

Artigo original

Abordagem nutricional do envelhecimento cutâneo: correlação entre os efeitos em fibroblastos e os resultados clínicos

Nutritional approach to skin aging: correlation between the effects on fibroblasts and clinical results

Autores:

Flávia Alvim Sant'Anna Addor¹

¹ Mestre em dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil; diretora técnica do Laboratório de Pesquisa Clínica do Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Flávia Alvim Sant'Anna Addor
Alameda Campinas, 159 residencial 04 –
Santana de Parnaíba 06486-110 – São
Paulo – SP
E-mail: flavia@medcinonline.com.br

RESUMO

Introdução: Alguns alimentos podem ter valor terapêutico na abordagem do fotoenvelhecimento.

Objetivo: Avaliar clinicamente a eficácia de um suplemento nutricional na melhora de sinais de fotoenvelhecimento e correlacionar com estudo *in vitro*.

Métodos: Foram avaliadas 48 pacientes com clínica de fotoenvelhecimento em uso de um suplemento nutricional (com cultura para fibroblastos) com observações em 56, 84 e 112 dias. As avaliações foram clínicas e instrumentais (por cutometria).

Resultados: Houve melhora progressiva e significativa ($p < 0,05$) da elasticidade, firmeza, linhas finas e aparência geral da pele. A cultura de fibroblastos demonstrou significativa taxa de síntese de colágeno com relação à cultura-controle, após 48 horas de incubação.

Discussão: Algumas vitaminas e compostos naturais possuem, em uso oral, propriedades terapêuticas sobre os sinais de fotoenvelhecimento. Este estudo demonstrou que a associação de óleo de linhaça, licopeno, carotenoides, vitamina E, zinco e selênio possivelmente melhoraram os sinais de envelhecimento não somente por mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios, mas também por aumento da colagênese.

Conclusões: Os suplementos alimentares são aliados no cuidado com a pele fotoenvelhecida.

Palavras-chave: fibroblastos; envelhecimento da pele; antioxidantes.

ABSTRACT

Introduction: Some foods can have therapeutic value in the treatment of photoaging.

Objective: To clinically evaluate the efficacy of a nutritional supplement in the improvement of photoaging signs and correlate with an *in vitro* study.

Methods: A nutritional supplement was evaluated clinically and *in vitro*, with a culture of fibroblasts. Patients with clinical signs of photoaging ($n = 48$) were studied while using a nutritional supplement, with clinical and instrumental (cutometry) evaluations at 56, 84 and 112 days.

Results: There was progressive and significant improvement ($p < 0.05$) in the elasticity, firmness, fine lines and general appearance of the skin. The fibroblast cultures indicated a significant rate of collagen synthesis when compared to the control culture after 48 hours of incubation.

Discussion: The oral use of some vitamins and natural compounds has a therapeutic effect on the signs of photoaging. This study has demonstrated that a combination of linseed oil, lycopene, carotenoids, vitamin E, zinc and selenium possibly improve the signs of aging not only through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms, but also by increasing collagen production.

Conclusions: Nutritional supplements are useful in the care of photoaged skin.

Keywords: fibroblasts; skin aging; antioxidants.

Recebido em: 03/01/2011
Aprovado em: 09/03/2011

Trabalho realizado no Medcin Instituto da Pele – Osasco (SP), Brasil

Conflitos de interesse: Nenhum
Suporte financeiro: Farmoquímica
Pharmaceutical laboratory S. A.

INTRODUÇÃO

A longevidade é característica atual da humanidade. Dada a maior expectativa de vida, foram desenvolvidas medidas preventivas contra os sinais do envelhecimento visando proporcionar maior qualidade de vida a partir da terceira idade. A pele reflete esses cuidados, evidenciando que todos querem envelhecer com boa aparência.

Essas medidas são tomadas cada vez mais precocemente. O envelhecimento cutâneo – que se caracteriza por declínio funcional celular, com modificações estruturais e repercussões clínicas¹ – tem como principal fator a exposição solar e pode ser prevenido em grande parte por comportamento que inclua a fotoproteção.

