da estabilidade genômica e na resposta a danos oxidativos[17]. Durante o envelhecimento, a diminuição dos níveis de NAD+ compromete essa função, resultando no acúmulo de mutações e na disfunção celular. A ativação das sirtuínas por meio da restauração dos níveis de NAD+ tem sido associada a uma maior eficiência na reparação do DNA e à redução dos danos associados ao envelhecimento e a doenças degenerativas[1].

Além da reparação do DNA, a manutenção dos níveis de NAD+ está diretamente relacionada à redução do estresse oxidativo e da inflamação. O envelhecimento e condições metabólicas desreguladas contribuem para um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que podem causar danos celulares irreversíveis. As sirtuínas dependentes de NAD+ atuam regulando vias antioxidantes, promovendo a expressão de enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase, que neutralizam os radicais livres[18]. Paralelamente, SIRT1 inibe vias inflamatórias mediadas pelo fator de transcrição NF-κB, reduzindo a inflamação sistêmica associada ao envelhecimento. Dessa forma, a restauração dos níveis de NAD+ contribui para um ambiente celular mais equilibrado e resiliente ao estresse oxidativo.[19]

Por fim, o NAD+ também desempenha um papel importante na síntese de colágeno e elastina, proteínas fundamentais para a estrutura e a elasticidade da pele, cartilagens e tecidos conjuntivos. O envelhecimento está associado a uma diminuição

na produção dessas proteínas, resultando em rugas, perda de firmeza da pele e fragilidade óssea. O NAD+ participa da regulação das enzimas envolvidas na síntese do colágeno, como a prolil-hidroxilase, e na modulação da atividade das sirtuínas, que reduzem a degradação do colágeno ao atenuar processos inflamatórios e o estresse oxidativo. Dessa forma, a manutenção dos níveis de NAD+ contribui para a integridade estrutural dos tecidos e para a promoção da saúde da pele e do sistema musculoesquelético ao longo do envelhecimento.[21]

3.4 NAD+ e regeneração cutânea

O NAD+ exerce um papel fundamental na regulação da função dos fibroblastos e queratinócitos, células essenciais para a manutenção da integridade e regeneração da pele. Os fibroblastos são responsáveis pela síntese de componentes da matriz extracelular, como colágeno, elastina e ácido hialurônico, enquanto os queratinócitos formam a epiderme, fornecendo proteção e contribuindo para a renovação celular. Com o envelhecimento, há uma redução progressiva nos níveis de NAD+, o que compromete a atividade dessas células e leva ao enfraquecimento estrutural da pele[3].

A manutenção dos níveis de NAD+ é essencial para estimular a produção de matriz extracelular, pois influencia diretamente a expressão de genes envolvidos na síntese de colágeno e elastina. Estudos mostram que o NAD+ ativa as sirtuínas, especialmente SIRT1, que desempenha um papel central na regulação da biossíntese de colágeno e na inibição de enzimas degradativas, como as metaloproteinases de matriz (MMPs)[22]. Além disso, a ativação de SIRT1 reduz o estresse oxidativo nas células dérmicas, protegendo as fibras colagênicas da degradação e promovendo a integridade da matriz extracelular[23].

O ácido hialurônico, um dos principais componentes da matriz extracelular, também se beneficia da presença adequada de NAD+. Ele é responsável por reter água na pele, proporcionando hidratação e melhorando sua elasticidade. A redução dos níveis de NAD+ com o envelhecimento afeta a capacidade dos fibroblastos de sintetizar ácido hialurônico, levando ao ressecamento cutâneo e ao aumento da susceptibilidade a rugas e perda de firmeza[24]. A restauração dos níveis de NAD+ por meio de precursores como a nicotinamida ribosídeo (NR) e o mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) tem demonstrado aumentar a expressão de genes relacionados à produção de ácido hialurônico e colágeno, promovendo a hidratação e firmeza da pele[25].

Os efeitos do NAD+ na pele não se limitam à sua estrutura, mas também influenciam processos de reparação e regeneração. A ativação das sirtuínas nos queratinócitos melhora a resistência ao estresse ambiental e acelera a renovação celular, contribuindo para uma barreira cutânea mais eficiente e para a manutenção da homeostase epidérmica[26]. Além disso, o aumento dos níveis de NAD+ reduz a inflamação crônica da pele, um dos fatores responsáveis pelo envelhecimento cutâneo precoce, e protege contra danos causados por radiação UV e poluentes ambientais[17].

A redução das rugas, melhora da elasticidade e hidratação da pele são alguns dos benefícios mais evidentes da manutenção dos níveis de NAD+. Esses efeitos estão diretamente relacionados à capacidade do NAD+ de ativar vias metabólicas que promovem a integridade da matriz extracelular, reduzir o estresse oxidativo e melhorar a resposta regenerativa da pele. A suplementação com precursores de NAD+ tem sido investigada como uma estratégia potencial para retardar o envelhecimento cutâneo e promover uma pele mais saudável e resiliente ao longo do tempo[18].

O NAD+ desempenha um papel fundamental na manutenção da saúde e aparência da pele, influenciando diretamente a função de fibroblastos e queratinócitos[25,27]. Com o envelhecimento, os níveis desse cofator diminuem, afetando a capacidade das células de sintetizar componentes essenciais da matriz extracelular, como colágeno, elastina e ácido hialurônico. Essa redução leva a um afinamento da pele, perda de firmeza, desidratação e formação de rugas[14,3].

Outro aspecto crucial é a hidratação da pele. O ácido hialurônico, cuja síntese depende da atividade dos fibroblastos, é um dos principais responsáveis pela retenção de água na derme, garantindo volume e viço à pele. Com o declínio do NAD+, essa produção diminui, levando à perda de hidratação e ao surgimento de uma textura áspera e opaca. A suplementação ou reposição de NAD+ pode reverter esse processo, estimulando a produção de ácido hialurônico e reforçando a barreira cutânea, resultando em uma pele mais hidratada e resistente à perda de umidade[27].

Além de melhorar a estrutura e hidratação da pele, o NAD+ também exerce um papel na renovação celular e na uniformidade do tom cutâneo. Através do estímulo à biogênese mitocondrial e à produção de ATP, ele promove uma renovação mais eficiente dos queratinócitos, acelerando a regeneração da epiderme. Esse efeito contribui para uma pele mais radiante e homogênea, minimizando manchas e irregularidades[18].

3.5 Aplicação do NAD+ na harmonização orofacial

O NAD+ pode ser administrado de diferentes formas, dependendo do objetivo terapêutico e da área de aplicação. A suplementação oral de precursores de NAD+, como a nicotinamida mononucleotídeo (NMN) e a nicotinamida ribosídeo (NR), tem sido amplamente estudada por sua praticidade e eficácia em aumentar os níveis sistêmicos de NAD+[2].

Estudos demonstram que a suplementação oral de NMN e NR é bem tolerada e capaz de elevar os níveis de NAD+ em tecidos periféricos[5], incluindo a pele[7]. Um estudo clínico randomizado e controlado por placebo mostrou que a suplementação oral de NMN em adultos saudáveis aumentou significativamente os níveis de NAD+ e melhorou marcadores de saúde metabólica[28].

