



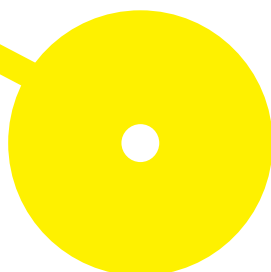
MESTRADO

FARMÁCIA – Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia

Suplementos alimentares com ácido hialurónico: evidências científicas e produtos existentes no mercado *online*

Beatriz Alves Peixoto

09/2024





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



**Suplementos alimentares com ácido hialurónico: evidências científicas e produtos
existentes no mercado *online***

Autor

Beatriz Alves Peixoto

Orientadores

Professora Doutora Patrícia Carla dos Santos Correia, REQUIMTE/LAQV, Escola Superior
de Saúde, Instituto Politécnico do Porto
Professora Doutora Cláudia Marta Libreiro de Pinho, REQUIMTE/LAQV, Escola Superior de Saúde,
Instituto Politécnico do Porto

**Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos
necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia –Área de
Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia
pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

Resumo

O ácido hialurónico encontra-se em muitos tecidos humanos e é responsável pela integridade das fibras de colagénio, ajudando na sustentação, elasticidade e hidratação da pele. Este trabalho apresenta como objetivos analisar as evidências científicas quanto à eficácia de suplementos alimentares com ácido hialurónico na hidratação, antienvhecimento e reparação tecidular, e recolher dados relativos aos suplementos alimentares com ácido hialurónico comercializados *online* em Portugal. A metodologia da revisão sistemática consistiu no levantamento de artigos na Pubmed, Clinical Trials e Medline. A pesquisa de suplementos alimentares foi realizada através da plataforma Google. Quanto à eficácia na hidratação e antienvhecimento consideraram-se oito artigos, havendo um aumento na elasticidade e na hidratação, e uma diminuição nas rugas. Na reparação tecidular incluíram-se quatro artigos, registando-se uma diminuição na dor e uma melhoria da função física e qualidade de vida. Foram analisados 20 *websites* e 68 suplementos, sendo a cápsula a forma de apresentação mais comum, 120 mg a dose mais habitual, e a indicação de uso como antienvhecimento a mais mencionada. Existe uma larga oferta de suplementos com ácido hialurónico em *websites* portugueses e o uso destes produtos parece melhorar a saúde articular, aumentar a hidratação e reduzir os sinais de envelhecimento da pele.

Palavras-chave: ácido hialurónico, suplementos alimentares, hidratação, antienvhecimento, reparação tecidular

Abstract

Hyaluronic acid is present in several human tissues, being responsible for collagen fibers integrity, helping in the support, elasticity, and hydration of skin. This work aims to discuss the scientific evidence regarding the efficacy of hyaluronic acid supplements as moisturizer, anti-aging, and tissue repair agent, and to collect data from dietary supplements with hyaluronic acid sold online in Portugal. The systematic review involved collecting articles from Pubmed, Clinical Trials and Medline. The search for dietary supplements with hyaluronic acid was made in Google platform. Eight studies about hydration and anti-aging efficacy were considered, showing an elasticity and hydration increase, and a decrease in wrinkles. Concerning to tissue repair efficacy, four articles were included, and there was a pain decrease and an improvement in physical function and quality of life. A total of 20 websites and 68 supplements were analyzed, with capsules being the most common presentation form, 120 mg being the most used dose, and anti-aging being the most frequently mentioned indication of use. There is a large offer of dietary supplements with hyaluronic acid in portuguese websites and the use of these products seem to improve joint health and skin hydration, and to reduce skin aging.

Keywords: hyaluronic acid, dietary supplements, hydration, anti-aging, tissue repair

Índice

Resumo.....	II
Abstract.....	III
Índice de tabelas.....	VI
Índice de figuras.....	VII
Lista de abreviaturas e siglas.....	VIII
1. Introdução.....	1
1.1. Suplementos Alimentares.....	1
1.1.1. Enquadramento legal.....	1
1.1.2. Consumo de Suplementos Alimentares.....	3
1.2. Ácido Hialurónico.....	5
1.2.1. Estrutura química, fontes e mecanismo de ação.....	5
1.2.2. Absorção após administração por via oral.....	7
1.2.3. Indicações de uso.....	8
1.2.3.1. Olhos.....	8
1.2.3.2. Sistema digestivo.....	9
1.2.3.3. Sistema músculo-esquelético.....	9
1.2.3.4. Pele.....	9
1.3. Avaliação do estado da pele e articulações.....	10
1.3.1. Avaliação da Pele.....	10
1.3.2. Avaliação do estado da osteoartrite.....	13
1.4. Fundamentação e objetivos.....	14
2. Métodos.....	15
2.1. Evidências científicas das indicações de uso do ácido hialurónico.....	15
2.2. Recolha e análise de suplementos alimentares com ácido hialurónico.....	16
3. Resultados e discussão.....	17
3.1. Revisão sistemática.....	17
3.1.1. Hidratação e antienvelhecimento.....	18
3.1.2. Reparador tecidual.....	26
3.2. Suplementos com ácido hialurónico comercializados em <i>websites</i>	32
3.2.1. Forma farmacêutica.....	33

