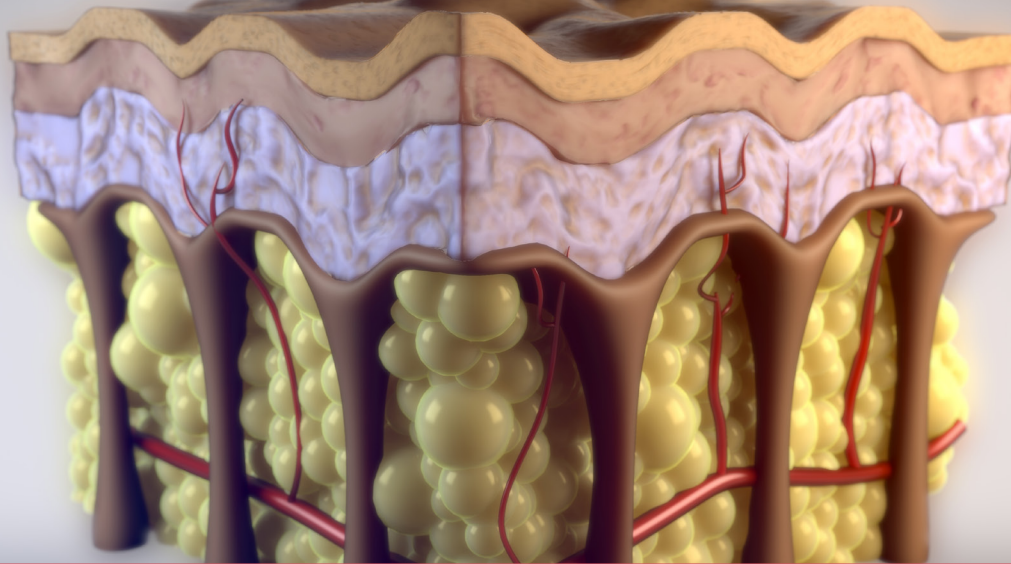


Celulite: estratégia de uso de suplementos a base de colágeno



Cellulite: strategy of using of collagen-based supplements

Resumo

A celulite envolve etiologias multifatoriais e, portanto, exige tratamento que englobe todos os aspectos da fisiopatologia dessa condição. As alterações do relevo cutâneo devido à degradação e desestruturação da matriz extracelular dérmica são comumente aceitas como parte da fisiopatologia da celulite e devem ser alvo da abordagem para um tratamento eficaz. Por esta razão, a suplementação oral baseada no colágeno hidrolisado é uma estratégia interessante para tratar a celulite, restaurando a estrutura normal da derme e do tecido adiposo subcutâneo e melhorando a aparência da pele afetada pela celulite. Associação do colágeno hidrolisado com compostos bioativos que atuam nos aspectos multifatoriais da celulite é a estratégia mais recomendada. Os exemplos citados neste artigo serão fornecidos com base na literatura recente sobre compostos que podem influenciar na melhora da celulite.

Palavras-chave: celulite, lipodistrofia ginoide, matriz extracelular, tecido conjuntivo, tecido adiposo subcutâneo, suplementos orais, colágeno hidrolisado, peptídeos bioativos de colágeno.

Abstract

Cellulite involves a multifactorial etiology and, therefore, requires a treatment that covers all aspects of its pathophysiology. Changes in the skin relief due to a degraded and disturbed dermal extracellular matrix are commonly accepted as part of the cellulite's pathophysiology and should be a key target for an effective treatment. Oral supplementation based on collagen hydrolysate is an interesting approach to treat cellulite, restoring the normal structure of the dermis and subcutaneous adipose tissue and improving the appearance of cellulite-affected skin. The association of collagen hydrolysate with bioactive compounds that act on the multifactorial aspects of cellulite is the most recommended strategy. The examples given in this article will be provided based on the current literature on compounds that can positively influence cellulite condition.

Keywords: cellulite, gynoid lipodystrophy, extracellular matrix, connective tissue, subcutaneous adipose tissue, oral supplements, collagen hydrolysate, bioactive collagen peptides.

