



Eficácia de um suplemento dietético nos parâmetros moleculares e clínicos do envelhecimento cutâneo

Efficacy of a dietary supplement on the molecular and clinical parameters of skin aging

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2025170308>

RESUMO

INTRODUÇÃO: O estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a defesa antioxidante, parece ser o principal processo para piora do envelhecimento da pele. Há evidências de que a administração oral de nutrientes funcionais pode proteger a pele dos danos oxidativos.

OBJETIVO: Avaliar a eficácia de um suplemento oral com peptídeos de colágeno e outros nutrientes na redução dos sinais do fotoenvelhecimento.

MÉTODOS: Estudos *in vitro* avaliaram os efeitos antioxidantes e antiglicantes sob luz ultravioleta (UV), bem como a síntese dos componentes da matriz dérmica extracelular; em seguida, desenvolveu-se um ensaio clínico com mulheres entre 35 e 60 anos durante 12 semanas. Mediu-se a hidratação (corneometria) e de firmeza da pele (cutometria).

RESULTADOS: O suplemento demonstrou propriedades antioxidantes e antiglicantes contra o stress sob radiação UV, bem como a indução de síntese de elementos da matriz dérmica extracelular. Houve melhora em todos os parâmetros clínicos do envelhecimento; observou-se também melhora significativa da hidratação, firmeza e elasticidade.

CONCLUSÃO: A combinação de peptídeos de colágeno com outros nutrientes demonstrou um efeito sobre alguns mecanismos envolvidos no processo de fotoenvelhecimento, levando a uma melhora clínica de seus sinais.

Palavras-chave: Envelhecimento da Pele; Colágeno; Exossoma; Oxidação; Produtos Finais de Glicação Avançada; Suplementos Nutricionais.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oxidative stress, characterized by an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and antioxidant defense, seems to be the main process that worsens skin aging, and the mitochondria is an important source of ROS. There is increasing evidence that oral administration of functional nutrients can protect the skin from oxidative damage.

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of an oral supplement with collagen peptides and other nutrients in reducing the signs of photoaging.

METHODS: *In vitro* studies evaluated the antioxidant and antiglycant effects under UV light, as well as the synthesis of extracellular dermal matrix components; then, a clinical trial was developed with women between 35 and 60 years old, for 12 weeks. Hydration (corneometry) and skin firmness (cutometry) measurements were performed.

RESULTS: The supplement showed antioxidant and antiglycant properties under the stress generated by UV radiation, as well as the ability to induce synthesis of extracellular dermal matrix elements; There was an improvement in all clinical parameters of aging. Significant improvement in hydration and firmness and elasticity were also observed.

CONCLUSION: Collagen peptides and nutrients association demonstrated an effect in some mechanisms involved in the photoaging process, leading a clinical improvement.

Keywords: Collagen; Exosome; Oxidation; Skin Aging; Glycation End Products, Advanced; Dietary Supplements.

Artigo Original

Autores:

Flavia Alvim Sant'Anna Addor¹
Nathalia Terumi Kawakami²
Michelle Sabrina da Silva³

- ¹ Grupo MEDCIN, MEDCIN Pesquisa clínica, Osasco (SP), Brasil
- ² FQM Pharmaceuticals, Medical Department, Rio de Janeiro (RJ), Brasil
- ³ Grupo MEDCIN, MEDCINinvitro, Osasco (SP), Brasil

Correspondência:

Flavia Alvim Sant'Anna Addor
flavia.addor@medcin.com.br

Fonte de financiamento: Este estudo foi financiado pela FQM Farmacêutica

Conflito de interesses: Nenhum.

É Ensaio Clínico? CAAE:

48463321.0.000 Número do comitê de ética: 5514

Data de Submissão: 18/10/2023

Decisão final: 07/01/2024

Como citar este artigo:

Addor FAS, Kawakami NT, Silva MS. Eficácia de um suplemento dietético nos parâmetros moleculares e clínicos do envelhecimento cutâneo. *Surg Cosmet Dermatol*. 2025;17:e20250308.



INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é caracterizado pelo declínio progressivo das funções celulares, com consequente redução de suas funções de proteção contra agressões externas. Ao longo da vida, a pele perde suas capacidades de defesa contra estímulos físicos, químicos e biológicos, além de apresentar uma fragilidade crescente.¹ Na epiderme, o declínio da proliferação queratinocítica leva a uma redução da espessura epidérmica e do estrato córneo, além da redução da síntese de lipídeos epidérmicos, com consequente elevação do pH da superfície. Portanto, a função de barreira sofre um comprometimento crescente, com maior incidência de ressecamento e reações irritativas, com processos inflamatórios associados. O estrato córneo apresenta uma redução de mais de 30% de seu conteúdo lipídico ao longo da vida, quando comparado ao estrato córneo jovem.² Na derme, o processo de senescência dos fibroblastos, caracterizado por alterações morfológicas e declínio funcional, leva a uma redução progressiva da síntese de colágeno, elastina e proteoglicanos, que compõem a matriz extracelular. Concomitantemente, há um desequilíbrio entre a síntese de enzimas degradadoras de colágeno – as metaloproteinases – e de suas inibidoras, que podem estar até reduzidas.³ Esses fenômenos são concomitantemente agravados por fatores extrínsecos, dos quais a radiação solar é o fator mais bem estabelecido. Entretanto, outros fatores ambientais, como poluição atmosférica e altas temperaturas, assim como fatores associados ao estilo de vida, como tabagismo, alterações do sono, estresse emocional e fatores nutricionais, têm demonstrado evidências de sua influência no processo de envelhecimento cutâneo. Em conjunto, esses fatores têm sido considerados os principais componentes do expossoma do envelhecimento cutâneo, com base no atual nível de evidência que cada fator apresenta.⁴ Entretanto, a menopausa, doenças crônicas e algumas medicações de uso crônico também podem interferir nos danos cutâneos relacionados ao envelhecimento, colaborando para o agravamento de seus sinais.⁵ Portanto, os processos de envelhecimento “intrínseco” e “extrínseco” se sobrepõem, mas possuem um denominador comum: estão fortemente relacionados com a maior geração de radicais livres na pele, cuja neutralização não é completa. O estresse oxidativo, caracterizado por esse desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e defesa antioxidante, parece ser o processo mais nocivo para o envelhecimento da pele.⁶