Da mesma forma, os mecanismos intrínsecos do envelhecimento, como a oxidação celular e o declínio das funções celulares – como imunidade, barreira cutânea e colágenese, entre outras –, podem ser atenuados por algumas substâncias de uso tópico ou oral.

Na abordagem do envelhecimento cutâneo, muito se vem pesquisando a respeito do impacto nutricional sobre a pele dos alimentos com ação antioxidante, bem como dessas substâncias e de sua associação.

O ácido ascórbico e o zinco, por exemplo, atuam de modo sinérgico na preservação e estimulação da função imune cutânea, que declina com a idade e com o estresse, assim como com o dano UV induzido.²

O estudo de alimentos com propriedades terapêuticas gerou a necessidade de nova categorização legal, em que esses alimentos são denominados funcionais.³ A utilização de suplementação alimentar, entretanto, deve observar idealmente indicação e acompanhamento médicos, uma vez que há necessidade de educar esses pacientes no sentido de seleção dos nutrientes adequados e de sua utilização em doses seguras.⁴ O presente trabalho demonstra os efeitos clínicos de uma associação de nutrientes no tratamento de sinais relacionados ao envelhecimento cutâneo, e, no modelo *in vitro*, o mecanismo celular que está relacionado aos efeitos clínicos.

OBJETIVO

Avaliar os efeitos de suplemento alimentar na melhora clínica de parâmetros relacionados ao envelhecimento cutâneo.

MÉTODOS

O estudo teve duração de 112 dias e envolveu voluntárias do sexo feminino de 30 a 60 anos com envelhecimento cutâneo clinicamente observado. Tratou-se de estudo prospectivo, aberto e cego, realizado em laboratório privado após aprovação por comitê de ética.

Foram convidadas 60 voluntárias com algum grau de envelhecimento e não submetidas a procedimentos cosméticos no último mês. Dessas, dez desistiram e duas foram excluídas por não preencher os critérios de inclusão.

As pacientes foram avaliadas clinicamente por dermatologista em relação às variáveis firmeza, elasticidade, linhas finas e aparência geral da pele na avaliação inicial, em 56 ± 2 dias, 84 ± 2 dias e 112 ± 2 dias, além de submetidas à documentação fotográfica (Visia CR Canfield[®]) e medida do microrrelevo cutâneo por análise quantitativa de moldes de silicone, sob microleitura no Skin Visiometer[®] (modelo SV500, Courage&Kazhaka). A réplica de silicone é colocada em suporte específico no equipamento, cuja fonte emite raios de luz paralelos. A luz penetra a réplica e a visualização é feita por unidade de digitalização e placa gráfica conectada a um computador.^{5,6}

Todas as participantes ingeriram diariamente, até o final do estudo, uma cápsula do suplemento Eximia Temporize[®] (Herbarium Laboratório Botânico Ltda, Brasil), cada cápsula contendo óleo de linhaça (266,24mg), luteína (4mg), licopeno (5,1mg), betacaroteno (600mcg), ácido ascórbico (45mg), vitamina E acetato (10mg), zinco (7mg) e selênio (34mcg).

A avaliação estatística foi realizada ajustando os modelos lineares (McCulloch & Searle, 2002) em que o efeito do tempo é avaliado. Utilizou-se o procedimento MIXED do programa SAS, sob sistema operacional LINUX.

RESULTADOS

Das 48 pacientes que iniciaram o estudo, uma foi afastada por relatar prurido no corpo todo e por isso necessitar de medicação. Não houve comprovação de causa e efeito.

Com relação aos efeitos clínicos, todos os itens demonstraram melhora progressiva no tempo de uso em relação à avaliação inicial (D0); os gráficos a seguir demonstram cada percentual de melhora.

O gráfico 1 apresenta os percentuais de melhora ao exame dermatológico no tempo para o atributo elasticidade:

O gráfico 2 demonstra a eficácia no item firmeza/elasticidade no tempo.