A administração injetável de NAD+ é utilizada para atingir concentrações mais altas e rápidas da molécula no organismo. Essa via é comumente empregada em clínicas de estética e medicina regenerativa. A aplicação intradérmica ou intravenosa de NAD+ tem sido associada à melhora da função mitocondrial, redução do estresse oxidativo e estímulo à regeneração celular[28].

Os protocolos de terapia intravenosa com NAD+ têm sido usados para rejuvenescimento facial, com relatos de melhora na textura da pele e redução de rugas[6]. A aplicação tópica de NAD+ em cremes, séruns ou géis permite a entrega direta da molécula à pele, onde ela pode atuar localmente na regeneração celular e na proteção contra danos oxidativos[29].

A eficácia da aplicação tópica pode ser aumentada com o uso de veículos nanotecnológicos, como lipossomos ou exossomos, que melhoram a penetração e a estabilidade do NAD+[8]. Um estudo demonstrou que a aplicação tópica de NAD+ combinada com microagulhamento resultou em melhora significativa na elasticidade e hidratação da pele[6].

O NAD+ pode ser combinado com outras terapias regenerativas para potencializar seus efeitos na harmonização orofacial. O microagulhamento cria microperfurações na pele, aumentando a permeabilidade e permitindo uma entrega mais eficaz de ativos como o NAD+[6]. A combinação de NAD+ tópico com microagulhamento tem sido associada à estimulação da síntese de colágeno e à redução de rugas[6].

O uso de preenchimentos com ácido hialurônico ou hidroxiapatita de cálcio pode ser complementado com NAD+ para melhorar a bioestimulação e a regeneração tecidual[29]. Estudos sugerem que a combinação de preenchimentos com NAD+ resulta em uma melhora mais duradoura e natural na aparência facial[6].

As técnicas como radiofrequência, ultrassom e lasers podem ser combinadas com NAD+ para potencializar a regeneração celular e a produção de colágeno. A energia térmica gerada por essas técnicas aumenta a permeabilidade da pele, facilitando a penetração do NAD+ e outros ativos[8]. Os exossomos derivados de células-tronco ou bactérias probióticas podem ser usados em conjunto com NAD+ para melhorar a regeneração tecidual e a comunicação celular. Peptídeos bioativos, como o Pal-KTTKS têm efeitos sinérgicos com o NAD+ na estimulação da síntese de colágeno e na redução de rugas[6].

(CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v7i1.685

Vários estudos clínicos têm investigado a eficácia e a segurança do NAD+ em tratamentos faciais, com resultados promissores. Um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a suplementação oral de NMN em adultos saudáveis. Os resultados mostraram aumento significativo nos níveis de NAD+ e melhora em marcadores de saúde metabólica, sem efeitos colaterais graves[28].

Um estudo piloto avaliou a terapia intravenosa com NAD+ em pacientes com sinais de envelhecimento facial. Os participantes relataram melhora na textura da pele, redução de rugas e aumento da firmeza, com boa tolerabilidade. Um estudo clínico avaliou a combinação de NAD+ tópico com microagulhamento em mulheres com envelhecimento facial. Os resultados mostraram aumento na produção de colágeno, melhora na elasticidade da pele e redução de rugas após 12 semanas de tratamento. Um estudo comparou o uso de preenchimentos com ácido hialurônico isoladamente versus a combinação com NAD+ e bioestimulação. O grupo que recebeu NAD+ apresentou resultados mais duradouros e uma aparência mais natural[30,31].

3.6 Sinergia do NAD+ com outras terapias regenerativas

Os exossomos são vesículas extracelulares nanométricas secretadas por células que desempenham um papel crucial na comunicação intercelular. Eles carregam moléculas bioativas, como proteínas, lipídios, RNA e DNA, que podem modular processos celulares, incluindo regeneração tecidual, redução da inflamação e proteção contra o estresse oxidativo[32]. No contexto da estética regenerativa, os exossomos têm sido explorados como veículos para potencializar os efeitos de moléculas como o NAD+[1,6].

A combinação de exossomos com NAD+ tem sido utilizada em protocolos de microagulhamento e aplicação tópica, resultando em melhora significativa na textura, elasticidade e hidratação da pele. Estudos preliminares sugerem que essa combinação pode acelerar a reparação tecidual e reduzir os sinais do envelhecimento cutâneo[8]. Os exossomos aumentam a estabilidade e a penetração do NAD+ na pele[32].

Eles modulam a resposta inflamatória e promovem um ambiente propício para a regeneração celular[33]. A combinação do NAD+ com peptídeos bioativos e fatores de crescimento tem se mostrado uma estratégia eficaz para maximizar os resultados em tratamentos de harmonização orofacial. Peptídeos como Pal-KTTKS, são conhecidos por estimular a síntese de colágeno e melhorar a firmeza da pele. Quando combinados com NAD+, esses peptídeos potencializam a regeneração tecidual, promovendo uma aparência mais jovem e saudável[6].

Um estudo clínico demonstrou que a aplicação tópica de Pal-KTTKS combinada com NAD+ resultou em redução significativa de rugas e aumento da elasticidade da pele após 12 semanas de tratamento[33]. Fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), atuam na proliferação e diferenciação celular. A combinação desses fatores com NAD+ pode acelerar a reparação tecidual e melhorar a qualidade da pele, especialmente em áreas com perda de volume ou danos causados pelo envelhecimento[8].

O ultrassom microfocado é utilizado para estimular a produção de colágeno e promover o *lifting* facial. A aplicação de NAD+ após o ultrassom pode melhorar a penetração da molécula e acelerar a reparação tecidual, resultando em uma pele mais firme e rejuvenescida[6]. Os lasers fracionados são amplamente utilizados para tratar rugas, manchas e cicatrizes, promovendo a renovação da pele. A combinação com NAD+ pode reduzir o tempo de recuperação e melhorar os resultados estéticos, graças à sua ação regenerativa e antioxidante[34].

As técnicas de energia térmica aumentam a permeabilidade da pele, facilitando a penetração do NAD+ e outros ativos. A combinação dessas técnicas com NAD+ resulta em uma abordagem holística para o rejuvenescimento facial, com benefícios estéticos e funcionais de longo prazo[8].

(CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v7i1.685

A combinação do NAD+ com exossomos, peptídeos bioativos, fatores de crescimento e técnicas de energia térmica representa uma abordagem inovadora e multifatorial para a harmonização orofacial[35,36]. Essa integração não apenas potencializa os efeitos regenerativos do NAD+, mas também oferece resultados mais duradouros e naturais. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para otimizar protocolos e explorar novas aplicações[37,38].

3.7 Estudos clínicos e evidências científicas

Diversos ensaios clínicos investigaram o impacto da reposição de NAD+ por meio da administração de seus precursores, como o mononucleotídeo de nicotinamida (NMN) e o ribosídeo de nicotinamida (NR), na manutenção da homeostase cutânea[18]. Essas moléculas são convertidas em NAD+ intracelularmente, promovendo a ativação de sirtuínas e estimulando processos essenciais para a renovação celular, como a biogênese mitocondrial e a síntese de colágeno e elastina[5].