A celulite é um problema complexo que afeta aproximadamente 85% das mulheres com idade superior a 20 anos. As regiões comumente afetadas são as coxas, quadril e nádegas, e a celulite é caracterizada por ondulações visíveis espontaneamente ou sob pressão mecânica^{1,2}. Por definição, segundo Zerini et al.³, celulite é uma alteração metabólica localizada do tecido adiposo subcutâneo que altera o formato do corpo, levando à aparência da pele denominada de “casca de laranja” ou “tipo-queijo cottage” ou acolchoado.

O aparecimento da celulite pode afetar negativamente a qualidade de vida de mulheres². Hexsel et al.² desenvolveram e validaram um questionário como instrumento de avaliação de pacientes com celulite. Para fins práticos, recomenda-se a versão resumida do questionário para uso na clínica diária, para avaliar a celulite como o componente principal de alteração da qualidade de vida.

Várias terapias têm sido propostas para o tratamento da celulite, incluindo a redução de peso, exercícios, massagem e produtos tópicos, assim como suplementos orais e alimentos funcionais. Para estabelecer uma estratégia de sucesso no tratamento da celulite é fundamental o conhecimento da sua fisiopatologia⁴.

Fisiopatologia da celulite

Cientificamente, a celulite é denominada por diversos termos na tentativa de adequar à fisiopatologia. A denominação (hidro) lipodistrofia ginoide é a mais utilizada, indicando que a celulite é uma condição que afeta tipicamente as mulheres (ginoide) e caracteriza-se pelo acúmulo de gordura (lipo) e líquidos (hidro) que provocam desarranjo (distrofia) da matriz extracelular do tecido conjuntivo dérmico⁵.

A celulite é um fenômeno fisiológico – ou, pelo menos, tem uma origem fisiológica e multicausal, com a coexistência de um número de fatores que podem provocá-la, perpetuá-la ou

exacerbá-la: arquitetura do tecido conjuntivo, hormonal (estrogênio), microvascular, genética, dieta e estilo de vida⁶.

Embora a celulite seja muito comum em mulheres saudáveis não obesas, ela é agravada pela condição de sobrepeso. Sabe-se que o grau de celulite é positivamente correlacionado com o índice de massa corporal (IMC). Mirrashed et al.⁷ e Hexsel et al.⁸ relataram que mulheres com sobrepeso e obesas apresentam estrutura de tecido conjuntivo dérmico enfraquecida, que conduz ao aumento da extrusão de tecido adiposo na derme e, conseqüentemente, ao aparecimento das ondulações na superfície da pele.

Três hipóteses principais têm sido postuladas para explicar a fisiologia da celulite: fatores inflamatórios, alterações vasculares e alterações dos septos do tecido conjuntivo, parecendo haver relevante componente hormonal^{2,3,5,9,10}.

Há tempos se discute se as deficiências de fluxo sanguíneo local ou um aumento da espessura do tecido adiposo subcutâneo são mais importantes no desenvolvimento da celulite. Para Emanuele⁴, estes processos estão interligados. Em uma abordagem moderna, a disfunção microvascular associada com a presença de polimorfismo específico no gene que codifica a enzima conversora de angiotensina (ECA), bem como a expressão reduzida da adipocina adiponectina no tecido adiposo subcutâneo desempenham papéis chave para o desenvolvimento da celulite⁴.

A causa da celulite ainda é uma questão de extenso debate e não está completamente elucidada. Atualmente ela é considerada uma alteração microcirculatória endócrino-metabólica que causa alterações na matriz extracelular e mudanças estruturais no tecido adiposo subcutâneo¹¹. É comumente aceito que o tecido conjuntivo dérmico e subcutâneo, enfraquecido devido às alterações e ao desarranjo da matriz extracelular, desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da celulite e contribui para a aparência da pele por ela afetada^{5,9,12}. Segundo Hexsel et al.¹, a flacidez é componente importante da celulite e agrava ainda mais as alterações de relevo na maioria dos pacientes, principalmente, com mais de 30 anos.