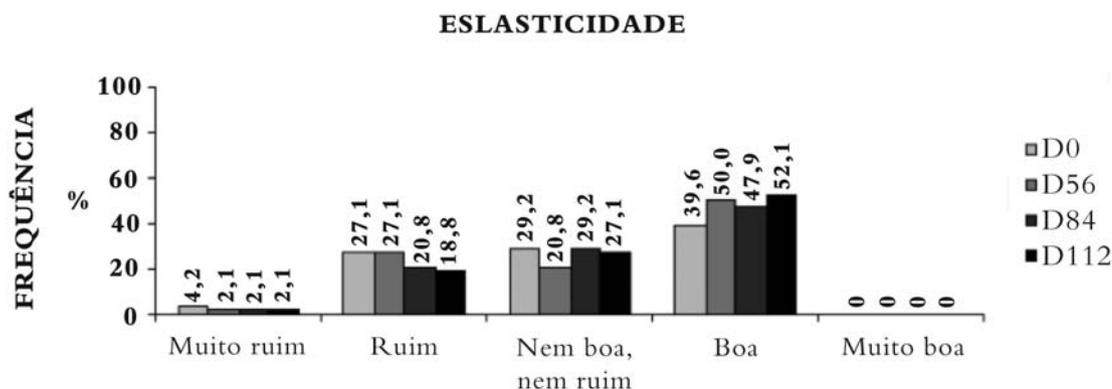


Gráfico 1: Resultados com relação à elasticidade no tempo. Melhora significativa ($p < 0,05$) entre os tempos zero, 56, 84 e 112

Os resultados para linhas finas estão resumidos no gráfico 3.

Finalmente, quanto à aparência geral, os resultados nos tempos estão demonstrados no gráfico 4.

Quanto à rugosidade avaliada quantitativamente pelo Skin visiometer®, os resultados apontaram para queda da rugosidade média da área avaliada, que foi estatisticamente significativa a partir do 56º dia de uso:

Na Avaliação quantitativa por SkinVisiometer da rugosidade média; houve melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre D56 e D84 e D56 e D112 (Gráfico 5).

Avaliação *in vitro*: atividade nos fibroblastos

Com a intenção de avaliar a ação dessa associação de nutrientes no tecido, foi realizado estudo complementar, *in vitro*, em cultura de fibroblastos. Foi medida síntese de colágeno, após 48 horas de incubação, contra controle negativo (Gráfico 6).

Esse gráfico demonstra aumento de 22% da síntese de colágeno após 48 horas para a concentração de 0,006% e 29% na concentração de 0,012% do produto em teste, ambas com significância estatística ($p < 0,05$ e $p < 0,001$, respectivamente).

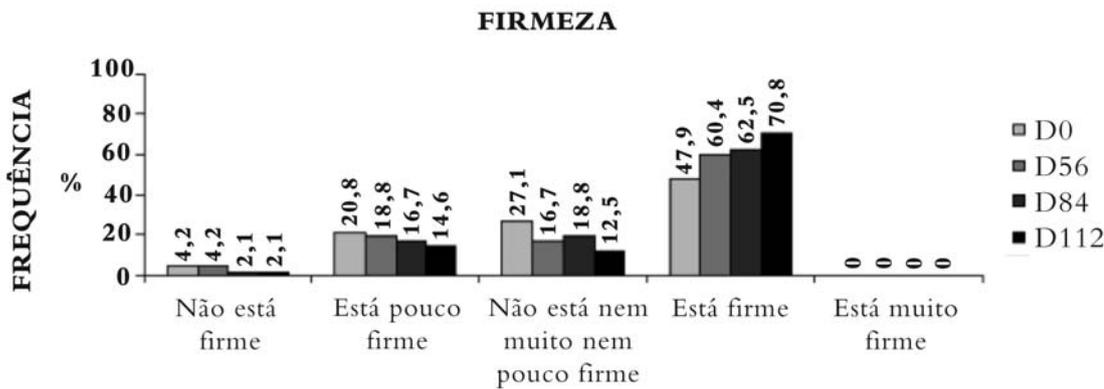


Gráfico 2: Resultados com relação à firmeza no tempo. Melhora significativa ($p < 0,05$) entre os tempos zero, 56, 84 e 112