A mitocôndria, em particular, é uma importante fonte de ERO, sendo provavelmente a mais importante a nível intracelular.⁷ O estresse oxidativo pode levar a alterações imunitárias, oncogênese e aceleração dos sinais do envelhecimento. Com relação ao envelhecimento, a radiação ultravioleta A (UVA) é sabidamente geradora de ERO, levando a danos nos queratinócitos, mas sobretudo nos fibroblastos, interferindo na função do fibroblasto com redução da síntese de colágeno, elastina e ácido hialurônico, além de aumentar a expressão de enzimas degradadoras das proteínas como as metaloproteinases e elastase.⁸ Outro mecanismo importante no processo de envelhecimento é a glicação. A geração de produtos de glicação avançada (AGEs),

decorrentes da reação não enzimática entre glicose e proteínas, leva a mudanças das propriedades estruturais dos colágenos 1 e 4, resultando diretamente em prejuízo funcional dérmico e da microvasculatura, com redução da elasticidade, maior fragilidade a traumas e prejuízo no processo cicatricial.⁹ O diabetes melito, patologia mais frequente em idades mais avançadas, assim como dietas hiperglicídicas, induzem a esse fenômeno. A radiação UVA é capaz de potencializar a glicação tecidual, aumentando a expressão de elastase e tropoelastina, clinicamente manifestadas por elastose. A oxidação que a radiação UVA promove também incrementa a geração de AGEs (glicoxidação).¹⁰ O uso oral de antioxidantes é uma estratégia indicada em situações em que haja o estresse oxidativo, tanto pela maior geração de ERO como pelo declínio dos sistemas endógenos característicos do envelhecimento. A prevenção e reparo do fotodano com o uso de antioxidantes está estabelecida, sendo a indicação mais conhecida e estudada.¹¹ A administração de antioxidantes em associações sinérgicas, com doses menores, parece ser a alternativa mais segura para sua indicação.¹² Há crescentes evidências em modelos animais e clínicos de que a suplementação oral de nutrientes funcionais podem proteger a pele dos danos oxidativos relacionados à radiação. Peptídeos, vitaminas e outros nutrientes, como fitoquímicos, são capazes de exercer efeitos na melhora de anormalidades morfológicas e no declínio funcional decorrentes do fotoenvelhecimento.¹³ Considerando esse contexto, uma associação de peptídeos de colágeno Verisol®, aminoácidos de composição do colágeno, carotenoide luteína, vitamina C e fitoquímicos polifenóis (Delphynol® e Hibiscus sabdariffa) foi avaliada em sua capacidade de proteção e correção de parâmetros epidérmicos e dérmicos do fotoenvelhecimento, e, em seguida, foram investigados os efeitos clínicos sobre os sinais de fotoenvelhecimento.

Método

Etapa pré-clínica: avaliação antioxidante *in vitro*

A produção de superóxido pelas mitocôndrias pode ser visualizada em microscopia de fluorescência utilizando o reagente MitoSOX™ Red, que permeia as células vivas, onde tem como alvo seletivo as mitocôndrias. Este reagente é rapidamente oxidado por superóxido, mas não por outras ERO e espécies reativas de nitrogênio (ERN). O produto oxidado é altamente fluorescente ao se ligar ao ácido nucleico, permitindo a semi-quantificação por imagem do estresse oxidativo mitocondrial.¹⁴

Culturas de queratinócitos humanos foram realizadas em quatro placas, após a determinação da concentração não citotóxica do suplemento para realização do experimento. A placa 1 foi designada para controle basal (não irradiada e não tratada). A placa 2 foi irradiada com 10 J/cm² de UVA (365 nm), e as placas 3 e 4 foram tratadas com diferentes concentrações do suplemento para serem irradiadas posteriormente pelos mesmos parâmetros da placa 2 (controle positivo).