Racional sobre o uso de suplementos a base de colágeno como abordagem para melhorar a celulite

A maioria das abordagens terapêuticas concentra-se na indução da lipólise ou redução do edema. No entanto, a celulite é uma alteração complexa da pele com etiologia multifatorial, e, justamente por este motivo, estabelecer estratégia que foque em todos os aspectos da fisiopatologia é importante para o sucesso do tratamento.

Na literatura científica, poucos estudos têm sido publicados sobre os efeitos diretos de nutrientes, compostos bioativos dos alimentos ou suplementos alimentares na morfologia e aparência da celulite. O uso de suplementos alimentares é uma estratégia interessante, frente aos produtos de uso tópico, para entregar ingredientes capazes de melhorar as condições da celulite. Isto porque, quando ingeridos, os ingredientes são absorvidos e distribuídos diretamente na camada mais profunda da pele – a derme – e no tecido adiposo subcutâneo, que são muito vascularizados, podendo exercer suas ações biológicas na região afetada.

Recentemente foi publicado um estudo demonstrando que a suplementação oral com suco de *chokeberry* (*Aronia melanocarpa*) rico em polifenóis (25 mg de antocianidinas/100 g de suco) por 90 dias melhorou a morfologia da pele com celulite, reduzindo a espessura do tecido subcutâneo e o edema¹³.

Considerando que as alterações da matriz extracelular do tecido conjuntivo dérmico e subcutâneo, bem como a flacidez, são componentes chaves da fisiologia da pele acometida pela celulite, terapias com o objetivo de restaurar a matriz extracelular e melhorar a elasticidade e firmeza da pele são abordagens estratégicas para melhorar a condição da celulite^{6,10,11,14}.

Ortonne et al.¹⁵ observaram que, independentemente da idade, a presença de celulite corresponde a um desgaste da camada dérmica, maior comprimento da interface derme-tecido subcutâneo e um decréscimo da densidade dérmica. Parâmetros biomecânicos da pele como elasticida-

de e extensibilidade são negativamente afetados pelo grau de envolvimento da celulite.

O uso da suplementação oral com colágeno hidrolisado específico baseia-se na premissa de que peptídeos bioativos de colágeno possuem efeito estimulador sobre o metabolismo celular da derme, aumentando a biossíntese de proteínas da matriz extracelular e, conseqüentemente, restaurando a estrutura dérmica^{16,17}. Estudos clínicos têm reportado a eficácia da suplementação com colágeno na melhora dos sinais do envelhecimento cutâneo¹⁷⁻¹⁹.

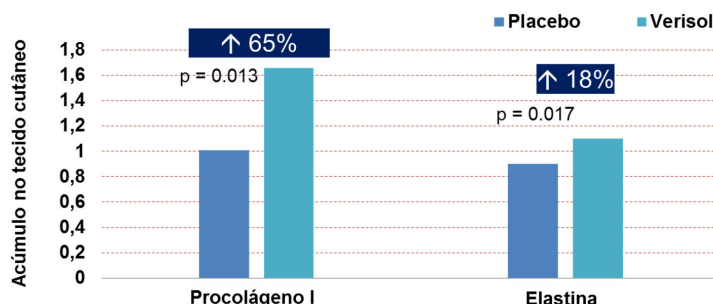
O colágeno hidrolisado é um ingrediente obtido por um processo tecnológico de hidrólise enzimática, que consiste em múltiplas etapas de degradação do colágeno nativo de pele de animais. Este processo é otimizado para originar peptídeos de colágeno com atividade biológica específica em diferentes tecidos e, especialmente, para estimular o metabolismo das células da derme e melhorar clinicamente as propriedades da pele¹⁶. Estudos comprovam que os peptídeos bioativos de colágeno oriundos da ingestão do colágeno hidrolisado são absorvidos através da mucosa intestinal, aparecem no sangue na forma de peptídeos parcialmente intactos²⁰⁻²² e são acumulados na pele por até 96 h²⁰. No tecido cutâneo, exercem efeito de estimulação do metabolismo anabólico, ou seja, estimulam os fibroblastos a produzirem proteínas da MEC, principalmente colágeno tipo I e proteoglicanas como decorina e biglicana. Portanto, colágeno hidrolisado tem a capacidade de aumentar a expressão do colágeno tipo I e de proteoglicanas, envolvidos na formação e sustentação de fibras elásticas dérmicas, ocasionando, assim, a diminuição da flacidez e melhorando a hidratação e suavidade da pele¹⁶⁻¹⁸.

