

## Artigo Original

### Autores:

Adilson Costa<sup>1</sup>  
 Elisângela Samartin Pegas Pereira<sup>2</sup>  
 Raquel Fávoro<sup>3</sup>  
 Margareth de Oliveira Pereira<sup>4</sup>  
 Paula Luz Stocco<sup>4</sup>  
 Elvira Cancio Assumpção<sup>5</sup>  
 Fernanda Sayuri Ota<sup>5</sup>  
 Stephanie Selma Barros Langen<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Coordenador dos setores de Acne, Cosmiatria, Dermatologia na Gravidez, Vitiligo e Pesquisa Clínica em Dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Coordenadora dos ambulatórios de Fototerapia, Urticária e Hanseníase da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Especializanda de primeiro ano de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Estagiária de pesquisa clínica em dermatologia do KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda – Campinas (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Especializanda do segundo ano de dermatologia do Serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Adilson Costa  
 Rua Original, 219  
 05435-050 – São Paulo – SP  
 Tel.: (11) 30341170  
 E-mail: adilson\_costa@hotmail.com

Recebido em 01/10/2011

Aprovado em 03/11/2011

Trabalho realizado no KOLderma Instituto de Pesquisa Clínica Ltda. – Campinas (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Todos os gastos referentes ao estudo foram assumidos pela empresa Ferrosan do Brasil Ltda. - São Paulo (SP), Brasil  
 Conflito de Interesses: Nenhum

# Resultado de 360 dias de uso de suplemento oral à base de proteína marinha, acerola concentrada, extrato de semente de uva e extrato de tomate em mulheres portadoras de envelhecimento cutâneo

*Treating cutaneous aging in women, with an oral supplement based on marine protein, concentrated acerola, grape seed extract and tomato extract, within 360 days*

## RESUMO

**Introdução:** O envelhecimento cutâneo atinge ou atingirá todas as pessoas, e seu tratamento representa um desafio clínico.

**Objetivo:** Avaliar efeitos cutâneos do uso de um suplemento oral a base de proteína marinha, acerola concentrada e extratos de semente de uva e tomate por 360 dias em portadoras de fotoenvelhecimento cutâneo.

**Métodos:** Quarenta e cinco voluntárias usaram dois comprimidos diários do referido suplemento por 360 dias consecutivos. Avaliações clínicas (por parte dos investigadores e das voluntárias), ultrassonográficas e fotográficas foram realizadas a cada 30 dias.

**Resultados:** Trinta e três voluntárias (73,3%) concluíram o estudo. A melhora clínica foi evidenciada pelos investigadores e voluntárias após 30 dias de uso do suplemento oral, o que resultou em ganho estatístico ao longo do tempo ( $p < 0,05$ ). Após 330 dias, constatou-se a tendência à estabilização dos resultados ( $p \geq 0,05$ ). Pela análise ultrassonográfica, percebeu-se aumento na densidade dérmica das áreas fotoexpostas (132,3%;  $p < 0,001$ ) e das fotoprotetidas (51,9%;  $p \leq 0,001$ ). Encontraram-se melhorias estatisticamente significativas nos quesitos rugas, linhas finas, melanoses solares, outras hiperpigmentações, eritema, hidratação, viço, oleosidade, suavidade ao toque e aparência geral da pele através da análise médica; segundo a autoavaliação das voluntárias, obteve-se melhora no padrão das rugas, linhas finas, melanoses solares, outras hiperpigmentações, eritema, hidratação, viço, oleosidade, suavidade ao toque e aparência geral da pele.

**Conclusão:** O uso de suplementação oral à base de proteína marinha, acerola concentrada e extratos de semente de uva e tomate por longo prazo (360 dias) mostra-se boa abordagem sistêmica adjuvante para o fotoenvelhecimento cutâneo.

**Palavras-chave:** envelhecimento da pele; suplementos dietéticos; vitamina C; extrato de semente de uva.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cutaneous aging affects (or will affect) all people at some point in their life, and its treatment represents a clinical challenge.

**Objective:** To evaluate the cutaneous effects of an oral supplement based on marine protein, concentrated acerola and extracts of grape seed and tomato in women with cutaneous aging.

**Methods:** Forty-five volunteers used 2 daily tablets of the supplement for 360 consecutive days. Clinical evaluations (carried out by both the investigator physicians and by the volunteers), ultrasonographic and photographic examinations were carried out every 30 days.

**Results:** Thirty-three volunteers (73.3%) completed the study. Clinically significant improvement was verified by the investigator physicians and the volunteers after 30 days of using the oral supplement ( $p < 0.05$ ). The results were maintained after 330 days ( $p \geq 0.05$ ). The ultrasonographic analysis demonstrated increases in the dermal density of the photoexposed (132.3%;  $p < 0.001$ ) and photoprotected areas (51.9%;  $p \leq 0.001$ ). Through medical analysis, statistically significant improvements were found in the following criteria: wrinkles, fine lines, solar melanoses, other hyperchromias, erythema, hydration, radiance, sebum, smoothness and overall appearance of the skin. Through the volunteers' self-evaluation, improvements in the wrinkles' pattern, fine lines, solar melanoses, other hyperchromias, erythema, hydration, radiance, sebum, smoothness and overall appearance of the skin were reported.

**Conclusion:** The long-term use (360 days) of an oral supplement based on marine protein, concentrated acerola and extracts of grape seed and tomato was proven to be a good adjuvant systemic approach for treating cutaneous aging.