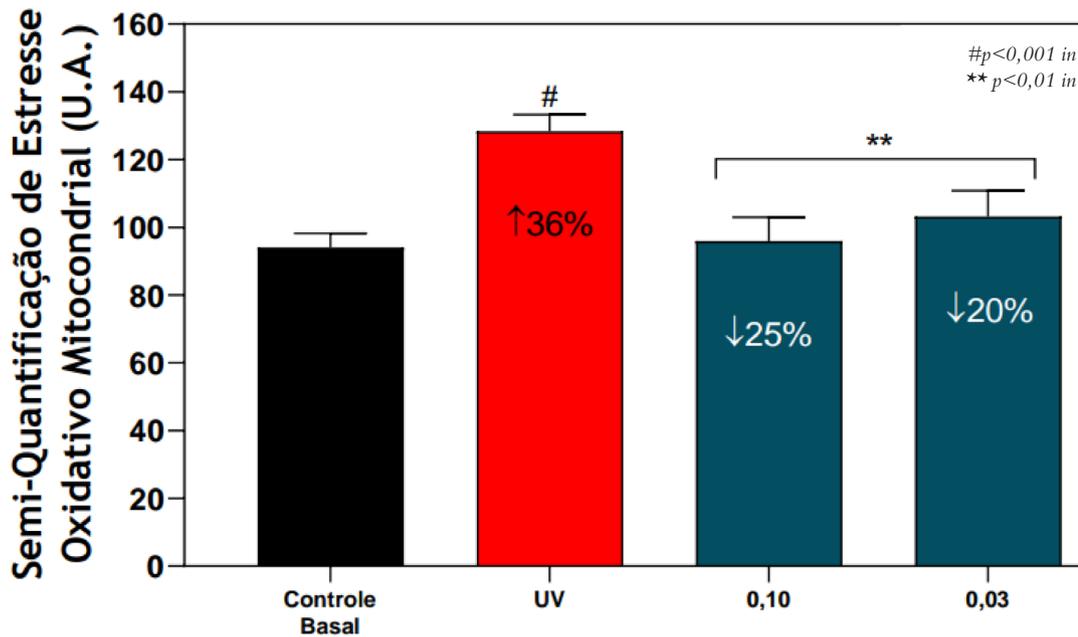


GRÁFICO 1: Semi-quantificação do estresse oxidativo mitocondrial em cultura de queratinócitos humanos expostas à radiação UV

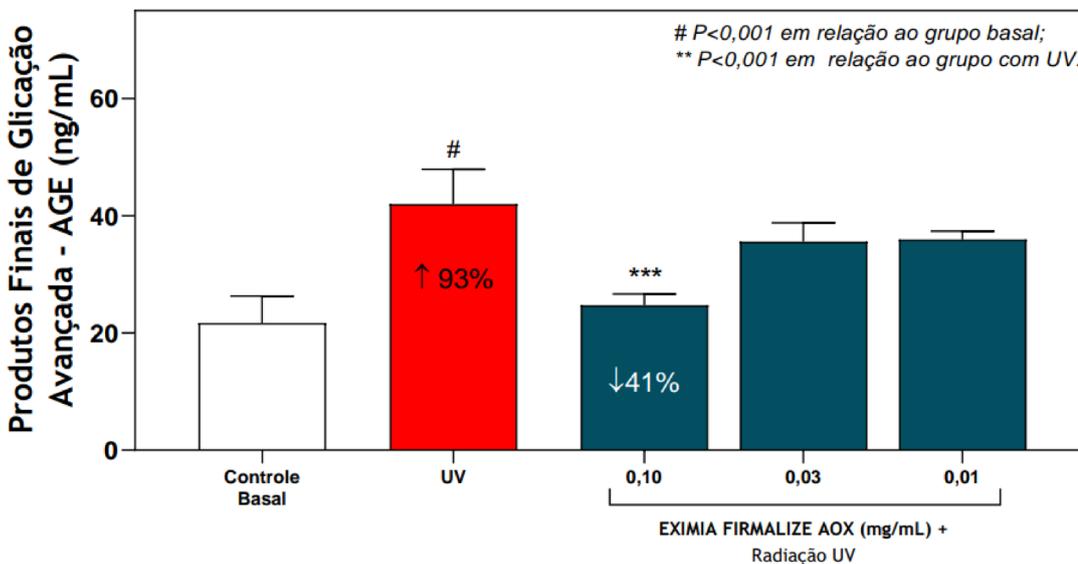


GRÁFICO 2: Semi-quantificação de produtos avançados de glicação em cultura de fibroblastos envelhecidos

RESULTADOS

Os resultados obtidos demonstraram que a exposição das culturas à radiação UV promoveu um aumento no estresse oxidativo mitocondrial de 36% ($p < 0,001$) em comparação ao grupo-controle basal. O suplemento reduziu o estresse oxidativo mitocondrial em 25 e 20% ($p < 0,01$) nas concentrações de 0,10 e 0,03 mg/mL, respectivamente, quando comparado ao grupo com exposição à radiação UV, evidenciando sua capacidade de proteger as células dos danos causados pelos radicais livres. Estes resultados estão apresentados no Gráfico 01.

Etapa pré-clínica: avaliação antiglicante *in vitro*

Fibroblastos humanos foram incubados com três concentrações não citotóxicas do produto por 48 horas para posterior exposição à radiação UV. Em seguida, foi realizada a quantificação das AGEs, utilizando a técnica de ensaio imuno-enzimático (ELISA). Essas culturas foram realizadas em placas, após a determinação da concentração não citotóxica do suplemento para realização do experimento. Nas três baterias, a placa 1 foi designada para controle basal (não irradiada e não tratada). A placa 2 foi irradiada com 10 J/cm² de UVA (365 nm), e as placas 3, 4 e

5 foram tratadas com o suplemento em três diferentes concentrações não citotóxicas para serem irradiadas após 48 horas nos mesmos parâmetros da placa 2 (controle positivo).

O suplemento reduziu a geração de AGEs em 41% ($p < 0,01$) na concentração de 0,10 mg/mL em comparação ao grupo com exposição à radiação UV, evidenciando sua habilidade em proteger as células da formação de AGEs desencadeados pela irradiação UVA. Estes resultados estão apresentados no Gráfico 02.

Etapa pré-clínica: proteção e síntese de colágeno, elastina e ácido hialurônico *in vitro*

Fibroblastos humanos senescentes foram tratados com o suplemento em três concentrações não citotóxicas por 72 horas. Em seguida, as células foram fixadas em paraformaldeído 4%, para posterior imunomarcção e semiquantificação de colágeno

tipo 1, utilizando a técnica de imunofluorescência. Essas culturas foram realizadas em placas após a determinação da concentração não citotóxica do suplemento para realização do experimento. Nas três baterias, a placa 1 foi designada para controle basal (não irradiada e não tratada). A placa 2 foi irradiada com 10 J/cm² de UVA (365 nm) e as placas 3, 4 e 5 foram tratadas com o suplemento em três diferentes concentrações não citotóxicas para serem irradiadas após 48 horas nos mesmos parâmetros da placa 2 (controle positivo). Cada bateria de placas se destinou a avaliar o efeito do suplemento sobre a proteção da síntese de 1. colágeno, 2. elastina e 3. ácido hialurônico.