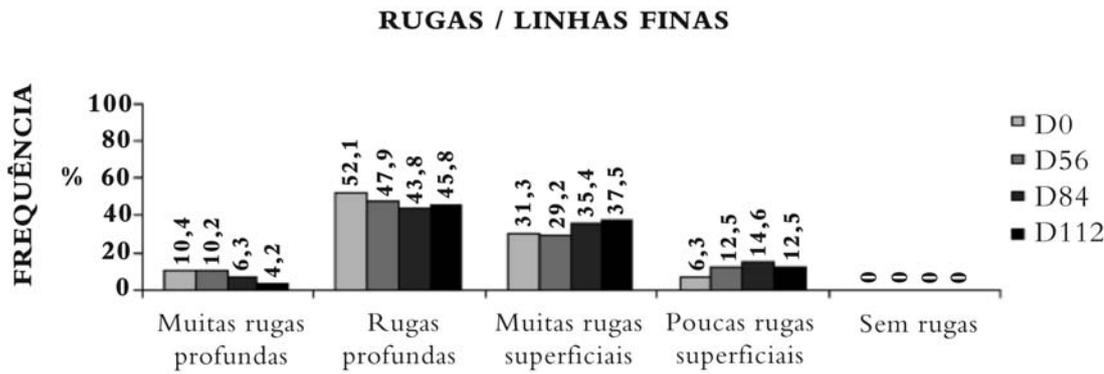


Gráfico 3: Resultados com relação a rugas ou linhas finas no tempo. Melhora significativa ($p < 0,05$) entre os tempos zero, 56, 84 e 112

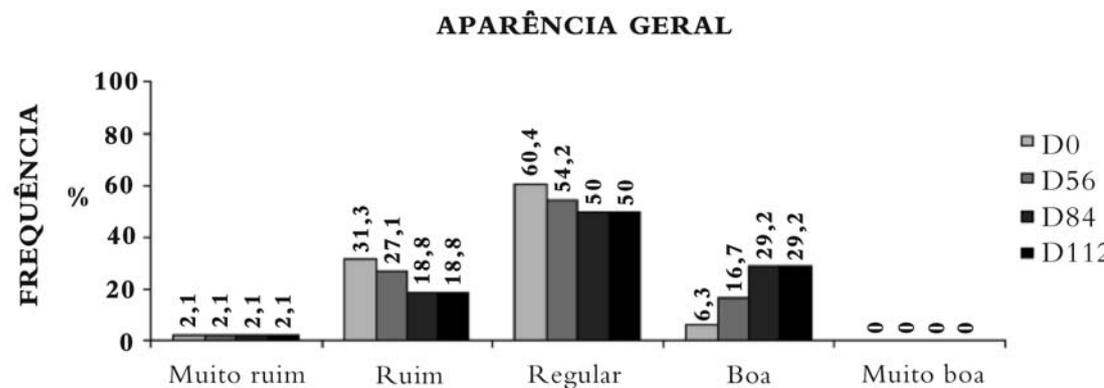


Gráfico 4: Resultados com relação à aparência geral no tempo. Melhora significativa ($p < 0,05$) entre os tempos zero, 56, 84 e 112