**Keywords:** skin aging; dietary supplements; vitamin C; grape seed extract

## INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento cutâneo em humanos é complexo e induzido por múltiplas causas, estando entre elas fatores ambientais e genéticos.<sup>1-4</sup> A exposição à radiação UV, principal fator ambiental, resulta em alterações morfológicas principalmente na derme, e em áreas fotoprotégidas a mudança morfológica mais pronunciada ocorre na epiderme.<sup>3</sup> A pele fotoprotégida apresenta-se fina e com rugas delicadas (envelhecimento intrínseco). Em contrapartida, a pele exposta ao sol é caracterizada por rugas profundas, bem demarcadas e aparência grosseira com pigmentação mosqueada (fotoenvelhecida).<sup>1-4</sup>

O envelhecimento cutâneo intrínseco é determinado por fatores genéticos e hormonais. A queda hormonal fisiológica da idade parece ser uma das maiores responsáveis pelo envelhecimento da pele e de outros órgãos.<sup>4,5</sup>

A radiação UV danifica a pele humana, afeta sua tonalidade, seu tônus e sua resistência causando envelhecimento precoce.<sup>3,6,7</sup> A pele fotoenvelhecida apresenta alterações proeminentes no componente celular e na matriz extracelular do tecido conectivo com acúmulo de elastina desorganizada na derme profunda e grave perda de colágeno.<sup>6</sup> Esse processo é resultado da ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs), que são responsáveis pelas mudanças na matriz extracelular do colágeno do tecido conectivo.<sup>6</sup> Os raios UV também atacam os queratinócitos e os fibroblastos.<sup>3</sup> Essas alterações causam uma variedade de mudanças moleculares, que levam à destruição de colágeno extracelular e parada na síntese de colágeno novo.<sup>3</sup>

Os radicais livres também apresentam papel importante no envelhecimento, segundo teoria desenvolvida por Denham Harman, em 1956.<sup>8,9</sup> O estresse oxidativo é originado pelo desequilíbrio entre a formação de substâncias oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante, sendo a formação de radicais livres ocasionada pelo metabolismo de oxigênio.<sup>9</sup> Os radicais livres danificam estruturas cutâneas nobres como membranas celulares, segmentos do DNA, fibras colágenas e elásticas resultando nos sinais clinicamente conhecidos do envelhecimento da pele.<sup>8</sup> A degradação de produtos oxidados é feita pela proteossoma, protease multicanalítica cuja atividade parece diminuir ao longo da vida, ocasionando degradação incompleta de proteínas oxidadas, aumento de agregados proteicos e aceleração da disfunção celular.<sup>8-10</sup>

Reações oxidativas ocorrem fisiologicamente no organismo humano, porém são contrabalançadas pela ação de antioxidantes endógenos ou provenientes da dieta. Quando há desequilíbrio no estado de oxidorredução, em favor das reações pró-oxidativas, ocorre dano celular, denominado estresse oxidativo.<sup>11</sup>

Existem mecanismos de defesa antioxidante para prevenir ou reduzir os efeitos do estresse oxidativo, com a participação de enzimas endógenas como superóxido dismutase, catalase, glutatona peroxidase e outras substâncias disponíveis na dieta, como carotenoides, composto fenólicos, tocoferóis e ácido ascórbico.<sup>11,12</sup>

Os carotenoides se encontram presentes naturalmente na pele humana, sendo o licopeno substância desse grupo encontrada em frutas e vegetais, principalmente naqueles de

coloração avermelhada, como o tomate.<sup>10,12</sup> Quando exposta em excesso à radiação UVB, a pele se protege com formação de eritema; no entanto essa defesa gera estresse oxidativo com interferência na regulação da expressão genética e dano no DNA.<sup>12</sup> A suplementação oral de licopeno, que tem grande potencial antioxidante, mostra-se capaz de promover proteção contra o eritema causado pela radiação UV com consequente diminuição do estresse oxidativo.<sup>12</sup>

Nas uvas encontramos os flavonoides, que são compostos polifenólicos.<sup>13,14</sup> Em 1936, Rusznyák e Szent-György<sup>13</sup> mostraram que os flavonoides presentes em frutas cítricas diminuem a fragilidade e a permeabilidade capilar em humanos devido a sua ação antioxidante.<sup>13</sup>

O ácido ascórbico (vitamina C) é essencial na síntese de colágeno e participa do sistema de regeneração dos tocoferóis (vitamina E), mantendo o potencial antioxidante plasmático.<sup>11</sup> A vitamina E encontra-se no plasma e na partícula de LDL, protegendo lipídeos da oxidação. Estudos mostraram sua capacidade de reduzir biomarcadores do estresse oxidativo.<sup>11,14</sup> Uma importante fonte de fornecimento do ácido ascórbico é o extrato de acerola.

O Complexo Biomarinho é rico em proteínas e polissacarídeos, e quando presente em suplementos orais tem mostrado bons resultados na melhora da estrutura da pele.<sup>15-17</sup>

Assim, as pesquisas clínicas e o incentivo ao uso de suplementos orais configuram prática crescente na dermatologia moderna.

O objetivo do presente estudo foi avaliar por meio de avaliações subjetivas e objetivas a eficácia, segurança e tolerabilidade de um suplemento oral à base de proteína marinha, acerola concentrada e extratos de semente de uva e tomate em 360 dias de uso por 45 voluntárias portadoras de fotoenvelhecimento cutâneo.

## MÉTODOS

Foi elaborado estudo clínico monocêntrico, fase IV, prospectivo, não comparativo, aberto, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Consistiu no uso de Imedeem® Time Perfection (102,5mg de Complexo Biomarinho® – composto de proteínas e polissacarídeos marinhos –, 14,8mg de Lycophence® GS – composto de licopeno e extrato de semente de uva – e 30mg de extrato de acerola (Ferrosan Laboratórios S/A, Copenhagen, Dinamarca), ingerido sob a forma de dois comprimidos por dia em tomada única, associado ao uso do protetor solar Episol® loção FPS15 (Mantecorp Indústria Química e Farmacêutica Ltda., Rio de Janeiro, Brasil) na face duas vezes ao dia. As voluntárias foram orientadas a fazer uso exclusivo do fotoprotetor 30 dias antes do início do uso do suplemento oral. O tratamento teve a duração de 360 dias, e as voluntárias compareceram mensalmente ao centro de pesquisa.