RESULTADOS

Os resultados obtidos demonstraram que a exposição das culturas à radiação UV promove reduções significativas de colá-

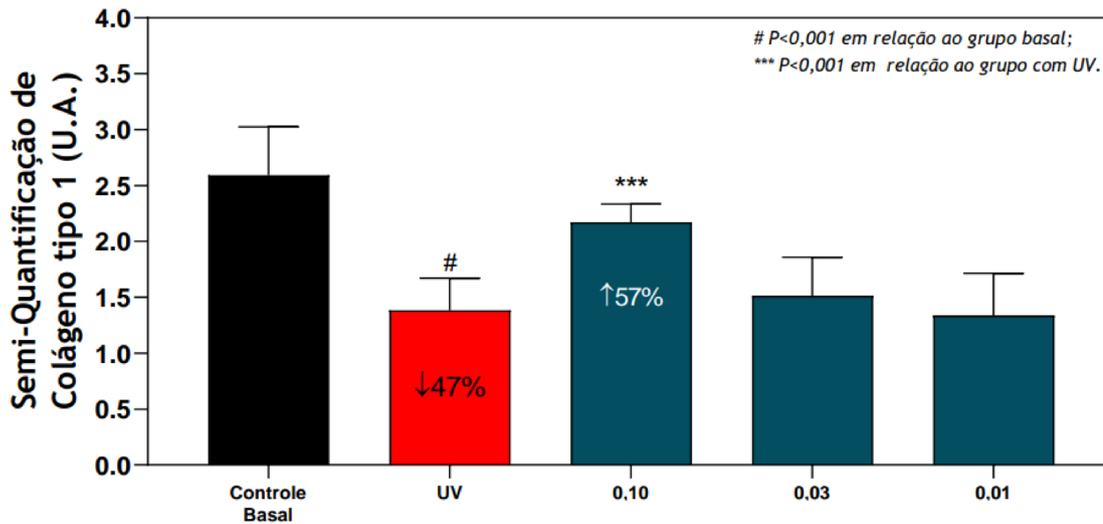


GRÁFICO 3: Semiquantificação da síntese de colágeno tipo 1 em cultura de fibroblastos envelhecidos

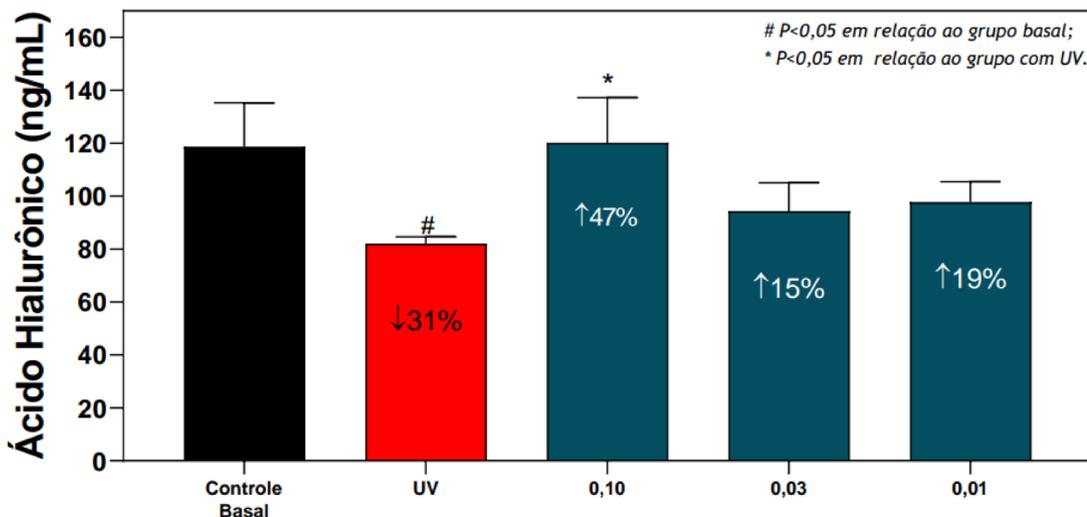


GRÁFICO 4: Semiquantificação da síntese de ácido hialurônico em cultura de fibroblastos envelhecidos

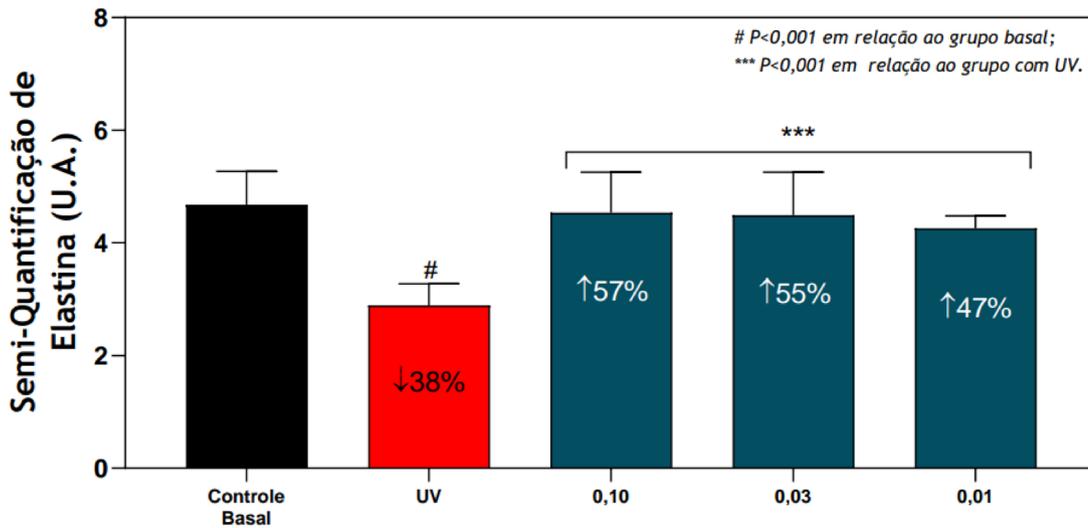


GRÁFICO 5: Semi-quantificação da síntese de elastina em cultura de fibroblastos envelhecidos

geno tipo 1, elastina e ácido hialurônico (Gráficos 3, 4 e 5).