Um estudo demonstrou que a suplementação diária com NR em doses de 250 mg a 500 mg por dia durante oito semanas aumentou significativamente os níveis séricos de NAD+ em participantes de meia-idade e idosos. Os indivíduos suplementados apresentaram melhorias significativas na elasticidade e hidratação da pele, com uma redução notável na profundidade de rugas, o que sugere um efeito benéfico na regeneração da matriz extracelular dérmica[25].

Outro ensaio clínico investigou o efeito do NMN em 40 adultos saudáveis de 40 a 65 anos, administrando doses de 300 mg a 900 mg diárias durante 12 semanas. Os resultados indicaram uma melhora na função mitocondrial dos fibroblastos dérmicos, levando a um aumento na produção de colágeno tipo I e elastina, essenciais para a manutenção da firmeza e elasticidade da pele. Além disso, os participantes relataram uma redução perceptível na flacidez e na hiperpigmentação da pele após três meses de suplementação[28].

Um estudo mais recente, avaliou o efeito da suplementação combinada de NR e resveratrol - um ativador de sirtuínas – na qualidade da pele de 60 voluntários idosos. Os resultados mostraram que os participantes que receberam a suplementação apresentaram aumento na espessura da epiderme, redução do estresse oxidativo e melhora na função de barreira cutânea, quando comparados ao grupo placebo[39].

Esses achados indicam que o aumento dos níveis de NAD+ não apenas auxilia na manutenção da integridade celular da pele, mas também pode reverter danos causados por fatores externos, como radiação ultravioleta (UV), poluição e inflamação crônica[3].

Embora os estudos indiquem que a suplementação de NAD+ por meio de NR e NMN seja segura e bem tolerada, algumas questões sobre dosagem ideal e efeitos de longo prazo ainda precisam ser esclarecidas.[28] Pesquisas apontam que doses diárias de até 1.000 mg de NR e 900 mg de NMN são bem toleradas e promovem aumentos sustentáveis nos níveis de NAD+ sem efeitos adversos graves.[25] No entanto, alguns estudos relataram a ocorrência de efeitos colaterais leves a moderados, incluindo: desconforto gastrointestinal leve (náuseas, inchaço abdominal); cefaleia ocasional; insônia transitória em alguns participantes sensíveis à ativação metabólica induzida pelo NAD+[40].

Outro ponto de debate é se doses mais elevadas trazem benefícios adicionais ou se existe um limite de saturação na biossíntese de NAD+, além do qual não há aumento significativo na ativação de sirtuínas e melhora celular. Alguns estudos indicam que doses mais baixas (250-500 mg/dia) já são suficientes para aumentar os níveis de NAD+ e estimular processos de reparação cutânea[14].

Além disso, é necessário considerar os possíveis efeitos a longo prazo da suplementação contínua de NAD+. Como o NAD+ participa de múltiplos processos metabólicos, existe a hipótese de que níveis persistentemente elevados possam influenciar vias celulares associadas ao crescimento celular e até mesmo ter implicações na oncogênese. Embora não haja evidências concretas sugerindo que a suplementação de NAD+ aumente o risco de câncer, alguns estudos indicam que tumores

podem explorar vias associadas ao metabolismo do NAD+ para sustentar seu crescimento[3]. Isso ressalta a necessidade de mais pesquisas clínicas de longo prazo para entender completamente seus impactos sistêmicos[41].

Além da suplementação oral, o potencial uso tópico de NAD+ e seus precursores têm sido estudado para otimizar os benefícios para a pele. Algumas formulações cosméticas contendo NR, NMN e niacinamida demonstraram estimular a síntese de colágeno e elastina quando aplicadas diretamente sobre a pele, reforçando a barreira cutânea e reduzindo os sinais do envelhecimento[30].

Além disso, há um crescente interesse na combinação de suplementação de NAD+ com procedimentos dermatológicos como laser, microagulhamento e radiofrequência. Esses tratamentos promovem um estímulo mecânico para a regeneração da pele, enquanto o aumento dos níveis de NAD+ pode potencializar os efeitos cicatrizantes e rejuvenescedores, acelerando a reparação do tecido e maximizando a produção de matriz extracelular[18].

No entanto, apesar dos resultados positivos, ainda são necessárias mais pesquisas de longo prazo para definir protocolos de suplementação ideais, esclarecer potenciais riscos e validar sua aplicabilidade clínica na dermatologia estética[36]. À medida que a ciência avança, o NAD+ poderá se consolidar como um dos principais compostos bioativos no rejuvenescimento cutâneo, com aplicações que vão desde a suplementação oral até formulações cosméticas e terapias combinadas[6,42].

No contexto da saúde da pele e da estética, o NAD+ tem se mostrado essencial para a regeneração celular e a manutenção da matriz extracelular. A pesquisa de Song et al.[43] examinou os efeitos do NR na função cutânea em mulheres entre 45 e 60 anos, e após 12 semanas de suplementação, foi observada uma redução visível de rugas finas, além de melhorias na hidratação e elasticidade da pele. Esse efeito foi atribuído ao aumento da produção de colágeno e ácido hialurônico pelos fibroblastos dérmicos. Boo[44] investigou uma formulação tópica de NMN combinada com antioxidantes e relataram que, após oito semanas de uso diário, houve uma melhora significativa na firmeza da pele, na resistência da barreira cutânea e na redução da hiperpigmentação. Paralelamente, Katayoshi et al.[45] demonstraram que o NAD+ desempenha um papel protetor contra os danos causados pela radiação ultravioleta e por poluentes ambientais, auxiliando na reparação do DNA das células cutâneas e prevenindo o fotoenvelhecimento.

Além de seus benefícios estéticos, o NAD+ tem sido amplamente estudado em relação à regeneração celular e neuroproteção. O aumento dos níveis de NAD+ melhora a capacidade regenerativa de células-tronco em camundongos, um achado que pode ter implicações importantes para a cicatrização de feridas e a recuperação de tecidos danificados[23]. A administração de NMN melhora a mobilidade e a resistência física em idosos, sugerindo que esse precursor do NAD+ pode desempenhar um papel fundamental na prevenção da sarcopenia, a perda de massa muscular associada à idade[46]. Além disso, a suplementação com NMN em camundongos idosos reduziu a peroxidação lipídica e aumentou a capacidade antioxidante celular, o que pode ser crucial para a proteção contra doenças neurodegenerativas[47].