O estudo previu a inclusão de 45 voluntárias. Só participaram do ensaio clínico mulheres que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após explicação completa do estudo. Após a obtenção do TCLE, foram subme-

tidas à avaliação dermatológica geral, verificando se atendiam aos critérios de inclusão necessários (idade entre 35 e 60 anos; usuárias habituais de fotoprotetor facial FPS 15 por no mínimo 30 dias anteriores ao início do tratamento; fototipo I a III na classificação de Fitzpatrick; sem histórico sabido de reação alérgica aos produtos em teste e a frutos do mar; livres de doenças sistêmicas e/ou cutâneas que pudessem interferir na avaliação do envelhecimento cutâneo).

As voluntárias foram esclarecidas sobre as exigências durante o período do estudo, e tendo sido retiradas aquelas que não aderiram ao protocolo (deixaram de utilizar qualquer um dos produtos em sua dose total diária ou menos de 50% da dose diária por mais de sete dias consecutivos ou 15 dias intercalados. Foram considerados critérios de exclusão ter e/ou apresentar qualquer dermatose, doença sistêmica ou necessidade de uso de medicamentos e/ou produtos que atrapalhassem a avaliação clínica do tratamento em questão; uso de cosmético no local da avaliação; uso de suplemento oral para fotoenvelhecimento; tabagismo; uso de drogas ilícitas; exposição solar intensa durante o estudo e nos 60 dias pré-estudo; gestação ou lactação.

Mensalmente, as voluntárias se submeteram à realização de ultrassom cutâneo com sonda de 22Mhz (DUB®-USB, SkinScanne – Luneburg, Alemanha) na face (região zigomática esquerda) e na face súpero-medial do braço esquerdo (4cm abaixo do limite inferior da implantação dos pelos axilares), bem como à aplicação de questionários de percepção de eficácia clínica pelo médico avaliador e pelo voluntário e, por fim, avaliação de segurança através do questionário de evento adverso. Também foram fotografadas (Canon® PowerShot G10, Oita, Japão); submetidas a avaliações clínicas, através de questionários subjetivos de resposta por parte dos médicos e de autoavaliação, e quanto à existência ou não de eventos adversos. Os critérios avaliados pelos questionários subjetivos de resposta por parte dos médicos e de autoavaliação pela voluntária foram: rugas, linhas finas de expressão, melanosos solares, outras hiperpigmentações, eritema, hidratação, viço, oleosidade, suavidade ao toque e aparência geral; os padrões de respostas possíveis foram: melhora completa, melhora acentuada, melhora moderada, melhora discreta, manutenção, piora discreta, piora moderada, piora acentuada e piora completa.

Utilizaram-se testes estatísticos não paramétricos, posto que as variáveis não tinham distribuição-padrão normal (Curva de Gauss), segundo o teste de Anderson-Darling. Estabeleceu-se para este estudo nível de significância de 0,05 (5%;  $p < 0,05$ ), com intervalos de confiança de 95%. Para analisar as respostas obtidas dos questionários médicos e das voluntárias, utilizou-se o teste de Igualdade de Duas Proporções; para as respostas de ultrassom foram usados os testes de Wilcoxon e de Friedman.

## RESULTADOS

O estudo foi finalizado com 33 (73,3%) das 45 voluntárias. Delas, sete desistiram por motivos pessoais, e cinco foram afastadas segundo os critérios de exclusão do estudo (ocorrência de: um caso de gravidez, um de cirurgia na coluna lombar, um de dengue e dois de uso de antibióticos), sem que nenhuma exclu-

são se tivesse devido ao uso do produto.

No questionário de eficácia respondido pelo médico (avaliação clínica) foram encontradas várias mudanças consideradas estatisticamente significantes em todos os quesitos ( $p < 0,05$ ). De acordo com as respostas ao questionário, em 360 dias de uso do produto, 6,1% das voluntárias apresentaram melhora de rugas; 9,1% de linhas finas; 12,1% das melanosos solares; 12,1% de outras hiperpigmentações; 9,1% do eritema; 84,9% da hidratação, 63,7% do viço; 12,1% da oleosidade; 84,8% da suavidade ao toque e, por fim, 45,4% da aparência geral da pele. Foi demonstrada significativa melhora dos parâmetros após 30 dias de uso do produto, sendo que em 330 dias foi notada estabilização dessa melhora. (Tabela 1, gráfico 1 e figura 1).

O questionário de eficácia de voluntários apontou resultados semelhantes aos da avaliação clínica de eficácia pelo médico. Os resultados obtidos em 330 dias foram melhora: 27,3% das rugas; 30,3% das linhas finas; 21,2% das melanosos solares; 21,2% de outras hiperpigmentações; 12,1% de eritema; 45,5% da hidratação; 42,4% do viço; 18,2% da oleosidade; 42,5% da suavidade ao toque e 48,6% da aparência geral. (Tabela 2, gráfico 2 e figura 1).

Pela análise ultrassonográfica, cujo resultado foi facilmente notado, conclui-se que houve aumento progressivo dos valores da densidade da derme em praticamente todas as visitas, havendo melhora no padrão de fibras colágenas e elásticas. No final do estudo (D360), com relação a seu início, houve aumento da densidade dérmica tanto na face (132,3%;  $p < 0,001$ ) quanto no braço esquerdo (51,9%;  $p < 0,001$ ), ou seja, áreas fotoexposta e fotoprotetida respectivamente, sendo essa melhora estatisticamente significativa em ambos os locais analisados. (Tabela 3, tabela 4, gráfico 3 e figura 2).