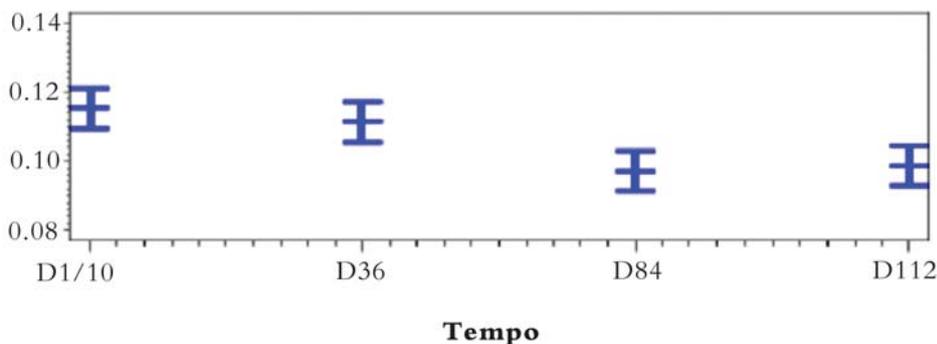
Estimativa

Gráfico 5: Avaliação quantitativa da rugosidade média por Skin Visiometer

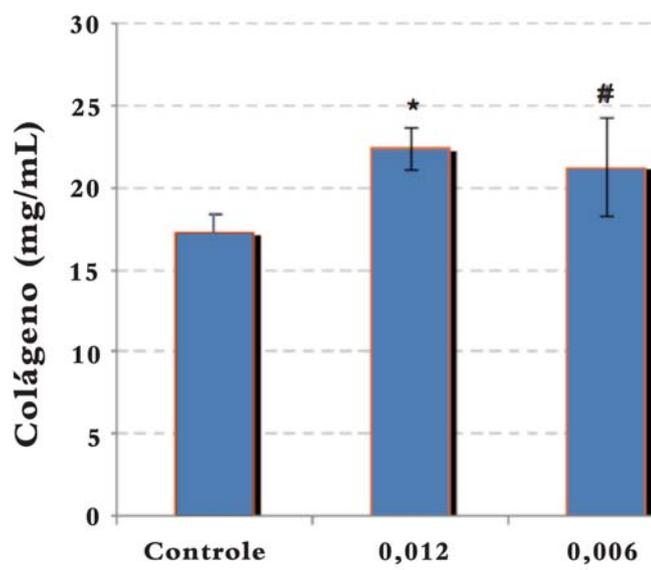


Gráfico 6: Síntese de colágeno*: p<0,005 e #: p<0,001

DISCUSSÃO

Além de vitaminas e oligoelementos, alguns alimentos, devido a sua composição, também apresentam propriedades terapêuticas. Exemplo bem documentado é o óleo de linhaça, composto da combinação de várias moléculas, como ácido alfa-linolênico, oleico e linoleico, além de ácidos ômega 6, que lhe conferem propriedades moduladoras da inflamação e formação de barreira cutânea, também sendo estudado na cardiologia.^{7,8,9} O ácido alfa-linolênico é ácido ômega 3 que, juntamente com o ácido ômega 6, atua decisivamente na manutenção da barreira cutânea e diferenciação dos estratos córneos.^{10,11} Há também algumas evidências de que sua utilização interferiria na expressão da proteína p53, auxiliando na prevenção da

fotocarcinogênese.¹²

Embora a pele contenha seu próprio sistema enzimático antioxidante, com a idade verifica-se perda progressiva de sua efetividade.¹³ A suplementação com luteína, um carotenoide, demonstrou reduzir a inflamação UV mediada em modelo animal.¹⁴

O tocoferol, por sua vez, potente antioxidante, é capaz de atenuar a inflamação por inibir a cicloxigenase 2 (COX-2), importante mediador da inflamação UV induzida.¹⁵

O caroteno oral também pode aumentar a expressão do procolágeno, em doses de até 30mg/dia.¹⁶

A associação de antioxidantes, como o tocoferol, o betacaroteno e carotenoides, e óleo de linhaça foi observada na pele humana, em estudo com grupo-controle, com melhora significativa da rugosidade em relação ao controle.¹⁷

O licopeno, assim como a luteína, encontra grande evidência de literatura como antioxidante. No Brasil, são ambos aprovados como alimentos funcionais por suas propriedades antioxidantes, por via oral. O uso desses compostos como fotoprotetores sistêmicos, reduzindo o dano oxidativo UV induzido, encontra várias evidências na literatura.¹⁸