O suplemento foi capaz de proteger essas moléculas do dano da radiação UV, mantendo suas concentrações próximas do controle basal, que é a cultura não irradiada.

A preservação da concentração de colágeno tipo 1, elastina e ácido hialurônico é da ordem de 65, 92 e 100%, respectivamente, em relação à área não irradiada, demonstrando o efeito protetor sobre o fibroblasto.

Etapa clínica

Sujeitos

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, não comparativo, com uma duração de 12 semanas. Foram convidadas 33 participantes do sexo feminino, entre 35 e 60 anos, com queixa clínica e sinais de envelhecimento facial e corporal. Os critérios de exclusão considerados foram: qualquer tratamento para envelhecimento cutâneo até 4 semanas antes da inclusão no estudo; gestação ou lactação; participantes usando corticosteroides, imunossuppressores ou portadoras de endocrinopatias ativas, além de qualquer outra condição médica que pudesse interferir. Todas as participantes foram orientadas a manter a dieta normal e a não se exporem intencionalmente ao sol.

Considerações éticas

O estudo foi conduzido em acordo com as diretrizes das Boas Práticas Clínicas. O presente estudo foi realizado após a aprovação ética, emitida pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco - SP -Brasil em 05.JUL.2021 sob número de parecer 4.826.741 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética: 48463321.0.0000.5514

Método

Intervenção: suplemento

Todas as participantes receberam um suplemento oral em

pó com 11g de proteínas, contendo: peptídeos bioativos de colágeno (Verisol®), colágeno hidrolisado, vitamina C, luteína, extrato de *Hibiscus sabdariffa* e extrato de *Aristolelia chilensis* (Delphinol®) em sachês, para uso diário. As participantes foram instruídas a consumir um sachê ao dia, diluído em 200ml de água, durante 12 semanas. Todas as participantes foram orientadas a anotar o horário de tomada do suplemento e qualquer desconforto ou intercorrência em diário fornecido pelo Centro.

Avaliação clínica e subjetiva

Para as avaliações clínica e subjetiva, foram utilizadas escalas paramétricas onde 1 = piora e 5 = melhora intensa. As avaliações clínicas foram realizadas por médico dermatologista treinado.

Na região facial, foram avaliados os seguintes parâmetros: linhas finas, linhas de expressão, viço, elasticidade, firmeza e aspecto geral, por escala categórica.

Nas regiões glútea e de coxas, foram avaliados os contornos, aspecto casca de laranja, elasticidade, firmeza e aspecto geral, com a mesma escala descrita para a região facial.

Todas as avaliações ocorreram no início do estudo, após 6 e 12 semanas. Concomitantemente, foi avaliado qualquer quadro que pudesse ser uma reação adversa relacionada ou não ao uso do suplemento.

Avaliação instrumental

As avaliações instrumentais foram realizadas após climatização de 20 minutos em temperatura de 20 ± 2 °C e umidade de $50 \pm 5\%$, sendo realizadas as seguintes medidas:

- Firmeza e elasticidade (Cutometer®) na área periorbital esquerda e área lateral direita da coxa, em terço médio.
- Hidratação (Corneometer®) na face (área frontal mediana).

TABELA 1: Itens de avaliação clínica da área facial nos tempos de 6 e 12 semanas após o uso do suplemento

Face				
Eficácia clínica				
Parâmetros clínicos	Tempos	% de melhora	p-value	Conclusão
Firmeza	6 sem	26,67%	0,0048	Rejeita a hipótese*
	12 sem	73,33%	<0,0001	Rejeita a hipótese*
Elasticidade	6 sem	26,67%	0,0048	Rejeita a hipótese*
	12 sem	70%	<0,0001	Rejeita a hipótese*
Viço	6 sem	46,67%	0,0002	Rejeita a hipótese*
	12 sem	90%	<0,0001	Rejeita a hipótese*
Aspecto geral	6 sem	46,67%	0,0008	Rejeita a hipótese*
	12 sem	90%	<0,0001	Rejeita a hipótese*
Linhas finas	6 sem	36,67%	0,0242	Rejeita a hipótese*
	12 sem	70%	0,0001	Rejeita a hipótese*
Sulcos e linhas de expressão	6 sem	26,67%	0,0181	Rejeita a hipótese*
	12 sem	70%	<0,0001	Rejeita a hipótese*

Nível de significância de 5%: | *Hipótese: Não há diferença entre os períodos investigados

RESULTADOS

Das 33 participantes que iniciaram o estudo, três não compareceram às visitas por motivos não relacionados ao estudo e, portanto, foram descontinuadas. O estudo terminou com dados válidos de 30 participantes, não sendo observados eventos adversos relacionados ao uso do produto.

Com relação à adesão ao tratamento, todas participantes apresentaram aderência maior ou igual a 80% de uso durante 6 e 12 semanas de estudo.