## DISCUSSÃO

O envelhecimento cutâneo é ocasionado pela radiação solar UV e por fatores endógenos.<sup>4</sup> Com a idade, há aumento dos radicais livres e diminuição dos mecanismos de defesa cutâneos acelerando o envelhecimento.<sup>3</sup> No entanto, dispomos de produtos antioxidantes para atenuar esse processo.<sup>18</sup>

A possibilidade de tratamentos capazes de estabilizar ou reverter as alterações do envelhecimento é relevante para ganho na qualidade de vida e saúde da população. Nessa batalha, surgem os nutracêuticos como uma promessa factível e de caráter sistêmico na abordagem do fotoenvelhecimento.

Pelo presente estudo, constatou-se, na avaliação clínica do médico e do voluntário, que a suplementação oral à base de proteína marinha e extratos de acerola, semente de uva e tomate pode ser importante para a melhoria de vários aspectos clínicos da pele fotoenvelhecida. Viu-se resposta favorável na melhoria de linhas finas, melanosos solares, outras hiperpigmentações, eritema, viço, oleosidade, suavidade ao toque e aparência geral, observados pelo médico e pelo voluntário. Observou-se significativa melhora desses sinais no início do tratamento e, depois, estabilização.

Em 1998, Kieffer et al.,<sup>15</sup> conduziram um estudo de 12 meses, tendo as voluntárias sido divididas em dois grupos nos três primeiros meses; um grupo usou exclusivamente placebo, e

Tabela 1 - P-valores da evolução dos parâmetros clínicos através da avaliação de eficácia médica durante os 360 dias de uso do nutracêutico

Significância estatística dos parâmetros avaliados pelo médico		D30	D150	D270	Significância estatística dos parâmetros avaliados pelo médico		D30	D150	D270		
Rugas	Mantida	D150	<0,001		Eritema	Moderada	D150	0,010			
		D270	<0,001	<0,001			D270	<0,001	0,001		
		D360	-	<0,001			<0,001	D360	-	0,010	<0,001
	Discreta	D150	0,001			Acentuada	D150	-			
		D270	<0,001	0,084			D270	-	-		
		D360	-	0,003			<0,001	D360	-	-	-
	Moderada	D150	0,02			Completa	D150	-			
		D270	0,001	-			D270	-	-		
		D360	-	0,02			0,001	D360	-	-	-
	Acentuada	D330	0,039	-			Mantida	D150	0,003		
		D270	-	-				D270	<0,001	0,099	
		D360	-	-		-		D360	0,004	<0,001	<0,001
Completa	D150	-			Discreta	D150	-				
	D270	-	-			D270	-	-			
	D360	-	-	-		D360	0,008	0,002	0,099		
Linha fina	Mantida	D150	<0,001		Moderada	D150	0,006				
		D270	<0,001	-		D270	<0,001	-			
		D360	0,001	<0,001		<0,001	D360	-	0,001	<0,001	
	Discreta	D150	-		Acentuada	D150	-				
		D270	-	-		D270	0,005	-			
		D360	0,001	<0,001		<0,001	D360	-	-	0,005	
	Moderada	D150	0,012		Completa	D150	-				
		D270	0,006	-		D270	-	-			
		D360	-	0,012		0,006	D360	-	-	-	
	Acentuada	D150	-		Hidratação	Mantida	D150	0,003			
		D270	-	-			D270	<0,001	-		
		D360	-	-			-	D360	0,049	-	0,02
Completa	D150	-		Discreta	D150	-					
	D270	-	-		D270	0,027	-				
	D360	-	-		-	D360	-	0,037	<0,001		
Melanoses	Mantida	D150	<0,001		Moderada	D150	<0,001				
		D270	<0,001	0,073		D270	<0,001	0,026			
		D360	-	<0,001		<0,001	D360	-	0,005	<0,001	
	Discreta	D150	0,006		Acentuada	D150	-				
		D270	-	-		D270	-	-			
		D360	-	<0,001		0,071	D360	-	-	-	
	Moderada	D150	0,005		Completa	D150	-				
		D270	<0,001	0,003		D270	-	-			
		D360	-	0,005		<0,001	D360	-	-	-	
	Acentuada	D150	-		Viço	Mantida	D150	0,001			
		D270	-	-			D270	<0,001	-		
		D360	-	-			-	D360	-	0,022	0,001
Completa	D150	-		Discreta	D150	-					
	D270	-	-		D270	-	-				
	D360	-	-		-	D360	-	0,084	0,084		
Outras Hiperpigmentações	Mantida	D150	0,014		Moderada	D120	<0,001				
		D270	<0,001	0,003		D270	<0,001	-			
		D360	0,04	<0,001		<0,001	D360	-	0,001	<0,001	
	Discreta	D150	-		Acentuada	D150	0,076				
		D270	-	-		D270	-	-			
		D360	0,04	0,003		0,071	D360	-	0,076	-	

Continuação...

Tabela 1 - P-valores da evolução dos parâmetros clínicos através da avaliação de eficácia médica durante os 360 dias de uso do nutracêutico

Significância estatística dos parâmetros avaliados pelo médico		D30	D150	D270	Significância estatística dos parâmetros avaliados pelo médico		D30	D150	D270
Oleosidade	Completa	D150	-		Aparência geral	Moderada	D150	0,001	
		D270	-	-			D270	0,005	-
		D360	-	-			D360	-	<0,001 0,001
	Mantida	D150	-			Acentuada	D150	0,01	
		D270	-	-			D270	0,076	0,282
		D360	<0,001	<0,001			<0,001	D360	-
	Discreta	D150	0,024			Completa	D150	-	
		D270	-	0,083			D270	-	-
		D360	<0,001	0,003			<0,001	D360	-
	Moderada	D150	0,004			Moderada	D150	<0,001	
		D270	-	0,057			D270	<0,001	-
		D360	0,076	<0,001			0,01	D360	-
Acentuada	D150	-		Discreta	D150	-			
	D270	0,076	0,076		D270	-	0,041		
	D360	-	-		0,076	D360	-	-	
Suavidade	Completa	D150	-		Moderada	D150	<0,001		
		D270	-	-		D270	<0,001	0,026	
		D360	-	-		D360	-	<0,001	<0,001
	Mantida	D150	0,001		Acentuada	D150	-		
		D270	<0,001	-		D270	0,076	-	
		D360	0,027	-		0,02	D360	-	-
	Discreta	D150	0,083		Completa	D150	-		
		D270	-	0,048		D270	-	-	
		D360	0,017	<0,001		0,032	D360	-	-