Proksch et al.¹⁸ demonstraram que a ingestão diária de 2,5 g de colágeno hidrolisado específico (VERISOL®), por 8 semanas, aumentou a elasticidade da pele em comparação com o placebo. Em outro estudo clínico de seguimento¹⁷, a melhora da elasticidade pôde ser explicada pelo aumento da biossíntese de colágeno e elastina no tecido conjuntivo dérmico de mulheres entre 45 e 65 anos de idade que receberam 2,5 g diários do

mesmo colágeno por 8 semanas. Nesse estudo, a ingestão de colágeno aumentou significativamente

o conteúdo de procolágeno I (65%) e de elastina (18%) em relação ao placebo (Figura 1).

Figura 1. Efeito da suplementação com colágeno hidrolisado específico (VERISOL®) no acúmulo de colágeno I e elastina na pele de mulheres.



Fonte: Adaptado de: Proksch et al.¹⁷

A eficácia da suplementação com colágeno hidrolisado na celulite foi recentemente demonstrada por Schunck et al.²³ A ingestão diária de 2,5 g do mesmo colágeno hidrolisado específico (VERISOL®) teve impacto positivo sobre as mulheres com grau de celulite moderado. Nesse estudo clínico, duplo-cego, aleatorizado, controlado por placebo, 105 mulheres com idades entre 24 e 55 anos receberam aleatoriamente 2,5 g de colágeno ou placebo por 6 meses. Em cada grupo, as mulheres foram classificadas como peso normal (IMC <25) ou sobrepeso (IMC >25). Além da melhora do grau da celulite nas mulheres com peso normal, os resultados também revelaram significativa diminuição da ondulação da pele da região da coxa, bem como aumento da densidade da derme após 6 meses de suplementação. A eficácia também foi observada nas mulheres com sobrepeso, porém os efeitos foram menos pronunciados em relação

às mulheres com peso normal.

No que diz respeito ao modo de ação, pode-se especular que a eficácia do colágeno no tratamento da celulite está baseada no seu impacto positivo sobre a síntese do tecido conjuntivo dérmico²³. Estes achados adicionam novas evidências dos benefícios da suplementação com colágeno e postulam nova estratégia de pesquisa para prevenção e tratamento da celulite.

Associação de compostos bioativos na suplementação a base de colágeno

A associação de colágeno hidrolisado com compostos capazes de reduzir a adipogênese, aumentar a termogênese, melhorar o fluxo da microcirculação e evitar a formação e/ou eliminar os radicais livres é uma abordagem viável e promissora para o tratamento da celulite (Quadro 1).

Quadro 1. Estratégia atual para combater a celulite

1. Fortalecer/Redensificar a matriz dérmica e subcutânea
2. Reduzir a adipogênese
3. Aumentar a termogênese (lipólise)
4. Melhorar a microcirculação
5. Prevenir e neutralizar radicais livres