Avaliação estatística

A análise estatística dos dados obtidos foi realizada aplicando-se o teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras pareadas, realizado com as notas dadas em 6 e 12 semanas em relação ao tempo inicial. Para amostras pareadas que seguiram distribuição normal, foi aplicado o teste estatístico paramétrico t-Student.

Avaliação clínica

De todos os parâmetros avaliados para face e corpo (glúteo e coxas), foi observado algum grau de melhora de forma estatisticamente significativa.

A avaliação da área facial revelou melhora significativa a partir de 6 semanas de uso em todos os itens avaliados (firmeza, elasticidade, linhas finas, linhas de expressão, viço e aspecto geral), conforme representado no Quadro 01:

Para a área glútea, foi observada clinicamente uma melhora estatisticamente significativa em 6 semanas para firmeza e relevo cutâneo. Já na avaliação de 12 semanas, houve melhora

significativa para todos os itens avaliados: firmeza, elasticidade, viço da pele, aspecto geral, relevo, contornos e aspecto de casca de laranja, conforme apresentado no Quadro 2:

Para a área das coxas, houve melhora observada clinicamente em 6 semanas, sendo estatisticamente significativa para o item aspecto casca de laranja. Já em 12 semanas, todos os itens avaliados tiveram melhora significativa: firmeza, elasticidade, viço de pele, aspecto geral, aspecto de casca de laranja, contornos e relevo cutâneo, conforme está demonstrado no Quadro 3:

Avaliação subjetiva

O Quadro 4 apresenta o percentual de respostas positivas, agrupadas (algum grau de melhora) para cada item avaliado. As respostas foram agrupadas em facial e corporal (glúteos e coxas).

Avaliação instrumental

Hidratação (Corneometer®)

A hidratação medida na face (área frontal) após 3 meses de uso diário apresentou uma melhora de 16,65%, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

Firmeza (Cutometer®)

O parâmetro biofísico de firmeza, que foi medido em duas áreas, periorbital e coxas, apresentaram melhora de 33,28% na região periorbital e 19,8% na área das coxas, ambas estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

TABELA 2: Itens de avaliação clínica da área de glúteos nos tempos de 6 e 12 semanas após o uso do suplemento

Glúteos				
Eficácia Clínica				
Parâmetros clínicos	Tempos	% de melhora	p-value	Conclusão
Firmeza	6 sem	30,00%	0,0331	Hipótese rejeitada*
	12 sem	46,67%	0,0008	Hipótese rejeitada*
Elasticidade	6 sem	23,33%	0,0911	Hipótese não rejeitada
	12 sem	50,00%	0,0005	Hipótese rejeitada*
Maciez	6 sem	23,33%	0,0866	Hipótese não rejeitada
	12 sem	50,00%	0,0013	Hipótese rejeitada*
Aparência geral	6 sem	20,00%	0,1431	Hipótese não rejeitada
	12 sem	53,33%	0,0003	Hipótese rejeitada*
Suavidade da pele	6 sem	26,67%	0,0047	Hipótese rejeitada*
	12 sem	46,67%	0,0002	Hipótese rejeitada*
Contornos	6 sem	23,33%	0,0911	Hipótese não rejeitada
	12 sem	50,00%	0,0005	Hipótese rejeitada*
Aparência de Casca de Laranja (Celulite)	6 sem	26,67%	0,0550	Hipótese não rejeitada
	12 sem	53,33%	0,0007	Hipótese rejeitada*

Nível de significância de 5%: | *Hipótese: Não há diferença entre os períodos investigados

TABELA 3: Avaliação clínica da área de coxas nos tempos de 6 e 12 semanas após o uso do suplemento

Coxas				
Eficácia Clínica				
Parâmetros Clínicos	Pontos no Tempo	% de Melhora	p value	Conclusão
Firmeza	6 sem	26,67%	0.1234	Hipótese não rejeitada
	12 sem	53,33%	0.0003	Hipótese rejeitada*
Elasticidade	6 sem	23,33%	0.1933	Hipótese não rejeitada
	12 sem	53,33%	0.0002	Hipótese rejeitada*
Maciez	6 sem	23,33%	0.0911	Hipótese não rejeitada
	12 sem	63,33%	0.0001	Hipótese rejeitada*
Aparência Geral	6 sem	16,67%	0.2243	Hipótese não rejeitada
	12 sem	50,00%	0.0004	Hipótese não rejeitada
Suavidade da Pele	6 sem	16,67%	0.2458	Hipótese não rejeitada
	12 sem	53,33%	0.0001	Hipótese não rejeitada
Contornos	6 sem	13,33%	0.017	Hipótese não rejeitada
	12 sem	53,33%	0.0003	Hipótese não rejeitada
Aparência de Casca de Laranja (Celulite)	6 sem	30,00%	0.0315	Hipótese não rejeitada
	12 sem	40,00%	0.0055	Hipótese não rejeitada

Nível de significância de 5%: | *Hipótese: Não há diferença entre os períodos investigados

TABELA 4: Percentual de respostas positivas obtidas na avaliação subjetiva em 6 e 12 semanas após o uso do suplemento

Parâmetros	Percentual de respostas Positivas	
	D45	D90
	Rosto	
Melhora na firmeza	80,00%	90,00%
Melhora na elasticidade	76,67%	90,00%
Melhora na maciez	80,00%	86,67%
Redução de rugas	63,33%	83,33%
Melhora nas linhas de expressão	70,00%	80,00%
Melhora nos sulcos	63,33%	76,67%
Melhora na aparência geral da pele	86,67%	90,00%
	Glúteos e coxas	
Melhora na firmeza	76,67%	86,67%
Melhora na elasticidade	80,00%	86,67%
Melhora na suavidade da pele	66,67%	80,00%
Redução de contornos	73,33%	76,67%
Melhora na aparência de casca de laranja	83,33%	86,67%
Melhora na aparência geral	83,33%	90,00%

Elasticidade (Cutometer®)

O parâmetro biofísico de elasticidade, que foi medido em duas áreas, periorbital e crural, apresentaram melhora de 70,3% na região periorbital e 30,3% na área crural, ambas estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Na etapa pré-clínica, a associação de nutrientes contida no suplemento demonstrou um efeito antioxidante amplo, reduzindo a formação de ERO em cultura de queratinócitos e exercendo um efeito protetor do fibroblasto contra a radiação UV, recuperando significativamente a síntese de elementos fundamentais à integridade dérmica: colágeno tipo 1, elastina e ácido hialurônico.