3.2.2. Fonte e peso molecular do ácido hialurónico.....	33
3.2.3. Outras substâncias ativas.....	34
3.2.4. Doses e posologia.....	35
3.2.5. Indicações de uso.....	36
3.2.6. Contraindicações, reações adversas e interações.....	37
3.2.7. Outras informações.....	37
4. Conclusão.....	39
5. Referências bibliográficas.....	40
6. Anexos.....	47
6.1. Anexo I.....	47

Índice de tabelas

Tabela 1: Legislação específica de suplementos alimentares.....	2
Tabela 2: Legislação horizontal, comum aos géneros alimentícios.....	2
Tabela 3: Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo o anagrama PICO.....	15
Tabela 4: Estudos relativos ao efeito do ácido hialurónico na hidratação e antienvhecimento.	20
Tabela 5: Estudos relativos ao efeito do ácido hialurónico na reparação tecidual.....	28
Tabela 6: Frequência absoluta dos ingredientes ativos encontrados, para além do ácido hialurónico, nos 68 suplementos alimentares analisados.....	34
Tabela 7: Frequência das indicações de uso mencionadas nos suplementos alimentares.....	36
Tabela 1-A: Suplementos alimentares com ácido hialurónico comercializados online.....	47

Índice de figuras

Figura 1: Evolução do consumo de SA em Portugal de 2011 a 2021.	3
Figura 2: Consumo de SA em Portugal entre 2015 e 2016, por sexo e faixa etária.	4
Figura 3: Estrutura química do ácido hialurónico.	5
Figura 4: Absorção oral do ácido hialurónico.	7
Figura 5: Indicações de uso e efeitos do ácido hialurónico.	8
Figura 6: Fluxograma da estratégia de pesquisa.	17

Lista de abreviaturas e siglas

ADL – *Activities of Daily Living*

AH – Ácido hialurónico

ASAE – Autoridade Alimentar e Económica

CLIA– *Chemiluminescence immunoassay*

DGAV – Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

KOOS – *Knee injury and osteoarthritis outcome score*

OA – Osteoartrite

PCR – Proteína C reativa

PM – Peso molecular

SA – Suplemento(s) alimentar(es)

SD – Sem dados

SF-36 – *Short Form-36 health survey*

VAS – *Visual Analog Scale*

WOMAC – *Western Ontario and McMaster universities*

12-VS – *12-point linkert visual scale*

1. Introdução

1.1. Suplementos Alimentares

Os suplementos alimentares (SA) são um género alimentício que tem como objetivo complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal, não substituindo um regime alimentar variado. Desta forma, os SA não possuem propriedades profiláticas, de tratamento ou de cura de doenças. Podem ser constituídos por vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, plantas e extratos de plantas. São comercializados em cápsulas, pastilhas, comprimidos, saquetas de pó, ampolas de líquido e outras formas similares, destinam-se a ser tomados em quantidades reduzidas (Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas, 2003).

1.1.1. Enquadramento legal

A Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é o organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar, sendo a Autoridade Alimentar e Económica (ASAE) a entidade responsável pela fiscalização do cumprimento das normas (Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas, 2015).

Os SA têm de ser notificados à DGAV antes de serem colocados no mercado. Esta notificação é efetuada através de um *e-mail* onde é enviado o “*Dossier* de notificação” constituído pela tabela de notificação, bem como a cópia da rotulagem e do folheto de informação ao consumidor (se aplicável). A tabela de notificação é um documento disponibilizado pela DGAV no qual se refere o nome do SA, a forma de apresentação, requisitos legais, a lista dos ingredientes (vitaminas/minerais ou outras substâncias) e as alegações nutricionais e de saúde. A cópia da rotulagem consiste numa cópia da cartonagem ou da embalagem aplanada, em que todas as menções devem ser legíveis. Após o envio do *e-mail* o suplemento encontra-se autorizado para ser colocado no mercado (DGAV, 2023).