Fonte: Adaptado de: Hexsel et al.¹⁴

A rota mais eficiente para a remoção de gordura dos adipócitos seria aumentar os níveis de proteínas de desacoplamento mitocondrial e “queimar” a gordura localmente (termogênese). Vários agentes são relatados para melhorar este processo e podem ser combinados com o colágeno. Metilxantinas (cafeína, aminofilina, teofilina, teobromina), agonistas de PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* - receptores ativados pelo proliferador de peroxissoma), *Centella asiatica*, hidroxicitrato de *Garcinia cambogia*. As metilxantinas são comumente usadas devido ao seu efeito proposto na lipólise por meio da inibição da fosfodiesterase, aumentando os níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMP). Agonistas de PPAR, tais como ácido linoleico conjugado (CLA) e ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs), evitam a acumulação de lipídios nos adipócitos, diminuem a espessura de gordura subcutânea e reduzem a projeção do tecido subcutâneo adiposo na derme, melhorando a aparência da celulite. A *Centella asiatica* mostrou redução significativa do diâmetro dos adipócitos especialmente na região gluteofemoral e uma diminuição da fibrose do tecido conjuntivo. O hidroxicitrato de *Garcinia cambogia*, também conhecida como tamarindo malabar, é um inibidor da lipogênese e tem sido usado por si só ou em conjunto com *Gymnema sylvestre* para ajudar a reduzir o peso corporal, podendo melhorar a aparência da celulite^{6,10,14}.

A combinação do colágeno com compostos que melhoram o fluxo da microcirculação também é interessante. Pressão capilar aumentada, diminuição da pressão osmótica do plasma e aumento na pressão osmótica intersticial (ou diminuição no fluxo linfático) conduzem ao edema intercelular na celulite. Muitos extratos vegetais são reportados a melhorar a microcirculação periférica e facilitar a drenagem linfática, como *Ginkgo biloba*, *Centella asiatica*, *Ruscus aculeatus*, *Fucus vesiculosus* L., *Vitis vinifera*, *Cynara scolymus*, *Melilotus officinalis*, e minerais, como o silício.

O aumento da pressão osmótica intersticial e a retenção de líquidos na celulite, consequentemente,

comprimem os vasos sanguíneos, provocando hipóxia tecidual e liberação de citocinas inflamatórias. Enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase, são úteis para prevenir a formação de produtos oxidativos que ativam as citocinas inflamatórias e enzimas proteolíticas que, consequentemente, degradam o tecido conjuntivo adjacente. Além disso, as vitaminas antioxidantes, como ácido ascórbico e vitamina E, carotenoides (betacaroteno e licopeno), bem como flavonoides e taninos, contribuem para neutralizar a ação dos radicais livres nas membranas de células subcutâneas e da derme e são importantes compostos a serem associados ao colágeno hidrolisado.

Conclusão

Os avanços no desenvolvimento de terapias efetivas para combater a celulite estão intimamente relacionados aos avanços nas descobertas e compreensão da fisiopatologia desta condição complexa. A investigação básica dos aspectos moleculares, celulares e teciduais da celulite em paralelo a estudos de eficácia clínica é fundamental para o desenvolvimento e estabelecimento de terapias de sucesso.

Considerando a relevância das alterações da matriz extracelular na celulite e a necessidade de restaurar esta matriz, o uso de suplementos a base de colágeno hidrolisado em associação com outros componentes que atuam em diferentes aspectos da fisiopatologia da celulite é uma abordagem terapêutica relevante. Esta abordagem é útil para o tratamento da celulite, já que as sinergias entre os compostos bioativos podem melhorar seus sinais e sintomas.

Porém, é importante salientar que não existe um tratamento que pode ser definido como a terapia final e definitiva para esta condição. A celulite é uma condição multifatorial que requer abordagem multidisciplinar para o tratamento. Essa é a razão pela qual ainda é difícil indicar um tratamento único e eficaz.