Apesar dos resultados promissores, o uso clínico do NAD+ ainda enfrenta desafios, incluindo a necessidade de estudos clínicos de longo prazo para estabelecer sua segurança e eficácia[36]. Embora ensaios clínicos de curto prazo tenham demonstrado que a suplementação de NMN[30] e NR é bem tolerada e pode trazer benefícios metabólicos e celulares[5], ainda são necessários mais dados para determinar a dosagem ideal e possíveis efeitos adversos a longo prazo[43]. Além disso, estratégias emergentes, como a combinação de NAD+ com tecnologias inovadoras, como exossomos e nanotecnologia, podem potencializar seus efeitos na regeneração celular e na longevidade[37,48]. Assim, a compreensão aprofundada da biodisponibilidade, do metabolismo e das interações do NAD+ com outros compostos bioativos continua sendo essencial para otimizar seu uso na prática clínica e na dermatologia regenerativa[49].

(CC BY 4.0) | ISSN 2675-8539 | DOI: http://dx.doi.org/10.52076/eacad-v7i1.685

3.8 Desafios e perspectivas futuras

Apesar dos avanços científicos, sua aplicação clínica ainda enfrenta diversas limitações, principalmente devido à falta de estudos clínicos de longo prazo[37], desafios na biodisponibilidade e incertezas sobre efeitos colaterais[36]. Além disso, tecnologias emergentes como exossomos e nanotecnologia podem representar soluções para maximizar a eficácia e segurança do NAD+ como ferramenta terapêutica[49].

Embora diversos estudos demonstrem benefícios da suplementação de NAD+ e seus precursores, como ribosídeo de nicotinamida (NR) [30] e mononucleotídeo de nicotinamida (NMN), a maioria das pesquisas ainda é limitada em termos de tamanho amostral, duração e variabilidade populacional[50].

Os ensaios clínicos disponíveis geralmente envolvem um número reduzido de participantes e são realizados por períodos curtos (semanas a poucos meses), dificultando a avaliação dos efeitos a longo prazo e da segurança da suplementação contínua[40]. Ainda não há consenso sobre a dosagem ideal, e os estudos sugerem que a resposta ao NAD+ pode variar de acordo com fatores como idade, metabolismo e estado de saúde basal[51].

Outro ponto crítico é a falta de dados sobre possíveis interações farmacológicas.[3] Como o NAD+ participa de múltiplas vias metabólicas, sua suplementação pode influenciar a ação de medicamentos utilizados para tratar doenças metabólicas, cardiovasculares e neurodegenerativas[49]. Assim, mais ensaios clínicos rigorosos são necessários para definir diretrizes seguras e eficazes para sua administração[52].

Novas estratégias estão sendo desenvolvidas para melhorar a entrega do NAD+ ao tecido-alvo, incluindo: (1) Formulações lipossomais, que aumentam a absorção do NAD+ ao protegê-lo da degradação enzimática no trato digestivo; (2) administração subcutânea ou transdérmica, que pode permitir uma liberação mais sustentada do composto; (3) modificações estruturais em precursores de NAD+, visando aumentar sua estabilidade e eficiência na conversão intracelular[53].

Diante das limitações, pesquisadores estão explorando a integração do NAD+ com tecnologias emergentes, como exossomos e nanotecnologia, para potencializar seus efeitos terapêuticos. Os exossomos são vesículas extracelulares liberadas por células, que atuam como transportadores naturais de biomoléculas, incluindo proteínas, RNA e metabólitos essenciais.[25] Estudos sugerem que exossomos derivados de células-tronco podem ser usados para entregar NAD+ diretamente às células-alvo, evitando sua degradação sistêmica e aumentando sua eficácia.[36]

Além disso, os exossomos possuem propriedades regenerativas próprias[37], pois carregam fatores de crescimento e moléculas sinalizadoras que estimulam a renovação celular e a produção de colágeno e elastina na pele[54]. A combinação de terapia exossômica com suplementação de NAD+ pode potencializar a regeneração tecidual, sendo uma abordagem promissora para tratamentos estéticos e dermatológicos[32].

A nanotecnologia tem sido aplicada para aprimorar a estabilidade, biodisponibilidade e direcionamento do NAD+ para tecidos específicos. Além disso, o uso de nanopartículas conjugadas com antioxidantes e flavonoides pode proteger o NAD+ da degradação oxidativa, permitindo que sua ação reparadora seja potencializada[55]. Essa abordagem é particularmente interessante para tratamentos antienvelhecimento, pois pode atuar na redução dos danos celulares causados pelo estresse oxidativo e pela radiação UV[56].

À medida que as pesquisas avançam, espera-se que o NAD+ possa ser incorporado de forma mais robusta a protocolos médicos, especialmente em áreas como medicina regenerativa, dermatologia estética e terapias antienvelhecimento[57,58].

4. Discussão

Conforme reportado em diversas investigações, o envelhecimento da pele resulta de fatores intrínsecos e extrínsecos complexos que culminam em alterações celulares e moleculares [1,14]. Os fatores intrínsecos incluem a genética e o metabolismo celular, enquanto os fatores extrínsecos abrangem a exposição ao sol, poluição e hábitos de vida, como dieta e tabagismo[3]. Esses fatores interagem de maneira complexa, levando a um estado de estresse oxidativo que prejudica a função celular e acelera o processo de envelhecimento[8]. Entre as alterações observadas, destaca-se a diminuição progressiva dos níveis de NAD+, que tem sido amplamente documentada em estudos que investigam o envelhecimento cutâneo[5].

A redução dos níveis de NAD+ está diretamente relacionada à disfunção mitocondrial, que é um dos principais motores do envelhecimento celular[14]. Além disso, a diminuição do NAD+ afeta a atividade das sirtuínas, um grupo de enzimas que desempenham papéis cruciais na regulação do metabolismo, reparo do DNA e resposta ao estresse[17]. A inibição das sirtuínas devido à baixa disponibilidade de NAD+ pode levar a um ciclo vicioso de deterioração celular, exacerbando os sinais de envelhecimento na pele[53].

Estudos têm demonstrado que a suplementação com precursores de NAD+, como nicotinamida ribosídeo mononucleotídeo, pode reverter essa diminuição e restaurar os níveis de NAD+ em células e tecidos[28]. Essa restauração não apenas melhora a função mitocondrial, mas também ativa as sirtuínas[7], promovendo a reparação do DNA e a regulação do estresse oxidativo[25]. Assim, a modulação dos níveis de NAD+ emerge como uma estratégia promissora para retardar o envelhecimento cutâneo[10] e melhorar a regeneração tecidual[54].

Igualmente, o papel do NAD+ no envelhecimento cutâneo está se expandindo para incluir a investigação de como a sua modulação pode interagir com outras vias metabólicas e terapias[6]. Por exemplo, a combinação de precursores de NAD+ com antioxidantes pode potencializar os efeitos protetores contra o estresse oxidativo, oferecendo uma abordagem multifacetada para o tratamento do envelhecimento cutâneo[38]. Essa sinergia entre diferentes intervenções terapêuticas pode resultar em resultados mais eficazes e duradouros, destacando a importância de uma abordagem integrada na dermatologia regenerativa[55].

Este declínio nos níveis de NAD+ tem sido vastamente correlacionado com disfunções mitocondriais, aumento do estresse oxidativo e comprometimento da capacidade regenerativa da pele, elementos que se manifestam clinicamente por perda de elasticidade, formação de rugas e desidratação cutânea.[3] Essa ineficiência resulta em uma produção inadequada de energia, o que compromete a função celular[8].