Esses efeitos podem ser explicados pela ação antioxidante sinérgica para alvos distintos, oferecida pela vitamina C (antioxidante amplo encontrado na superfície epidermica e que é depletado perante a luz solar e a poluição atmosférica)¹⁵ e a luteína (carotenoide fundamental na proteção direta contra a luz visível e antioxidante contra os efeitos da radiação ultravioleta).¹⁶ Sendo um nutriente essencial, sua carência é relativamente frequente, sobretudo em quem não ingere vegetais de folhas escuras, como agrião, espinafre, rúcula, etc.¹⁷ Em relação à presença dos conjunto de polifenóis do Delphinol®, em particular da delfinidina, mas também de outras antocianidinas, esses conferem uma ação ampla antioxidante e anti-inflamatória contra o dano UV induzido.¹⁸ Além da ação antioxidante, a delfinidina atua em importantes etapas da infla-

ção presente no envelhecimento, abrangendo seus principais mecanismos, como a supressão de NF-κB e AP-1 epidérmicos, reduzindo a expressão de metaloproteinases.¹⁹ Conjuntamente a esses polifenóis, o mecanismo de ação antioxidante do Hibiscus sabdariffa já era estudado em neoplasias, ficando evidenciado recentemente a partir do isolamento de seus principais compostos com esta propriedade: ácidos clorogênico e neoclorogênico, criptoclorogênico, rutina e isoquercitina.²⁰ O composto encontrado no Hibiscus sabdariffa demonstrou ser um varredor amplo de ERO, além de apresentar efeitos protetores de membrana celular contra a peroxidação lipídica e prevenir a depleção de sistemas antioxidantes endógenos, como glutathione e superóxido dismutase.²¹ A ação antiglicante do Hibiscus sabdariffa também foi documentada, e sua capacidade de reduzir a resistência à insulina foi demonstrada em pacientes com diabetes do tipo 2. A nível molecular, demonstrou inibir a expressão dos receptores de produtos da glicação (RAGEs).²² Pesquisas com biodisponibilidade do colágeno hidrolisado têm mostrado que, após a sua ingestão na forma de peptídeos, estes atingem tecidos como a pele e cartilagens, estimulando o metabolismo das células da derme, melhorando a síntese das proteínas da matriz extracelular e, conseqüentemente, promovendo a substituição das fibras de colágeno danificadas por novas fibras, com propriedades de restauração da estrutura da derme.²³ Estudos clínicos com suplementos contendo peptídeos de colágeno demonstraram melhora de parâmetros dérmicos e epidérmicos relacionados ao envelhecimento.

Um dos maiores estudos clínicos realizados com Verisol® envolveu 114 mulheres entre 45 e 65 anos, que receberam 2,5g/dia por 8 semanas. Houve redução significativa de linhas periorculares quando comparadas ao grupo controle, além de haver aumento significativo da síntese de pró-colágeno tipo 1 e elastina, no subgrupo submetido à avaliação histológica.²⁴

A presença de vitamina C como cofator da síntese de colágeno e elastina pode também favorecer a magnitude desses efeitos dérmicos.²⁵ A oferta de aminoácidos orais à pele pode também ser muito proveitosa, sobretudo se levarmos em consideração o fato de que muitas populações podem estar sujeitas à hipoproteinemia, como vegetarianos e pacientes pós cirurgia bariátrica, além de indivíduos que se submetem às *crash diets* ou até mesmo a um consumo aumentado de proteína devido à prática pesada de exercícios físicos. Em uma revisão da literatura, foram evidenciadas as características dos aminoácidos e seus benefícios no metabolismo da pele²⁶:

- Os aminoácidos essenciais, como a histidina, serina e arginina, atuam na produção da filagrina e da hidratação da pele;
- A lisina age na maturação das proteínas durante as reações de hidroxilação da síntese de colágeno;
- Os aminoácidos de cadeia ramificada (isoleucina, leucina e valina), quando suplementados juntos mostraram benefícios na melhora das rugas, cicatrização de feridas e proteção da pele contra danos dos raios UVB;
- A fenilalanina e a tripsina participam da produção da melanina;
- O triptofano age como precursor da melatonina, hormônio que protege a pele contra o estresse oxidativo;
- A metionina está presente na formação de polissacarídeos e glicosaminoglicanos;
- A treonina tem um papel na hidratação do estrato córneo.

Os resultados dos estudos pré-clínicos demonstraram uma correspondência clínica, constatada na melhora significativa de sinais relacionados ao fotoenvelhecimento, como linhas finas, linhas dinâmicas e viço, sobretudo na pele facial, mais exposta à radiação solar. Houve também a melhora da firmeza e da elasticidade, já observada significativamente tanto na avaliação clínica como nas avaliações instrumentais quantitativas.

Entretanto, a melhora de parâmetros de natureza dérmica, como contornos, relevo cutâneo, elasticidade e firmeza, demonstram que a associação de nutrientes antioxidantes com peptídeos de colágeno pode atuar positivamente na melhora clínica de sinais de envelhecimento tegumentar, especialmente com o uso continuado. Em 12 semanas de uso diário, a melhora significativa foi comprovada em todos parâmetros avaliados.