1. HEXSEL, D.M.; DAL'FORNO, T.; HEXSEL, C.L. A validated photonumeric cellulite severity scale. **J Eur Acad Dermatol Venereol**; 23 (5): 523-528, 2009.
2. HEXSEL, D.; WEBER, M.B.; TABORDA, M.L. et al. Celluqol[®] - instrumento de avaliação de qualidade de vida em pacientes com celulite. **Surg Cosmet Dermatol**; 3 (2): 96-101, 2011.
3. ZERINI, I.; SISTI, A.; CUOMO, R. et al. Cellulite treatment: A comprehensive literature review. **J Cosmet Dermatol**; 14 (3): 224-240, 2015.
4. EMANUELE, E. Cellulite: Advances in treatment: Facts and controversies. **Clin Dermatol**; 31 (6): 725-730, 2013.
5. DE LA CASA ALMEIDA, M.; SUAREZ SERRANO, C.; REBOLLO ROLDÁN, J. et al. Cellulite's aetiology: A review. **J Eur Acad Dermatology Venereol**; 27: 273-278, 2013.
6. HEXSEL, D.; SOIREFMANN, M. Cosmeceuticals for cellulite. **Semin Cutan Med Surg**; 30 (3): 167-170, 2011.
7. MIRRASHED, F.; SHARP, J.C.; KRAUSE, V. et al. Pilot study of dermal and subcutaneous fat structures by MRI in individuals who differ in gender, BMI, and cellulite grading. **Skin Res Technol**; 10 (3): 161-168, 2004.
8. HEXSEL, D.M.; ABREU, M. RODRIGUES, T.C. et al. Side-by-side comparison of areas with and without cellulite depressions using magnetic resonance imaging. **Dermatol Surg**; 35 (10): 1471-1477, 2009.
9. KHAN, M.H.; VICTOR, F.; RAO, B. et al. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. **J Am Acad Dermatol**; 62 (3): 361-370, 2010.
10. RAWLINGS, A.V. Cellulite and its treatment. **Int J Cosmet Sci**; 28 (3): 175-190, 2006.
11. ROSSI, A.M.; KATZ, B.E. A modern approach to the treatment of cellulite. **Dermatol Clin**; 32 (1): 51-59, 2014.
12. CHRIST, C.; BRENKE, R.; SATTTLER, G. et al. Improvement in Skin Elasticity in the Treatment of Cellulite and Connective Tissue Weakness by Means of Extracorporeal Pulse Activation Therapy. **Aesthetic Surg J**; 28 (5): 538-544, 2008.
13. SAVIKIN, K.; MENKOVIĆ, N.; ZDUNIĆ, G. et al. Dietary supplementation with polyphenol-rich chokeberry juice improves skin morphology in cellulite. **J Med Food**; 17 (0): 582-587, 2014.
14. HEXSEL, D.; ORLANDI, C.; ZECHMEISTER DO PRADO, D. Botanical extracts used in the treatment of cellulite. **Dermatologic Surg**; 31 (7 Pt 2): 866-872, 2005.
15. ORTONNE, J.P.; ZARTARIAN, M.; VERSCHOORE, M. et al. Cellulite and skin ageing: Is there any interaction? **J Eur Acad Dermatology Venereol**; 22: 827-834, 2008.
16. ZAGUE, V.; DE FREITAS, V.; ROSA, C. et al. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. **J Med Food**; 14 (0): 1-7, 2011.
17. PROKSCH, E.; SCHUNCK, M.; ZAGUE, V. et al. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. **Skin Pharmacol Physiol**; 27 (3): 113-119, 2014.
18. PROKSCH, E.; SEGGER, D.; DEGWEIT, J. et al. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. **Skin Pharmacol Physiol**; 27 (1): 47-55, 2014.
19. MAIA-CAMPOS, P.; MELO, M.O.; CALIXTO, L.S. et al. An Oral Supplementation Based on Hydrolyzed Collagen and Vitamins Improves Skin Elasticity and Dermis Echogenicity: A Clinical Placebo-Controlled Study. **Clin Pharmacol Biopharm**; 2015 (3).
20. OESSER, S.; ADAM, M.; BABEL, W. et al. Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). **J Nutr**; 129 (10): 1891-1895, 1999.
21. IWAI, K.; HASEGAWA, T.; TAGUCHI, Y. et al. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. **J Agric Food Chem**; 53 (16): 6531-6536, 2005.
22. WATANABE-KAMIYAMA, M.; SHIMIZU, M.; KAMIYAMA, S. et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. **J Agric Food Chem**; 58 (2): 835-841, 2010.
23. SCHUNCK, M.; ZAGUE, V.; OESSER, S. et al. Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides Has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology. **J Med Food**; 18 (12): 1340-1348, 2015.