A rotulagem dos SA não pode conter referências que atribuam ao produto propriedades profiláticas, de tratamento, prevenção ou de cura. Como menção obrigatória, o rótulo deve referir: a denominação de suplemento alimentar; a lista de ingredientes (nutrimentos ou substâncias que

caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza, vitaminas e minerais) com os alergénios devidamente assinalados; as informações relativas a vitaminas e minerais, expressas em percentagem dos valores de referência; as quantidades de cada ingrediente relativas à toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo; a toma diária recomendada; as advertências “não deve ser excedida a toma diária indicada” e “o produto deve ser guardado fora do alcance das crianças”; a indicação de que “o produto não substitui um regime alimentar variado”; o estado físico/apresentação; o lote (Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas, 2015). Os SA além de obedecerem à legislação específica para os mesmos (Tabela 1) (DGAV, 2024), obedecem também à regulamentação geral sobre géneros alimentícios (legislação horizontal) (Tabela 2) (DGAV, s.d.).

Tabela 1: Legislação específica de suplementos alimentares (DGAV, 2024).

Legislação	Descrição
Decreto-Lei nº 136/2003	Legislação dos suplementos alimentares dos Estados-Membros
Decreto-Lei nº 118/2015	Legislação dos suplementos alimentares dos Estados-Membros

Tabela 2: Legislação horizontal, comum aos géneros alimentícios (DGAV, s.d.).

Legislação	Descrição
Regulamento (CE) nº 178/2002	Princípios e normas gerais da legislação alimentar
Regulamento (CE) nº 1169/2011	Informação ao consumidor sobre géneros alimentícios
Regulamento (CE) nº 1924/2006	Alegações nutricionais e de saúde dos alimentos
Regulamento (EU) nº 432/2012	Alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de risco de doença ou desenvolvimento e a saúde das crianças
Regulamento (CE) nº 1925/2006	Adição de vitaminas, minerais e outras substâncias aos alimentos
Regulamento (CE) nº 1170/2009	Vitaminas e minerais e respetivas formas em que podem ser adicionados aos alimentos, incluindo suplementos alimentares
Regulamento (UE) nº 2015-2283	Novos Alimentos e Ingredientes Alimentares
Regulamento (CE) nº 1333/2008	Aditivos
Regulamento nº 1881/2006	Contaminantes
Regulamento (CE) nº 1935/2004	Materiais e objetos destinados a entrar em contacto com alimentos
Regulamento (CE) nº 1334/2008 e nº 872/2012	Aromas

1.1.2. Consumo de Suplementos Alimentares

O consumo de SA tem expandido significativamente nos últimos anos, devido ao aumento da consciencialização pela população em relação à saúde e ao aumento da população geriátrica (Reportlinker, 2023b). Na Europa, o maior fator para o crescimento deste mercado é o aumento da prevalência de doenças relacionadas com o estilo de vida, nomeadamente a diabetes, a obesidade e problemas cardiovasculares. Além disso, a COVID-19 aumentou a procura por produtos que melhoram o sistema imunitário, como os SA com vitamina C e zinco (Reportlinker, 2023a). As plataformas de *e-commerce* têm um papel crucial neste mercado, uma vez que permitem fácil acesso a uma gama diversificada de produtos (Reportlinker, 2023b).

O consumo de SA em Portugal, aumentou de 2011 a 2018, de 12,6 a 26,4 % (Figura 1) (Marktest, 2023). Também o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física reportou que, entre 2015 e 2016, 26,6% da população portuguesa consumiu SA (Lopes et al., 2017). No entanto, em 2019 o consumo destes produtos sofreu uma pequena diminuição, que veio a recuperar até 2021. Nesse ano, 2,3 milhões de portugueses consumiram vitaminas ou outros SA, o que representa que 26,3% dos residentes no continente com 15 anos ou mais ingeriram SA (Marktest, 2023).