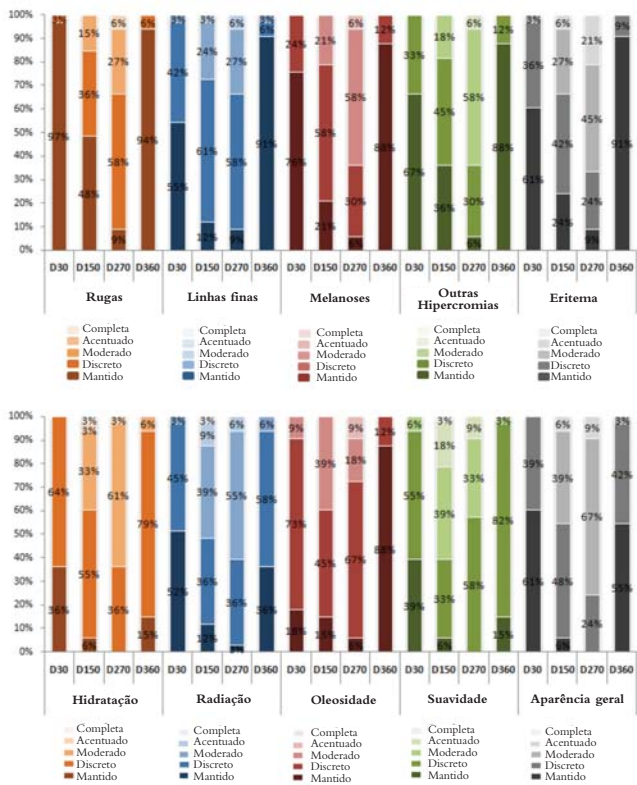


Gráfico 1: Evolução dos parâmetros clínicos através da avaliação de eficácia médica durante os 360 dias de uso do nutracêutico



Figura 1: Foto de voluntária que fez uso do nutracêutico por 360 dias: percebe-se melhora da aparência geral da face, à custa da melhora das linhas finas periorbitais, profundidade do sulco nasogeniano e viço

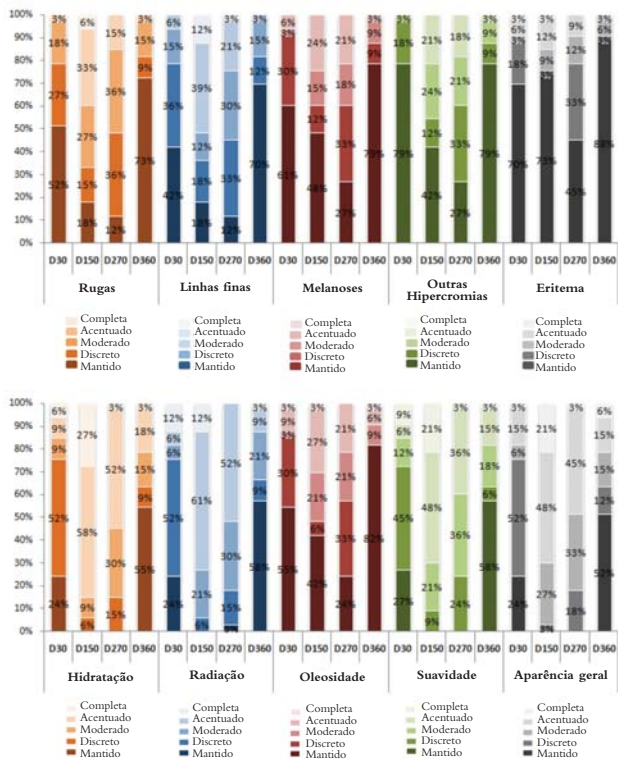
Tabela 2 - P-valores da evolução dos parâmetros clínicos através da avaliação de eficácia das voluntárias durante os 360 dias de uso do nutracêutico

Significância estatística dos parâmetros avaliados pelas voluntárias			D30	D150	D270	Significância estatística dos parâmetros avaliados pelas voluntárias		D30	D150	D270	
Rugas	Mantida	D150	0,004			Eritema	Moderada	D150	0,012		
		D270	0,001	-				D270	0,024	-	
		D360	0,076	<0,001	<0,001			D360	-	0,099	-
	Discreta	D150	-				Acentuada	D150	0,005		
		D270	-	0,049				D270	0,010	-	
		D360	0,056	0,099	0,008			D360	-	0,024	0,046
	Moderada	D150	-				Completa	D150	-		
		D270	0,097	-				D270	-	-	
		D360	-	-	0,049			D360	-	-	-
	Acentuada	D150	0,001				Mantida	D150	-		
		D270	0,087	0,085				D270	0,046	0,024	
		D360	-	0,001	0,087			D360	0,071	-	<0,001
Completa	D150	-			Discreta	D150	0,046				
	D270	-				D270	-	0,001			
	D360	-	-	-		D360	0,046	-	0,001		
Linhas finas	Mantida	D150	0,032		Hidratação	Moderada	D150	-			
		D270	0,006	-				D270	-	-	
		D360	0,026	<0,001			<0,001	D360	-	-	-
	Discreta	D150	0,097				Acentuada	D150	-		
		D270	-	-				D270	-	-	
		D360	0,022	-		0,040		D360	-	-	-
	Moderada	D150	-				Completa	D150	-		
		D270	-	0,071				D270	-	-	
		D360	-	-		-		D360	-	-	-
	Acentuada	D150	0,001				Mantida	D150	0,003		
		D270	0,073	-				D270	0,003	-	
		D360	-	<0,001		0,024		D360	0,012	<0,001	<0,001
Completa	D150	0,039			Discreta	D150	<0,001				
	D270	-	-			D270	0,002	-			
	D360	-	0,039	-		D360	<0,001	-	-		
Melanoses	Mantida	D150	-		Viço	Moderada	D150	-			
		D270	0,006	0,076				D270	0,030	0,030	
		D360	-	0,011			<0,001	D360	-	-	-
	Discreta	D150	0,071				Acentuada	D150	<0,001		
		D270	-	0,040				D270	<0,001	-	
		D360	0,030	-		0,016		D360	-	0,001	0,004
	Moderada	D150	0,087				Completa	D150	0,021		
		D270	0,046	-				D270	-	0,006	
		D360	-	-		-		D360	-	0,006	-
	Acentuada	D150	0,039				Mantida	D150	0,003		
		D270	0,073	-				D270	0,012	-	
		D360	-	0,012		0,024		D360	0,006	<0,001	<0,001
Completa	D150	-			Discreta	D150	<0,001				
	D270	-	-			D270	0,002	-			
	D360	-	-	-		D360	<0,001	-	-		
Outras Hiperchromias	Moderada	D150	0,003		Moderada	D150	0,073				
		D270	<0,001	-			D270	0,011	-		
		D360	-	0,003		<0,001	D360	0,073	-	-	
	Discreta	D150	-				Acentuada	D150	<0,001		
		D270	-	-				D270	<0,001	-	
		D360	-	-		0,016		D360	-	<0,001	<0,001