Portanto, os resultados deste estudo sinalizam um efeito positivo e relevante em todo tegumento, melhorando a integridade e funcionalidade da pele, com melhora progressiva com o uso continuado.

CONCLUSÃO

A associação de nutrientes contida no suplemento estudado demonstrou um efeito antioxidante amplo, preservando os queratinócitos e fibroblastos contra o dano oxidativo UV induzido, mantendo a capacidade do fibroblasto de sintetizar colágeno, ácido hialurônico e elastina.

Os benefícios de ação antioxidante possivelmente sinérgicos ao efeito estimulador do fibroblasto, conferido pelos peptídeos de colágeno na síntese de colágeno, ácido hialurônico e elastina, conferiu resultados relevantes em todos os sinais de envelhecimento estudados, em todas áreas estudadas.

O uso diário desse suplemento se mostrou seguro para uso continuado, o que favorece sua utilização tanto na prevenção dos danos provocados pelo envelhecimento extrínseco quanto na melhora de sinais já instalados. ●

REFERÊNCIAS:

- Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, Weyrich T, Mosahebi A. Facial skin ageing: key concepts and overview of processes. *Int J Cosmet Sci.* 2022;44(4):414-420.
- Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest.* 1995; 95:2281-90.
- Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9): 2126.
- Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017 ;85(3):152-161.
- Addor FAS. Beyond photoaging: additional factors involved in the process of skin aging. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2018;11:437-443.
- Poljšak B, Dahmane RG, Godić A. Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat.* 2012;21(2):33-6.
- Wikramanayake TC, Chéret J, Sevilla A, Birch-Machin M, Paus R. Targeting mitochondria in dermatological therapy: beyond oxidative damage and skin aging. *Expert Opin Ther Targets.* 2022;26(3):233-259.
- Imokawa G, Ishida K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. *Int J Mol Sci.* 2015;16(4):7753-75
- Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation damage: a possible hub for major pathophysiological disorders and aging. *Aging and Disease.* 2018;9(5):897.
- Pageon H, Zucchi H, Ricois S, Bastien P, Asselineau D. UVA exposure combined with glycation of the dermis are two catalysts for skin aging and promotes a favorable environment to the appearance of elastosis. *J Aging Res.* 2021;6647773.
- Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2017;92(3):356-362. 12.Keller KL, Fenske NA. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:611-25
- Geng R, Kang SG, Huang K, Tong T. Boosting the photoaged skin: the potential role of dietary components. *Nutrients.* 2021;13(5):1691
- Zielonka J, Hardy M, Kalyanaraman B. HPLC study of oxidation products of hydroethidine in chemical and biological systems: ramifications in superoxide measurements. *Free Radic Biol Med.* 2009;46(3):329- 38.
- Dimitrov A, Zanini M, Zucchi H, Boudah S, Lima J, Soeur J, et al. Vitamin C prevents epidermal damage induced by PM-associated pollutants and UVA1 combined exposure. *Exp Dermatol.* 2021;30(11):1693-1698.
- Juturu V, Bowman J, Deshpande J. Overall skin tone and skin-lightening-improving effects with oral supplementation of lutein and zeaxanthin isomers: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Cosmet Invest Dermatol.* 2016;9:325-332.
- Balic A, Mokos M. Do we utilize our knowledge of the skin protective effects of carotenoids enough? *Antioxidants* 2019;8(8):259
- Watson RR, Schönlau F. Nutraceutical and antioxidant effects of a delphinidin-rich maqui berry extract Delphinol®: a review. *Minerva Cardioangiol.* 2015;63(2 Suppl 1):1-12.
- Kang NJ, Lee KW, Kwon JY, Hwang MK, Rogozin EA, Heo YS, et al. Delphinidin attenuates neoplastic transformation in JB6 Cl41 mouse epidermal cells by blocking Raf/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase signaling. *Cancer Prev Res (Phila).* 2008; 1(7): 522-531.
- Wang J, Cao X, Jiang H, Qi Y, Chin KL, Yue Y. Antioxidant activity of leaf extracts from different *Hibiscus sabdariffa* accessions and simultaneous determination five major antioxidant compounds by LC-Q-TOF-MS. *Molecules.* 2014;19(12):21226- 38.
- Rocha CI, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. *Hibiscus sabdariffa* L. - a phytochemical and pharmacological review. *Food Chem.* 2014;165:424-43.
- Peng CH, Chyau CC, Chan KC, Chan TH, Wang CJ, Huang CN. *Hibiscus sabdariffa* polyphenolic extract inhibits hyperglycemia, hyperlipidemia, and glycation-oxidative stress while improving insulin resistance. *J Agric Food Chem.* 2011;59(18):9901-9
- Murakami H, Shimbo K, Inoue Y, Takino Y, Kobayashi H. Importance of amino acid composition to improve skin collagen protein synthesis rates in UV-irradiated mice. *Amino Acids.* 2012;42(6):2481-9.
- Proksch E, Schunck M, Zague V, Segger D, Degwert J, Oesser S. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(3): 113-119.
- Hata R, Senoo H. L-ascorbic acid 2-phosphate stimulates collagen accumulation, cell proliferation, and formation of a three-dimensional tissuelike substance by skin fibroblasts. *J Cell Physiol.* 1989;138(1):8-16.
- Solano F. Metabolism and functions of amino acids in the skin. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1265:187-199.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Flavia Alvim Sant'Anna Addor  ORCID 0000-0003-1851-7342

Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Nathalia Terumi Kawakami  ORCID 0000-0002-2458-7534

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Michelle Sabrina da Silva  ORCID 0000-0002-9319-2384

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.