O estresse oxidativo é um dos principais fatores que contribuem para a degradação das estruturas da pele, especialmente o colágeno e a elastina, que são fundamentais para a manutenção da elasticidade e firmeza da pele.[3] A degradação dessas proteínas resulta em uma perda de elasticidade, que se manifesta clinicamente como flacidez e formação de rugas.[8] Além disso, o estresse oxidativo também compromete a função da barreira cutânea, levando à desidratação e à diminuição da capacidade da pele de se regenerar adequadamente. Essa desidratação não apenas afeta a aparência da pele, tornando-a mais opaca e menos saudável, mas também prejudica a capacidade de cicatrização e reparo, resultando em um ciclo vicioso de envelhecimento[56].

Com o envelhecimento, a diminuição dos níveis de NAD+ e a subsequente disfunção mitocondrial afetam a proliferação e a diferenciação das células da pele, como os queratinócitos e fibroblastos, que são essenciais para a reparação e regeneração tecidual [3,8]. A redução da atividade dessas células contribui para a diminuição da renovação celular e para a incapacidade da pele de se recuperar de danos, resultando em um aspecto envelhecido e menos saudável. Portanto, a restauração dos níveis de NAD+ pode representar uma estratégia promissora para mitigar esses efeitos, melhorando a função

mitocondrial, reduzindo o estresse oxidativo e promovendo a regeneração celular, o que pode levar a uma pele mais saudável e com aparência rejuvenescida.[57]

Os dados bioquímicos e clínicos analisados reforçam o papel central do NAD+ como cofator essencial em reações redox mitocondriais e substrato para enzimas regulatórias como as sirtuínas e PARPs (polimerases de ADP-ribose).[1] O NAD+ é fundamental para a manutenção da homeostase celular[5], pois participa ativamente em processos que promovem a reparação do DNA, a regulação da inflamação e o aumento da resistência celular a estresses ambientais.[17] As sirtuínas, desempenham um papel crucial na regulação do metabolismo celular e na resposta ao estresse, atuando como sensores de energia e mediadores de processos de reparo celular[4]. A ativação das sirtuínas, especialmente SIRT1, está associada à promoção da longevidade celular e à proteção contra doenças relacionadas à idade, uma vez que essas enzimas facilitam a reparação do DNA danificado e a desacetilação de proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular e na apoptose.[58]

Ainda, a função das PARPs na resposta ao estresse celular é igualmente significativa[10]. Essas enzimas utilizam NAD+ para adicionar grupos ADP-ribose a proteínas, um processo que é fundamental para a reparação do DNA e a resposta a danos genotóxicos.[2] A ativação das PARPs em resposta a lesões no DNA leva à utilização de NAD+, resultando em uma diminuição dos níveis de NAD+ disponíveis para outras reações celulares, o que pode contribuir para a senescência celular e a disfunção mitocondrial[18]. Portanto, a regulação adequada dos níveis de NAD+ é essencial para garantir que tanto as sirtuínas quanto as PARPs possam desempenhar suas funções sem comprometer a homeostase celular[3].

A relação entre NAD+ e a inflamação também é um aspecto importante a ser considerado. O estresse oxidativo e a inflamação crônica estão intimamente ligados ao envelhecimento e a várias doenças degenerativas.[19] A ativação das sirtuínas, mediada pelo NAD+, tem sido associada à redução da inflamação, uma vez que essas enzimas podem desacetilar fatores de transcrição que promovem a expressão de citocinas inflamatórias[20]. Assim, a modulação dos níveis de NAD+ pode não apenas melhorar a função mitocondrial e a reparação do DNA, mas também atuar como um mecanismo de controle da inflamação, contribuindo para a saúde celular e a longevidade[4].

A literatura destaca que a redução do NAD+ impacta diretamente a atividade das sirtuínas, particularmente SIRT1 e SIRT3, o que pode potencializar o processo de senescência celular e comprometer a renovação celular da pele[14]. A SIRT1, por exemplo, está envolvida na desacetilação de proteínas que regulam a expressão gênica, o ciclo celular e a apoptose, enquanto a SIRT3 atua principalmente nas mitocôndrias, onde regula a função mitocondrial e a produção de energia.[17]

Com a diminuição da atividade das sirtuínas, observa-se um aumento na senescência celular, um estado em que as células perdem a capacidade de se dividir e funcionam de maneira subótima.[14]. A senescência celular não apenas compromete a capacidade regenerativa da pele, mas também está associada a um aumento da inflamação e à secreção de fatores que podem prejudicar as células vizinhas, contribuindo para um ambiente propício ao envelhecimento[17]. Aliás, a senescência celular está ligada a uma vulnerabilidade aumentada às agressões oxidativas, uma vez que as células senescentes são menos capazes de lidar com o estresse oxidativo, resultando em danos adicionais às estruturas celulares.[6]

Outro ponto é a redução da atividade das sirtuínas onde a diminuição da síntese de componentes estruturais da matriz extracelular, como colágeno e elastina.[14] Essas proteínas são fundamentais para a manutenção da elasticidade e firmeza da pele. A SIRT1 tem um papel importante na regulação da síntese de colágeno, e sua inibição pode levar a uma degradação acelerada da matriz extracelular, resultando em flacidez e formação de rugas[17]. Assim, a redução dos níveis de NAD+ e a subsequente diminuição da atividade das sirtuínas não apenas aceleram o processo de senescência celular, mas também comprometem a capacidade da pele de se regenerar e se manter saudável[7].

Portanto, a restauração dos níveis de NAD+ pode ser uma estratégia promissora para reverter esses efeitos adversos, promovendo a atividade das sirtuínas[17] e, consequentemente, melhorando a renovação celular e a síntese de componentes da

matriz extracelular.[14] Essa abordagem pode ajudar a mitigar os sinais de envelhecimento cutâneo e promover uma pele mais saudável e resiliente.[8]

Embora a suplementação com precursores de NAD+ (como nicotinamida mononucleotídeo - NMN e nicotinamida ribosídeo - NR) tenha evidenciado resultados clínicos promissores no retardamento do envelhecimento cutâneo, com melhora significativa na elasticidade, firmeza e hidratação da pele, bem como redução das rugas, esses estudos tocam em limitações cruciais.[25] A biodisponibilidade relativamente baixa do NAD+ administrado diretamente é uma das principais preocupações. Quando o NAD+ é administrado por via oral, sua absorção e utilização pelo organismo podem ser limitadas, resultando em níveis subótimos de NAD+ nas células-alvo.[28] Isso levanta questões sobre a eficácia real da suplementação direta de NAD+ em comparação com a utilização de precursores que podem ser mais facilmente convertidos em NAD+ dentro do organismo[9].