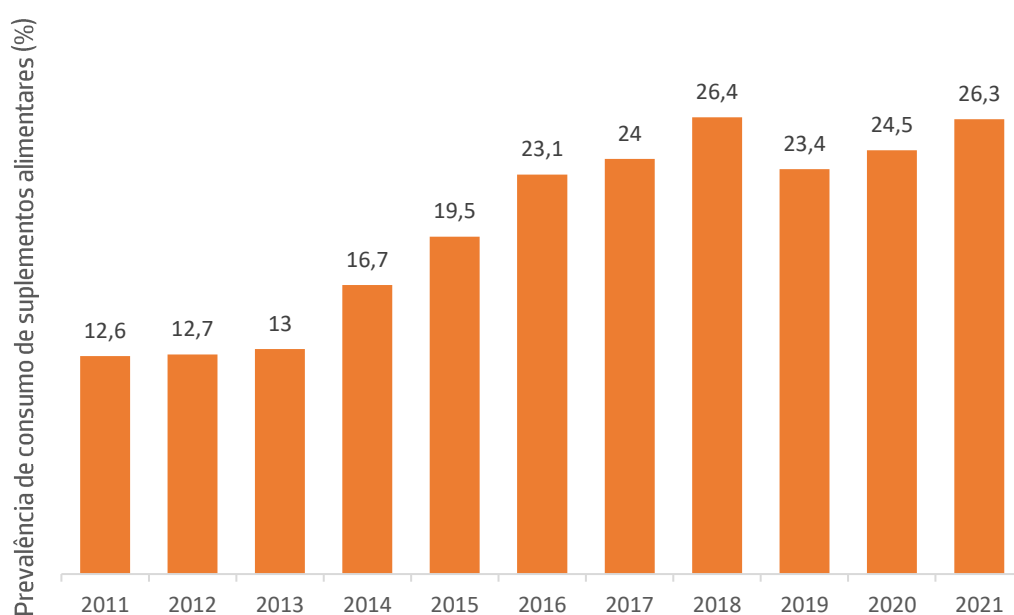


Figura 1: Evolução do consumo de SA em Portugal de 2011 a 2021 (Adaptado de: Marktest, 2023).

Quanto à distribuição do consumo de SA nalgumas franjas da população portuguesa, as taxas de consumo mais elevadas são nas mulheres, que vivem na zona do Grande Porto e em indivíduos entre os 45 e os 54 anos (Marktest, 2023). Noutro estudo, a prevalência de consumo entre 2015 e 2016 foi também superior em mulheres (31,5%), e em indivíduos adultos (29,2%) e idosos (28,4%) (Figura 2) (Lopes et al., 2017).

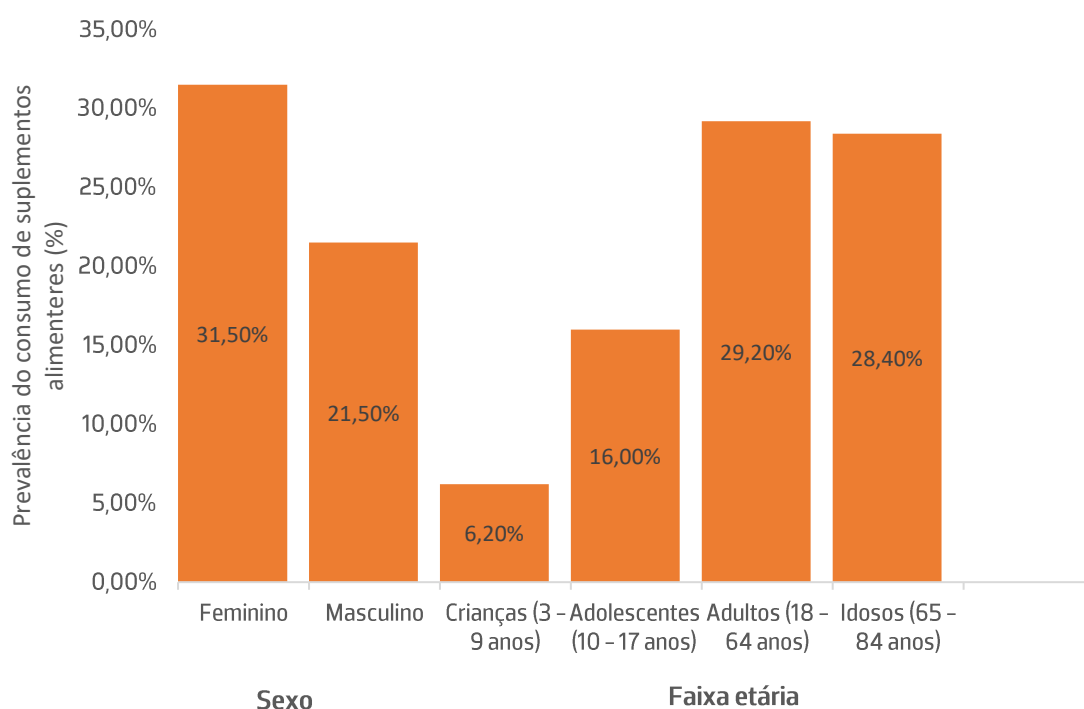


Figura 2: Consumo de SA em Portugal entre 2015 e 2016, por sexo e faixa etária (Adaptado de: Lopes et al., 2017).

No mesmo período referido anteriormente, os SA da categoria dos minerais são os mais consumidos pelos idosos (59,9%), sendo o cálcio o mais ingerido. Nas crianças os multivitamínicos são os mais consumidos (40,2%), sendo a principal vitamina a vitamina D. Sabe-se, também, que 41,1% das mulheres grávidas fez suplementação com ácido fólico antes de engravidar e 93,6% o fez durante o 1º trimestre da gravidez (Lopes et al., 2017).