Continuação...

**Tabela 2 - P-valores da evolução dos parâmetros clínicos através da avaliação de eficácia das voluntárias durante os 360 dias de uso do nutracêutico**

Significância estatística dos parâmetros avaliados pelas voluntárias			D30	D150	D270	Significância estatística dos parâmetros avaliados pelas voluntárias			D30	D150	D270	
Oleosidade	Completa	D150	-			Moderada	D150	-				
		D270	0,039	0,039	D270		0,022	-				
		D360	-	-	-		D360	-	-	0,097		
	Mantida	D150	-			Acentuada	D150	<0,001				
		D270	0,012	-			D270	0,003	-			
		D360	0,017	0,001	<0,001		D360	-	-	0,049		
	Discreta	D150	0,011			Completa	D150	-				
		D270	-	-			D270	-	0,024			
		D360	0,001	-	<0,001		D360	-	0,024	-		
	Moderada	D150	0,024			Mantida	D150	0,003				
		D270	0,024	-			D270	0,003	-			
		D360	-	-	-		D360	0,022	<0,001	<0,001		
Acentuada	D150	0,056			Discreta	D150	<0,001					
	D270	-	-			D270	0,004	0,046				
	D360	-	0,021	0,073		D360	0,001	-	-			
Suavidade	Completa	D150	-			Moderada	D150	0,021				
		D270	-	-			D270	0,005	-			
		D360	-	-	-		D360	-	-	-		
	Mantida	D150	0,001			Acentuada	D150	0,004				
		D270	0,001	-			D270	0,007	-			
		D360	0,013	<0,001	<0,001		D360	-	0,004	0,007		
	Discreta	D150	0,001			Completa	D150	0,024				
		D270	0,071	0,099			D270	-	0,024			
		D360	<0,001	-	0,039		D360	-	0,073	-		



**Gráfico 2:** Evolução dos parâmetros clínicos através da avaliação de eficácia das voluntárias durante os 360 dias de uso do nutracêutico

o outro o mesmo suplemento oral aqui estudado. Assim como nós, os autores encontraram melhora dos aspectos da pele por meio de avaliação fotográfica (linhas finas, envelhecimento global, telangiectasias e hiperpigmentações), na autoavaliação da pele e no ganho na densidade da pele medida por meio ultrassonográfico que demonstrou ganho na espessura dérmica papilar e reticular, sem presença de efeitos colaterais sérios.<sup>15</sup>

O uso favorável de produtos enriquecidos com Complexo Biomarinho na formulação, na abordagem de sinais de envelhecimento cutâneo, também foi descrito por Heule, em 1992. Devido a seu conhecimento de que, para melhorar a pele fotoenvelhecida, era preciso mais do que um cosmético, o pesquisador realizou estudo-piloto com o Complexo Biomarinho. Houve melhora tanto objetiva quanto subjetiva dos sintomas do envelhecimento cutâneo, observando-se atenuação das linhas finas de expressão e da pigmentação cutânea. Seu estudo durou 90 dias e incluiu análise ultrassonográfica da região periorcular, que evidenciou aumento da espessura da epiderme e da derme, 8,3% e 83,3% respectivamente.<sup>19</sup>

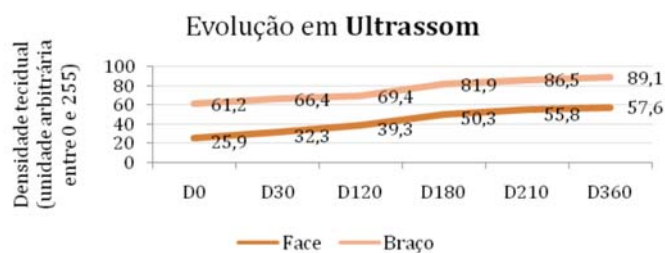
Costa et al., em 2011,<sup>16</sup> demonstraram que o uso do produto objeto deste estudo, durante 120 dias, foi eficaz na melhora das características da pele envelhecida, sendo os valores encontrados estatisticamente significantes em análises objetivas e subjetivas. Pela avaliação médica e da voluntária, os autores observaram melhora clínica para rugas, linhas finas de expressão,