A variabilidade individual na absorção e conversão metabólica dos precursores de NAD+ é um fator que pode influenciar os resultados clínicos. Estudos têm mostrado que diferentes indivíduos podem metabolizar NMN e NR de maneiras distintas, o que pode levar a respostas variadas em termos de aumento dos níveis de NAD+ e, consequentemente, nos efeitos benéficos observados na pele.[30] Essa variabilidade pode ser atribuída a fatores genéticos, idade, estado de saúde e outros aspectos do metabolismo individual, o que torna desafiador estabelecer diretrizes universais para a suplementação.[10]

Outro alvo é a possíveis efeitos adversos e às interações farmacológicas em longo prazo.[40] Embora a maioria dos estudos tenha relatado que a suplementação com NMN e NR é bem tolerada, ainda há uma necessidade de pesquisas mais abrangentes que investiguem os efeitos a longo prazo dessas intervenções em populações mais velhas ou em indivíduos com condições de saúde preexistentes[52]. A falta de informações sobre interações com outros medicamentos ou suplementos também é uma preocupação, uma vez que a combinação de diferentes terapias pode afetar a eficácia e a segurança do tratamento[11].

Logo, apesar das promessas iniciais associadas à suplementação de precursores de NAD+, é fundamental abordar essas limitações para garantir que as intervenções sejam seguras e eficazes.[25] A pesquisa contínua é necessária para elucidar os mecanismos de ação[28], otimizar a biodisponibilidade[30] e entender melhor as implicações a longo prazo da suplementação com NMN e NR[40], a fim de maximizar os benefícios para a saúde da pele e retardar o envelhecimento cutâneo de forma eficaz.[52]

A heterogeneidade metodológica dos estudos clínicos existentes, em termos de dosagens, duração e perfil dos participantes, sugere prudência na extrapolação dos resultados e sinaliza a necessidade premente de estudos clínicos randomizados, controlados e de maior duração para consolidar evidências.[26] Essa variabilidade nos métodos de pesquisa pode levar a resultados inconsistentes e dificultar a comparação entre os estudos, o que é crucial para a validação de intervenções terapêuticas.[30]

As diferenças nas dosagens de precursores de NAD+ utilizados nos estudos podem influenciar significativamente os resultados observados.[14] Por exemplo, algumas pesquisas podem ter utilizado doses mais altas, enquanto outras optaram por doses mais baixas, o que pode afetar a biodisponibilidade e a eficácia do tratamento.[51] Do mesmo modo, a duração dos estudos varia amplamente, com alguns ensaios de curto prazo que podem não capturar os efeitos a longo prazo da suplementação, enquanto outros podem ter períodos de acompanhamento insuficientes para avaliar adequadamente a segurança e a eficácia.[36]

Outro fator importante é o perfil dos participantes, que pode incluir variações em idade, sexo, estado de saúde e condições pré-existentes. Essas diferenças podem impactar a resposta individual à suplementação e, consequentemente, os resultados gerais do estudo.[14] A falta de padronização nos critérios de inclusão e exclusão dos participantes pode resultar em amostras que não são representativas da população em geral, limitando a generalização dos achados[36].

Diante dessas considerações, é evidente que a realização de estudos clínicos randomizados e controlados, com um desenho metodológico rigoroso e uma amostra representativa, é essencial para consolidar as evidências sobre a eficácia e

segurança da suplementação de NAD+.[27] Somente assim será possível estabelecer diretrizes claras e confiáveis para a utilização de precursores de NAD+ na prática clínica e na promoção da saúde da pele e do envelhecimento saudável.[31]

Outro ponto relevante que emerge na discussão é a potencial sinergia terapêutica do NAD+ com outras estratégias regenerativas, como o uso de exossomos, nanotecnologia, peptídeos bioativos e técnicas de energia térmica.[6] O emprego combinado dessas abordagens tem demonstrado amplificação dos efeitos benéficos do NAD+, facilitando sua penetração, estabilidade e ação celular.[36,48]. Além disso, a nanotecnologia pode ser empregada para desenvolver sistemas de liberação controlada que aumentam a biodisponibilidade do NAD+ e prolongam sua ação no organismo.[12]

A combinação de NAD+ com peptídeos bioativos também é uma área promissora, uma vez que esses peptídeos podem atuar em sinergia com o NAD+ para promover a regeneração celular e a reparação tecidual.[6] Técnicas de energia térmica, como a terapia de calor, podem aumentar a permeabilidade da pele e facilitar a absorção de NAD+ e outros agentes terapêuticos, potencializando os efeitos regenerativos.[36,48]

Entretanto, é importante ressaltar que tais integrações ainda carecem de robustez científica e validação clínica ampla. A maioria das evidências disponíveis é preliminar e derivada de estudos experimentais, o que limita a aplicação dessas estratégias em contextos clínicos convencionais.[13] A falta de dados robustos sobre a segurança e eficácia dessas combinações impede que sejam amplamente adotadas na prática clínica, restringindo seu uso a contextos experimentais e inovadores.[36,48]

Embora ainda não existem evidências conclusivas de riscos tumorais associados à suplementação de NAD+, é fundamental que futuras pesquisas abordem essa questão com rigor.[14] O aumento dos níveis de NAD+ pode ativar vias metabólicas que promovem a proliferação celular, o que, em determinadas circunstâncias, pode contribuir para a oncogênese[41].

A importância da personalização dos tratamentos, uma vez que a resposta à suplementação de NAD+ pode variar significativamente entre os indivíduos, dependendo de fatores como genética, idade, estado de saúde e histórico familiar de câncer.[15]. Além disso, o acompanhamento clínico criterioso é crucial para monitorar a resposta dos pacientes à suplementação e identificar precocemente quaisquer efeitos adversos que possam surgir.[16,41]

A necessidade de um acompanhamento rigoroso também se estende à avaliação contínua dos níveis de NAD+ e à adaptação das dosagens conforme necessário.[17] Isso garantirá que os tratamentos sejam não apenas eficazes, mas também seguros, permitindo que os profissionais de saúde ajustem as intervenções com base nas necessidades individuais dos pacientes.[32,34]

Portanto, a modulação dos níveis de NAD+ representa uma abordagem promissora para intervenções terapêuticas que visam não apenas retardar os sinais de envelhecimento cutâneo[20], mas também promover a regeneração tecidual[39]. A pesquisa contínua sobre os mecanismos de ação do NAD+ e suas interações com outras terapias pode abrir novas possibilidades para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e seguros[41], contribuindo para a saúde e a estética da pele ao longo do tempo[43].

O desenvolvimento de formulações e tecnologias avançadas, assim como a definição de protocolos clínicos otimizados, são passos essenciais para transpor os desafios atuais relacionados à biodisponibilidade e segurança da suplementação de NAD+[21,38]. No caso do NAD+, a sua administração direta pode ser limitada pela sua degradação no trato gastrointestinal e pela dificuldade de penetração nas células. Portanto, a criação de formulações inovadoras que melhorem a absorção e a estabilidade do NAD+ é crucial para maximizar seus efeitos terapêuticos[56].