Entre os ingredientes ativos presentes nos SA, o interesse pelo ácido hialurónico (AH) tem aumentado nos últimos anos devido às várias aplicações que pode ter na área farmacêutica, alimentar e cosmética, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e imunossupressoras. Em 2016 representava 7,2 biliões de dólares no mercado global, com a

expectativa de atingir os 15,4 bilhões em 2025 (Fallacara et al., 2018). No entanto, os dados sobre o seu consumo como SA são escassos.

1.2. Ácido Hialurônico

1.2.1. Estrutura química, fontes e mecanismo de ação

O AH é um glicosaminoglicano linear não sulfatado composto por dissacarídeos repetidos (β , 1-4)-ácido glicurônico (GlcA) e (β , 1-3)-N-acetilglucosamina (GlcNAc), sintetizado em animais e em alguns microrganismos (Figura 3) (Zheng et al., 2023). É um açúcar higroscópico que consegue armazenar até 1 000 vezes mais água que o seu peso molecular (PM) e aumenta até 10 000 vezes o seu volume molecular comparativamente ao seu estado “desidratado” (Rabah & Saglik Aslan, 2021).

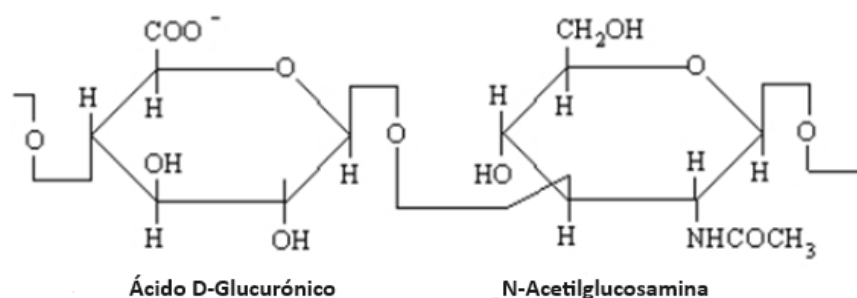


Figura 3: Estrutura química do ácido hialurônico (Adaptado de Necas et al., 2008).

No corpo humano existem, aproximadamente, 15 g de AH a cada 70 kg (Mira & Cartágenes, 2023), estando presente na pele (Hsu et al., 2021; Salwowska et al., 2016; Zheng et al., 2023), líquido sinovial (Hsu et al., 2021; Moskowitz, 2000; Salwowska et al., 2016; Zheng et al., 2023), humor vítreo (Moskowitz, 2000; Salwowska et al., 2016; Zheng et al., 2023), cartilagem (Hsu et al., 2021; Moskowitz, 2000), cordão umbilical (Hsu et al., 2021; Salwowska et al., 2016), vasos sanguíneos, cérebro e válvulas cardíacas (Hsu et al., 2021). O AH é responsável por manter as fibras de colagénio integras, ajudando assim na sustentação, elasticidade e hidratação da pele (Mira & Cartágenes, 2023).

Os efeitos biológicos do AH dependem do seu PM, podendo ser elevado (>1 MDa), intermédio (0,2-1 MDa) e baixo (6-200 kDa). O AH de elevado PM tem propriedades

viscoelásticas, lubrificantes, anti-inflamatórias e imunossupressoras, sendo o mais indicado a ser utilizado em suplementos para as articulações. O AH de médio e baixo PM tem propriedades imunoestimulantes e antiapoptóticas. O AH de baixo PM é o mais utilizado em cosméticos tópicos e cirurgia plástica, pois consegue penetrar o estrato córneo e aumentar a hidratação (Iaconisi et al., 2023).

O AH pode ser obtido através de fontes animais e microrganismos, entre outras (Graciela et al., 2023). As fontes animais (como a crista do galo e a cartilagem de tubarão) são cada vez menos utilizadas devido ao elevado custo, dificuldade em controlar o tecido animal, preocupações éticas (Marcellin et al., 2014), presença de proteínas animais e riscos de contaminação (Iaconisi et al., 2023). Os microrganismos do género *Streptococcus* são muito utilizados, uma vez que o AH é um dos componentes da sua cápsula extracelular. Atualmente o *Streptococcus zooepidemicus* é o mais utilizado devido à sua elevada taxa de produção de AH e fácil cultivo (Marcellin et al., 2014). A maior vantagem de utilizar estes microrganismos é a produção de AH usando glucose como fonte de carbono, uma matéria-prima altamente disponível. Como exemplo refere-se a utilização de resíduos de matéria vegetal provenientes da agricultura, que é degradada por alguns microrganismos, originando o denominado AH vegan ou AH de origem vegetal. O AH também pode ser produzido com recurso a enzimas hialuronidases purificadas produzidas em culturas de *Pasteurella multocida*. Este método tem a vantagem de não requerer o uso de células, mas ainda não se consegue produzir em larga escala (Graciela et al., 2023).