**Tabela 3 - Resultados do ultrassom visita-visita durante os 360 dias de uso do nutracêutico**

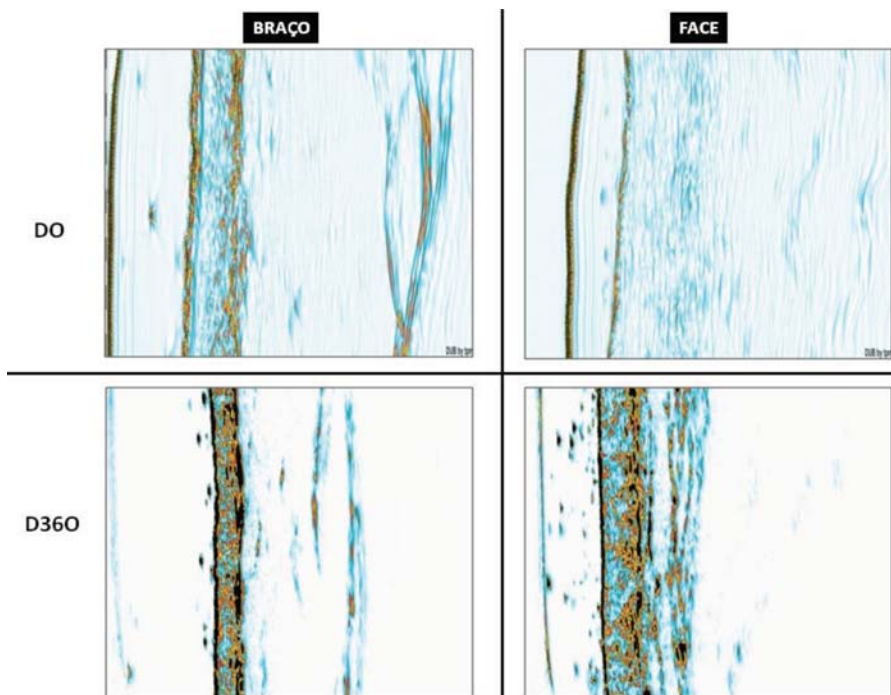
Densidade	Face						Braço					
	D0	D30	D120	D180	D210	D360	D0	D30	D120	D180	D210	D360
Média	25,9	32,3	39,3	50,3	55,8	57,6	61,2	66,4	69,4	81,9	86,5	89,1
Mediana	25	32	39	51	54	55	63	66	69	83	87	88
Desvio-padrão	6,2	6,8	7,6	6,6	7,8	8,4	12,3	12,4	8,8	11,7	12,4	12,8
Q1	22	28	33	48	51	52	56	61	65	73	76	79
Q3	29	35	44	54	63	63	67	74	78	91	96	99
N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
IC	2,1	2,3	2,6	2,3	2,6	2,9	4,2	4,2	3	4	4,2	4,4

**Tabela 4 - P-valores da análise ultrassonográfica obtidos nas visitas durante os 360 dias de uso do nutracêutico**

	D0	D30	D90	D180	D210	
Face	D30	<0,001				
	D120	<0,001	<0,001			
	D180	<0,001	<0,001	<0,001		
	D210	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	D360	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
Braço	D30	0,012				
	D120	0,001				
	D180	<0,001	<0,001	<0,001		
	D210	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
	D360	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001



**Gráfico 3:** Evolução da análise dos dados do ultrassom durante os 360 dias de uso do nutracêutico



**Figura 2:** Ultrassom comparativo

outras hiperchromias, hidratação, viço, suavidade ao toque e aparência geral. Na corneometria, houve aumento de 25,41% na face e 35,17% no braço, e na pHmetria houve redução de 10,37% na face e 10,10% no braço. Conseqüentemente, obser-

vou-se melhora da hidratação cutânea e redução (acidificação) do pH da pele, marcador ideal da pele hidratada. Houve significativa redução da seborreia, demonstrada pela redução de 29,26% nos parâmetros iniciais da sebumetria. Pela análise



ultrassonográfica, houve aumento gradual dos parâmetros da pele para face e braço de 49,94% e 13,90%, respectivamente. Todos os parâmetros numéricos mencionados foram estatisticamente significativos.

A acidez da pele tem fundamental relevância para a hidratação cutânea, com capacidade de controlar a coesão e a integridade da camada córnea da epiderme. Essa acidez é de essencial importância para a barreira epidérmica antimicrobiana e para estabelecer a permeabilidade da barreira epidérmica.<sup>17</sup> O que explica essa função na permeabilidade epidérmica é a capacidade de as enzimas que secretam os lípidos da barreira lipídica bilmelar serem ativadas em pH ácido, assim potencializando a integridade e a coesão do estrato córneo e aumentando a capacidade de hidratação da pele.<sup>17,20</sup> Em nossos achados clínicos, encontramos melhora da aparência geral da pele das voluntárias, achado certamente corroborado pela capacidade hidratante atribuída a essa combinação nutracêutica, como já relatado em trabalhos anteriores.<sup>16</sup>

A vitamina C também tem a capacidade de estabilizar e reduzir a sensibilidade térmica do colágeno, estimulando a produção de colágeno *in vitro* e *in vivo*, e protegendo a pele do fotodano.<sup>21</sup> Tais benefícios podem sustentar o aumento progressivo da densidade dérmica obtida com o uso do suplemento, sendo ele de grande valia na recuperação da pele envelhecida.