Nesse contexto, o papel da reposição de NAD+ por meio da administração de nicotinamida mononucleotídeo os resultados demonstraram que a suplementação com NMN não apenas preservou a função da barreira hematoencefálica, mas também reduziu a incidência de complicações hemorrágicas associadas ao tratamento com tPA, um medicamento frequentemente utilizado para a reperfusão em casos de acidente vascular cerebral. Esses achados sugerem que a modulação

dos níveis de NAD+ pode ter implicações significativas na neuroproteção e na recuperação funcional após eventos isquêmicos, destacando a importância do NAD+ como um alvo terapêutico promissor em condições de estresse celular e lesão tecidual[22].

A utilização de sistemas de entrega baseados em exossomos tem se mostrado uma abordagem inovadora para a administração de terapias que visam aumentar os níveis de NAD+, permitindo uma entrega mais eficiente e direcionada de compostos terapêuticos [30,32]. Estudos demonstraram que a otimização de estratégias baseadas em exossomos pode melhorar as funções celulares endógenas, promovendo a regeneração tecidual e a recuperação funcional em diferentes contextos[33]. Além disso, técnicas avançadas, como a fluorescência temporizada, têm sido desenvolvidas para quantificar de forma sensível as relações entre NADH e NAD+, utilizando biossensores fluorescentes geneticamente codificados, o que pode facilitar a pesquisa sobre a dinâmica do NAD+ em células vivas[34].

A pesquisa sobre peptídeos sinalizadores destaca seu potencial como ingredientes promissores em cosméticos, sugerindo que a modulação de NAD+ pode ter aplicações estéticas e regenerativas[37]. O aumento dos níveis de NAD+ tem sido associado a benefícios terapêuticos no envelhecimento e em doenças relacionadas à idade[31], reforçando a importância dessa coenzima na promoção da saúde e longevidade[38,39].

Portanto, o futuro da utilização do NAD+ na dermatologia estética e regenerativa parece promissor, mas requer um compromisso contínuo com a pesquisa e a inovação [43,47]. A colaboração entre cientistas, clínicos e indústrias será fundamental para superar os desafios atuais e transformar essas promessas em práticas clínicas efetivas e seguras[49].

5. Conclusão

A crescente compreensão do papel do NAD+ no envelhecimento cutâneo e na regeneração tecidual destaca seu potencial como um alvo terapêutico inovador na dermatologia regenerativa. A modulação dos níveis de NAD+ não apenas se mostra promissora para a restauração da função mitocondrial e a promoção da saúde celular, mas também para a melhoria da síntese de componentes essenciais da matriz extracelular, como colágeno e elastina.

A pesquisa sugere que a suplementação com precursores de NAD+, como nicotinamida ribosídeo e nicotinamida mononucleotídeo, pode reverter a diminuição dos níveis de NAD+ associada ao envelhecimento, promovendo efeitos benéficos significativos na elasticidade, firmeza e hidratação da pele. No entanto, é crucial abordar as limitações relacionadas à biodisponibilidade e à variabilidade individual na resposta à suplementação, além de garantir a segurança e a eficácia das intervenções por meio de estudos rigorosos e de longo prazo.

A integração de abordagens inovadoras, como sistemas de entrega baseados em exossomos e a combinação de NAD+ com outras terapias regenerativas, pode potencializar ainda mais os resultados. Assim, o futuro da utilização do NAD+ na dermatologia estética e regenerativa é promissor, mas requer um compromisso contínuo com a pesquisa e a colaboração entre diferentes áreas do conhecimento para transformar essas descobertas em práticas clínicas eficazes e seguras.

Referências

1. Rajman, L., Chwalek, K., & Sinclair, D. A. (2018). Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: The in vivo evidence. *Cell Metabolism, 27*(3), 529–547.

2. Yoshino, J., Baur, J. A., & Imai, S. I. (2018). NAD+ intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metabolism, 27*(3), 513–528.

3. Verdin, E. (2015). NAD+ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science, 350*(6265), 1208–1213.

4. Cantó, C., Menzies, K. J., & Auwerx, J. (2015). NAD+ metabolism and the control of energy homeostasis: A balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metabolism, 22*(1), 31–53.

5. Fang, E. F., Lautrup, S., Hou, Y., Demarest, T. G., Croteau, D. L., Mattson, M. P., et al. (2017). NAD+ in aging: Molecular mechanisms and translational implications. *Trends in Molecular Medicine, 23*(10), 899–916.

6. Camillo, L., Zavattaro, E., & Savoia, P. (2025). Nicotinamide: A multifaceted molecule in skin health and beyond. *Medicina, 61*(2), 254.

7. Martens, C. R., Denman, B. A., Mazzo, M. R., et al. (2018). Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD+ in healthy middle-aged and older adults. *Nature Communications, 9*(1), 1286.

8. Kang, S., Park, J., Cheng, Z., Ye, S., Jun, S. H., & Kang, N. G. (2024). Novel approach to skin anti-aging: Boosting pharmacological effects of exogenous NAD+ by synergistic inhibition of CD38 expression. *Cells, 13*(21), 1799.

9. Flagler, M. J., Tamura, M., Laughlin, T., Hartman, S., Ashe, J., Adams, R., et al. (2021). Combinations of peptides synergistically activate the regenerative capacity of skin cells in vitro. *International Journal of Cosmetic Science, 43*(5), 518–529.

10. Xie, N., Zhang, L., Gao, W., Huang, C., Huber, P. E., Zhou, X., et al. (2020). NAD+ metabolism: Pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 5*(1), 227.

11. Sun, W., Liu, C., Chen, Q., Liu, N., Yan, Y., & Liu, B. (2018). SIRT3: A new regulator of cardiovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018*, 7293861.

12. Sweeney, G., & Song, J. (2016). The association between PGC-1α and Alzheimer's disease. *Anatomy & Cell Biology, 49*(1), 1–6.

13. Tapias, V., McCoy, J. L., & Greenamyre, J. T. (2019). Phenothiazine normalizes the NADH/NAD+ ratio, maintains mitochondrial integrity and protects the nigrostriatal dopamine system in a chronic rotenone model of Parkinson's disease. *Redox Biology, 24*, 101164.

14. Conlon, N. J. (2022). The role of NAD+ in regenerative medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery, 150*(1S), 41S–48S.

15. Hogan, K. A., Chini, C. C., & Chini, E. N. (2019). The multi-faceted ecto-enzyme CD38: Roles in immunomodulation, cancer, aging, and metabolic diseases. *Frontiers in Immunology, 10*, 1187.

16. Abdellatif, M., Sedej, S., & Kroemer, G. (2021). NAD+ metabolism in cardiac health, aging, and disease. *Circulation, 144*(22), 1795–1817.

17. You, Y., & Liang, W. (2023). SIRT1 and SIRT6: The role in aging-related diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1869*(7), 166815.

18. Korge, P., Calmettes, G., & Weiss, J. N. (2016). Reactive oxygen species production in cardiac mitochondria after complex I inhibition. *Free Radical Biology and Medicine, 96*, 22–33.

19. Sun, H., Li, D., Wei, C., Liu, L., Xin, Z., Gao, H., et al. (2024). The relationship between SIRT1 and inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology, 15*, 1465849.