O AH pode atuar através de dois mecanismos, dependendo do seu PM: como uma molécula estruturalmente passiva ou como uma molécula sinalizadora. Atua como molécula passiva quando tem elevado PM, uma vez que, devido ao seu tamanho, higroscopicidade e viscoelasticidade, tem a capacidade de modular a hidratação de tecidos, o equilíbrio osmótico e as propriedades físicas da matriz extracelular, promovendo um espaço extracelular hidratado no qual as células de colagénio, fibras de elastina e outros componentes são vigorosamente mantidos. Quando atua como molécula sinalizadora interage com as suas proteínas de ligação. Dependendo do seu PM, da localização e de fatores específicos da célula (como o ciclo celular, vias de sinalização e expressão do recetor), a interação pode determinar ações opostas: atividade pró ou anti-inflamatória; promoção ou inibição de migração celular; ativação ou bloqueio da divisão e diferenciação celular (Fallacara et al., 2018).

1.2.2. Absorção após administração por via oral

Os polissacarídeos podem ser degradados por enzimas digestivas em monossacarídeos ou oligossacarídeos, os quais são absorvidos (Kawada et al., 2014). Não existem enzimas digestivas que degradem o AH, o que sugere que o AH não é degradado ou absorvido. No entanto, estudos em animais mostraram que o AH ingerido é absorvido e distribuído pelos tecidos (Kawada et al., 2014; Zheng et al., 2023). Em ratos, cerca de 90% do AH de elevado PM é absorvido pelo corpo e utilizado. 80% é excretado pela urina e os 10% que não foram absorvidos pelo corpo são excretados pelas fezes (Kawada et al., 2014). O AH de baixo PM é diretamente absorvido pelo intestino (Zheng et al., 2023), enquanto o de elevado PM é despolarizado pela microbiota intestinal. Assim, o AH de elevado PM é reduzido a fragmentos de vários kDa e oligossacarídeos insaturados, essencial para garantir que a sua biodisponibilidade (Šimek et al., 2023). Após ser absorvido pelo intestino, metabolizado no fígado ou transportado para várias partes do corpo, como os olhos, a pele e as articulações (Figura 4) (Kawada et al., 2014; Zheng et al., 2023).

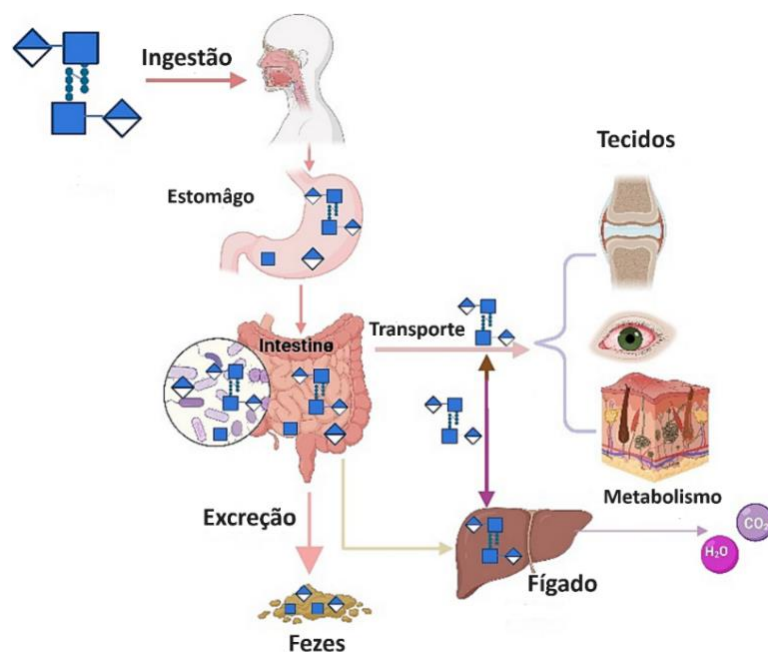


Figura 4: Absorção oral do ácido hialurônico (Adaptado de: Zheng, et al., 2023).

1.2.3. Indicações de uso

Com o envelhecer do corpo humano e a exposição a fatores externos, como a poluição e a radiação ultravioleta (Kawada et al., 2014), ocorre a diminuição da síntese de AH e aumenta a sua degradação (Salwowska et al., 2016). Assim, o AH é utilizado para melhorar ou prevenir sintomas desconfortáveis provocados por esta degradação (Zheng et al., 2023). Desta forma, o AH pode ser utilizado, a nível da pele, no sistema músculo-esquelético, a nível oftálmico, e no sistema digestivo (Figura 5).