O licopeno está diminuído na xerose cutânea, que é o maior sinal de desidratação da pele e o estágio inicial da formação das ritides.<sup>20,22,23</sup> A vitamina C associada a ele sequestra os radicais livres e defende a pele dos danos causados pela exposição às radiações.<sup>24-26</sup> A presença do licopeno no nutracêutico é capaz de melhorar a hidratação, fato constatado em nossos resul-

tados e já sugerido por Costa et al. no estudo referido.<sup>16</sup>

A ingestão oral de polifenóis previne alteração da barreira da epidérmica e melhora a proteção da pele contra o UVB; o extrato de semente de uva, presente no produto em teste, tem ajudado na melhora da hidratação cutânea, já que é elemento rico em polifenóis.<sup>22</sup> Nesses polifenóis encontramos altas concentrações de flavanoides que, em estudos *in vitro*, mostram atividade antioxidante maior do que as vitaminas E e C.<sup>27</sup> No presente estudo, os resultados demonstrados pelas análises objetivas e subjetivas reforçam nossa inferência de como um produto à base de polifenóis tem a capacidade de melhorar o aspecto da pele envelhecida, restabelecendo hidratação mais intensa e gerando maior tolerância aos raios UVB.<sup>22</sup>

A relevância e credibilidade do estudo se deram não só pelo longo tempo de uso do composto, mas também pela qualidade e confiabilidade da análise dos resultados, que foram devidas à análise subjetiva do próprio voluntário e clínica do médico, e também foram subsidiadas pelo instrumental de alto padrão, com registro fotográfico digital e ultrassonografia dérmica.

## CONCLUSÃO

O presente estudo foi capaz de nos apresentar excelente alternativa de tratamento para a pele fotoenvelhecida, levando-nos à conclusão da confiabilidade de eficácia e segurança a longo prazo do uso de nutracêutico à base de proteína marinha, acerola concentrada e extratos de semente de uva e tomate para melhorar os aspectos da manifestação cutânea do fotoenvelhecimento, documentada por registros fotográfico, ultrassonográfico e avaliação clínica e pessoal. ●

## REFERÊNCIAS

1. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Greiter F, Kraus EW. Preventive treatment of sunburn dermatoheliosis, and skin cancer with sun-protective agents. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (editors). *Dermatology In General Medicine*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Publishers; 1987. p. 1507–22.
2. Larnier C, Ortonne JP, Venot A, Faivre B, Béani JC, Thomas P, Brown TC, et al. Evaluation of cutaneous photodamage using a photographic scale. *Br J Dermatol*. 1994;130(2):167-73.
3. Scharfetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, Herrmann G, Ma W, Kuhr L, Meewes C, et al. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol*. 2000; 35(3):307-16.
4. Makrantonaki E, Zouboulis CC. Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1119:40-50.
5. Zouboulis ChC. Intrinsic skin aging. A critical appraisal of the role of hormones. *Hautarzt*. 2003; 54(9):825-32.
6. Schieke SM. Photoaging and infrared radiation. Novel aspects of molecular mechanisms. *Hautarzt*. 2003; 54(9):822-4.
7. Fisher GJ, Talwar HS, Lin J, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of photoaging in human skin in vivo and their prevention by all-trans retinoic acid. *Photochem Photobiol*. 1999; 69(2):154-7.
8. Montagner S, Costa A. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An. Bras. Dermatol*. 2009; 84(3): 263-9.
9. Widmer R, Ziaja I, Grune T. Protein oxidation and degradation during aging: Role in skin aging and neurodegeneration. *Free Radic Res*. 2006; 40(12):1259–68.
10. Shami NJIE, Moreira EAM. Licopeno como agente antioxidante. *Rev Nutr*. 2004; 17(2): 227-36.
11. Siqueira CA, Risso BC, Ferreira SRG. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(5): 550-9.
12. Aust O, Stahl W, Sies H, Tronnier H, Heinrich U. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. *Int J Vitam Nutr Res*. 2005; 75(1):54-60.
13. Ruzsnyák S, Szent-György A. Vitamin nature of flavones. *Nature* 1936; 138:798.
14. Noroozi M, Angerson WJ, Lean MEJ. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(6):1210–8.
15. Kieffer ME, Efsen J. Imedeem in the treatment of photoaged skin: an efficacy and safety trial over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 1998;11(2):129-36.
16. Costa A, Lindmark L, Arruda LHF, et al. Clinical, biometric and ultrasound assessments of effects of daily use of a nutraceutical composed of lycopene, acerola extract, grape seed extract and Biomarine Complex in photoaged human skin. *An Bras Dermatol*. Forthcoming 2012 Mar - Apr.
17. Mauro TM. SC pH: Measurement, Origins, and Functions. In: Elias PM, Feingold KR. *Skin Barrier*. New York: Taylor & Francis Group; 2006. p.223-229.
18. Bogdan Allemann I, Baumann L. Antioxidants used in skin care formulations. *Skin Therapy Lett*. 2008;13(7):5-9.
19. Heule F. An oral approach to the treatment of photodamaged skin: a pilot study. *J Int Med Res*. 1992;20(3):273-8.
20. Costa A. Hidratação cutânea. *RBM Rev Bras Med*. 2009;66(Ed. Esp. Dermatologia):15-21.
21. Tebib K, Rouanet JM, Besancon P. Antioxidant effects of dietary polymeric grape seed tannins in tissues of rats fed a high cholesterol-vitamin E-deficient diet. *Food Chem*. 1997;59(1):135–141.
22. Darwin M, Patzelt A, Gehse S, Schanzer S, Benderoth C, Sterry W, et al. Cutaneous concentration of lycopene correlates significantly with the roughness of the skin. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;69(3):943-7.
23. Costa A, Pires MC, Gonçalves HS, Gontijo B, Bechelli L. Estudo clínico observacional de eficácia e segurança do uso de extratos de *Imperata cylindrica* e de *Triticum vulgare*. *RBM Rev Bras Med*. 2009; 66(8):249-53.
24. Amara-Mokrane YA, Lehucher-Michel MP, Balansard G, Duménil G, Botta A. Protective effects of alpha-hederin, chlorophyllin and ascorbic acid towards the induction of micronuclei by doxorubicin in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*. 1996; 11(2):161-7.
25. Duthie SJ, Ma A, Ross MA, Collins AR. Antioxidant supplementation decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Cancer Res*. 1996;56(6):1291-5.
26. Lupulescu A. Estrogen use and cancer risk: a review. *Int J Vitam Nutr Res*. 1994;64(1):3-14.
27. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci*. 1993;84:407-412.