CONCLUSÃO

Os suplementos alimentares, conforme a dose e a associação proposta, são atualmente aliados no cuidado com a pele fotoenvelhecida. Substâncias com ação antioxidante ou anti-inflamatória são capazes de prevenir ou mesmo reduzir danos UV induzidos. Substâncias de ação restauradora são capazes de aumentar a expressão de algumas enzimas e proteínas envolvidas no metabolismo e estruturas teciduais, além de reconstituir elementos da barreira cutânea, como os ácidos graxos. ●

REFERÊNCIAS

1. Yaar M, Gilchrist BA. Aging of skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York:McGraw-Hill; 2003. p. 1386-98.
2. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(2):85-94.
3. http://www.anvisa.gov.br/alimentos/comissoes/tecno_lista_alega.htm (consultado em 28/02/2011)
4. Marra MV, Boyar AP. Position of the American Dietetic Association: nutrient supplementation. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(12):2073-85.
5. Kligman A. Perspectives on Bioengineering of the skin. In: Serup J, Jemec G. Handbook of non invasive methods and the skin. Flórida: CRC Press, Boca Raton; 1995. p.3-8.
6. Levêque J. Measurement of transepidermal water loss. In: Cutaneous investigation in health and disease. Non invasive methods and instrumentation. New York: Marcel Dekker Inc.; 1989. p 135-53.
7. Ipatova OM, Prozorovskaia NN, Baranova VS, Guseva DA. [Biological activity of linseed oil as the source of omega-3 alpha-linolenic acid]. *Biomed Khim.* 2004;50(1):25-43.
8. Wallace FA, Miles EA, Calder PC. Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects *Br J Nut.* 2003; 89: 679-89.
9. Brändle M, al Makdessi S, Weber RK, Dietz K, Jacob R. Prolongation of life span in hypertensive rats by dietary interventions. Effects of garlic and linseed oil. *Basic Res Cardiol.* 1997;92(4):223-32.
10. McCusker MM, Grant-Kels JM. Healing fats of the skin: the structural and immunologic roles of the omega-6 and omega-3 fatty acids. *Clin Dermatol.* 2010;28(4):440-51.
11. Takemura N, Takahashi K, Tanaka H, Ihara Y, Ikemoto A, Fujii Y, et al. Dietary, but not topical, alpha-linolenic acid suppresses UVB-induced skin injury in hairless mice when compared with linoleic acids. *Photochem Photobiol.* 2002;76(6):657-63.
12. van der Pols JC, Xu C, Boyle GM, Hughes MC, Carr SJ, Parsons PG, et al. Serum omega-3 and omega-6 fatty acids and cutaneous p53 expression in an Australian population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(3):530-6.
13. Fuchs J. Potentials and limitations of the natural antioxidants RRR-alpha-tocopherol, L-ascorbic acid and beta-carotene in cutaneous photoprotection. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(7): 848-73.
14. Lee EH, Faulhaber D, Hanson KM, Ding W, Peters S, Kodali S, et al. Dietary lutein reduces ultraviolet radiation-induced inflammation and immunosuppression. *J Invest Dermatol.* 2004;122(2):510-7.
15. Raymond L Konger. A New Wrinkle on Topical Vitamin E and Photo-inflammation: Mechanistic Studies of a Hydrophilic γ -Tocopherol Derivative Compared with α -Tocopherol. *J Invest Dermatol.* 2006; 126(7):1447-9.
16. Cho S, Lee DH, Won CH, Kim SM, Lee S, Lee MJ et al. Differential effects of low-dose and high-dose beta-carotene supplementation on the signs of photoaging and type I procollagen gene expression in human skin *in vivo.* *Dermatology.* 2010;221(2):160-71
17. Heinrich H. W. Stahl, M. Béjot, J.-M. Maurette. Antioxidant Supplements Improve Parameters Related to Skin Structure in Humans. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(4):224-31.
18. Sies H, Stahl W. Non-nutritive bioactive constituents of plants: lycopene, lutein and zeaxanthin. *Int J Vitam Nutr Res.* 2003;73(2):95-100.