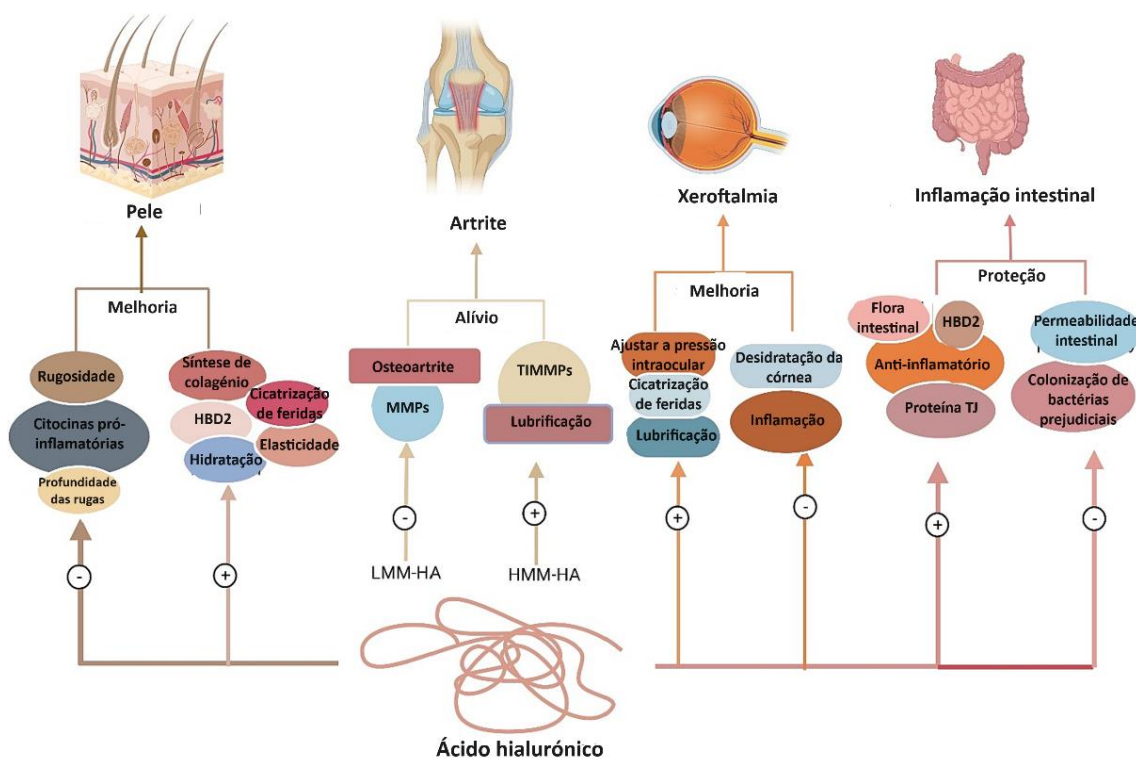


Figura 5: Indicações de uso e efeitos do ácido hialurônico (Adaptado de: Zheng, et al., 2023).

1.2.3.1. Olhos

Há vários tecidos oftálmicos que contêm AH, nomeadamente a córnea, o humor aquoso, a íris, o corpo vítreo e a retina (Zheng et al., 2023). O AH é frequentemente utilizado como lubrificante, uma vez que possui propriedades viscoelásticas e hidrofílicas, sendo comumente utilizado nas formulações de lágrimas artificiais para o tratamento do olho seco (Salwowska et

al., 2016; Zheng et al., 2023). O AH reduz a fricção, lubrifica o olho e desacelera a evaporação das lágrimas (Salwowska et al., 2016).

O AH também é utilizado durante e após cirurgias, uma vez que promove condições favoráveis à cicatrização, estabilizando o filme lacrimal, diminuindo o risco de adesões e formação de radicais livres, e normalizando a pressão intraocular (Salwowska et al., 2016).

1.2.3.2. Sistema digestivo

O AH está presente no intestino e tem a função de manter a estrutura, flexibilidade e hidratação do tecido. A administração oral de AH repara a função intestinal, melhora a barreira e a defesa epitelial intestinal e modula a microbiota intestinal (Zheng et al., 2023).