20. Son, M. J., Kwon, Y., Son, T., & Cho, Y. S. (2016). Restoration of mitochondrial NAD+ levels delays stem cell senescence. *Stem Cells, 34*(12), 2840–2851.

21. Zareba, I., & Palka, J. (2016). Prolidase-proline dehydrogenase axis and collagen biosynthesis. *BioFactors, 42*(4), 341–348.

22. Wei, C. C., Kong, Y. Y., Hua, X., Li, G. Q., Zheng, S. L., Cheng, M. H., et al. (2017). NAD replenishment with NMN protects BBB integrity. *British Journal of Pharmacology, 174*(21), 3823–3836.

23. Zhang, J., Tang, Y., Zhang, S., Xie, Z., Ma, W., Liu, S., et al. (2025). Mitochondrial NAD+ deficiency and aneurysm. *Nature Cardiovascular Research*, 1–18.

24. Casey-Power, S., Vardar, C., Ryan, R., Behl, G., McLoughlin, P., & Byrne, M. E. (2023). NAD+-associated complexes for ocular delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 192*, 62–78.

25. Airhart, S. E., Shireman, L. M., Risler, L. J., Anderson, G. D., Nagana Gowda, G. A., Raftery, D., et al. (2017). Pharmacokinetics of NR supplement. *PLoS ONE, 12*(12), e0186459.

26. Wong, W., Crane, E. D., Zhang, H., Li, J., Day, T. A., & Green, A. E. (2022). PGC-1α and epidermal stem cell fate. *Molecular Metabolism, 65*, 101575.

27. Oh, H., Kwak, J. S., Yang, S., Gong, M. K., Kim, J. H., & Rhee, J. (2015). HIF-2α and NAMPT-NAD+ axis in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage, 23*(12), 2288–2296.

28. Yi, L., Maier, A. B., Tao, R., Lin, Z., Vaidya, A., Pendse, S., et al. (2023). NMN supplementation clinical trial. *Geroscience, 45*(1), 29–43.

29. Liu, K. K., Sun, W., Qin, Z. H., & Zhang, Z. L. (2025). The application of nicotinamide coenzymes. In *Biology of Nicotinamide Coenzymes* (pp. 757–776). Springer.

30. Radenkovic, D., Reason, & Verdin, E. (2020). Clinical evidence for targeting NAD therapeutically. *Pharmaceuticals, 13*(9), 247.

31. Gregorio, N. E., Levine, M. Z., & Oza, J. P. (2019). A user's guide to cell-free protein synthesis. *Methods and Protocols, 2*(1), 24.

32. Lee, J., Lee, J. H., Chakraborty, K., Hwang, J., & Lee, Y. K. (2022). Exosome-based drug delivery systems. *RSC Advances, 12*(29), 18475–18492.

33. Deng, S., Cao, H., Cui, X., Fan, Y., Wang, Q., & Zhang, X. (2023). Exosome-based strategies in tissue regeneration. *Acta Biomaterialia, 171*, 68–84.

34. Chang, M., Li, L., Hu, H., Hu, Q., Wang, A., Cao, X., et al. (2017). Quantifying NADH/NAD+ via biosensors. *Scientific Reports, 7*(1), 4209.

35. Iha, K., et al. (2022). Ultrasensitive ELISA detection in exosomes. *Analytical Biochemistry, 654*, 114831.

36. Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology of exosomes. *Science, 367*(6478), eaau6977.

37. Skibska, A., & Perlikowska, R. (2021). Signal peptides in cosmetics. *Current Protein and Peptide Science, 22*(10), 716–728.

38. Aman, Y., et al. (2018). NAD+ boosting in aging. *Translational Medicine of Aging, 2*, 30–37.

39. Sharma, A., et al. (2023). Synergistic NAD+ supplementation strategies. *Nutrients, 15*(2), 445.

40. Pan, S. Y., & Luo, L. (2025). Coenzyme I and intestinal diseases. In *Biology of Nicotinamide Coenzymes* (pp. 489–497). Springer.

41. Chini, C. C., Zeidler, J. D., Kashyap, S., Warner, G., & Chini, E. N. (2021). Evolving concepts in NAD+ metabolism. *Cell Metabolism, 33*(6), 1076–1087.

42. Gindri, I. D. M., et al. (2024). NAD safety and effectiveness: A systematic review. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 326*(4), E417–E427.

43. Song, Q., et al. (2023). NMN safety and anti-aging effects. *Advances in Nutrition, 14*(6), 1416–1435.

44. Boo, Y. C. (2021). Nicotinamide in skin aging. *Antioxidants, 10*(8), 1315.

45. Katayoshi, T., et al. (2021). NAMPT and keratinocyte survival. *Journal of Photochemistry and Photobiology B, 221*, 112238.

46. Whitson, J. A., et al. (2020). SS-31 and NMN in aged hearts. *Aging Cell, 19*(10), e13213.

47. Mehmel, M., Jovanović, N., & Spitz, U. (2020). Nicotinamide riboside: Current research. *Nutrients, 12*(6), 1616.

48. Sreeraj, H., et al. (2024). Exosomes in skin treatment. *Nano TransMed*, 100048.

49. Lautrup, S., Sinclair, D. A., Mattson, M. P., & Fang, E. F. (2019). NAD+ in brain aging. *Cell Metabolism, 30*(4), 630–655.

50. Yoshino, M., et al. (2021). NMN improves insulin sensitivity. *Science, 372*(6547), 1224–1229.

51. Poddar, S. K., et al. (2019). NMN therapeutic applications. *Biomolecules, 9*(1), 34.

52. Covarrubias, A. J., Perrone, R., Grozio, A., & Verdin, E. (2021). NAD+ metabolism in ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 22*(2), 119–141.

53. Srivastava, S. (2016). NAD+ in mitochondrial disorders. *Clinical and Translational Medicine, 5*, 1–11.

54. Gurunathan, S., et al. (2019). Exosomes: Therapeutic approaches. *Cells, 8*(4), 307.

55. Ashfaq, U. A., et al. (2017). Nanoparticle drug delivery systems. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 34*(4).

56. Sysak, S., et al. (2023). Metal nanoparticle-flavonoid connections. *Nanomaterials, 13*(9), 1531.

57. Poljšak, B., et al. (2022). Challenges in NAD+ boosting. *Antioxidants, 11*(9), 1637.

58. Katsyuba, E., & Auwerx, J. (2017). Modulating NAD+ metabolism. *EMBO Journal, 36*(18), 2670–2683.

59. Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology. *Journal of Business Research, 104*, 333–339. https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039

60. Risemberg, R. I. C., et al. (2026). A importância da metodologia científica. *E-Acadêmica, 7*(1), e0171675.

61. Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Editora da UFSM.

62. Fernandes, J. M. B., Vieira, L. T., & Castelhano, M. V. C. (2023). Revisão narrativa enquanto metodologia científica. *REDES – Revista Educacional da Sucesso, 3*(1), 1–7.