1.2.3.3. Sistema músculo-esquelético

O AH é um componente da cartilagem articular e do fluído sinovial. O AH presente na cartilagem é de elevado PM e com propriedades de viscoelasticidade, mas a sua quantidade vai diminuindo naturalmente ao longo dos anos, ou por lesões crónicas e inflamação. A sua principal aplicação é na osteoartrite (OA) do joelho. Esta patologia é caracterizada por uma diminuição do AH, o que provoca o aumento da fricção, acelera a degeneração da cartilagem, torna o movimento da articulação anormal, levando a dor no joelho e rigidez (Zheng et al., 2023).

O tratamento da OA do joelho com AH por aplicação intra-articular apresenta uma boa tolerabilidade e efeito terapêutico, reduzindo a dor, e sem efeitos adversos sistémicos. O AH vai estimular a síntese de matriz da cartilagem, prevenir a sua degradação, reduzir a inflamação, estimular a síntese de AH endógeno e aumentar a resiliência e hidratação da cartilagem (Salwowska et al., 2016). A administração de AH por via oral restaura a viscoelasticidade do líquido sinovial, diminui a dor e melhora a mobilidade (Necas et al., 2008; Zheng et al., 2023).

1.2.3.4. Pele

Aproximadamente 50% do AH sistémico encontra-se na pele, e a sua diminuição provoca uma redução na capacidade de reter água resultando em pele desidratada. O AH é vulgarmente

utilizado em formulações tópicas, para os olhos, face, pescoço e corpo, bem como em produtos anticelulite e antiestrias. As formulações líquidas têm o objetivo de preencher rugas pequenas e superficiais, dar elasticidade e flexibilidade à pele. Nestes casos, o AH forma uma camada protetora da pele resultando numa pele mais macia e suave (Salwowska et al., 2016). A administração por via oral de AH, melhora a elasticidade e a firmeza da pele e eleva a capacidade de retenção de água, reduzindo a formação de rugas (Hsu et al., 2021).

Quando administrado em formulação injetável, o AH é utilizado para corrigir contornos faciais, alterar o formato e volume de lábios, alterar o posicionamento do nariz e modelar os seios, as nádegas e o tórax. Estas correções duram cerca de 6 meses (Salwowska et al., 2016).

1.3. Avaliação do estado da pele e articulações

Uma vez que a literatura foca o uso e o potencial benefício da suplementação com AH na regeneração tecidual e manutenção da barreira cutânea, mais especificamente na OA e na hidratação e envelhecimento da pele, descrevem-se, de seguida, alguns instrumentos usados para avaliação das melhorias a estes dois níveis.

1.3.1. Avaliação da Pele

São vários os parâmetros que se podem utilizar para avaliar o estado da pele, sendo os mais importantes os níveis séricos de AH, a hidratação, a perda de água transepidermal, a elasticidade, a pigmentação, as rugas, assim como os níveis de colagénio e hemoglobina, de fibronectina, elastina, elastase 2 neutrofílica e proteína carbonilada. Todos estes parâmetros podem ser avaliados através de questionários realizados aos utilizadores, denominados de auto questionários. Contudo, o mais fiável é avaliar estes parâmetros através de instrumentos de medida.

Uma vez que o AH é responsável pela hidratação (devido à sua capacidade em reter água), pela capacidade de estimular a síntese endógena de colagénio, e possui atividade antioxidante, uma diminuição na sua quantidade leva ao envelhecimento cutâneo. Ou seja, peles que apresentem sinais de fotoenvelhecimento vão apresentar concentrações de AH mais baixas (Cerbo et al., 2015; Michelotti et al., 2021). Para avaliar a concentração sanguínea de AH, podem

ser utilizadas duas técnicas, a *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Cerbo et al., 2015) e a *Chemiluminescence immunoassay* (CLIA) (Michelotti et al., 2021). Através desta análise sanguínea é possível perceber que a ingestão de AH pode mimetizar o que ocorre fisiologicamente, promovendo uma autorregeneração endógena (Cerbo et al., 2015).

A hidratação é um dos parâmetros mais importantes a avaliar na pele. O Corneometer® é um método muito utilizado, reprodutível, preciso e rápido. Este instrumento mede a mudança na constante dielétrica no estrato córneo, pois a água tem uma constante dielétrica mais elevada (81) do que a maioria das outras substâncias (< 7), pelo que é possível relacionar o estado de hidratação com a alteração das propriedades dielétricas (Bauer, 2024a). O MoistureMeterSC® consiste num outro instrumento para medir a hidratação no estrato córneo e a espessura da camada seca do estrato córneo, através da constante dielétrica (Alanen et al., 2004). O NOVA meter® mede a hidratação do estrato córneo aplicando uma voltagem alternada na pele com eléctrodos espaçados e medindo a impedância (Schwartz & Park, 2012). O Skin Tester® mede o pH facial, hidratação, sebo, elasticidade e tonicidade, através de um ultrassom que emite um feixe, que é refletido pelo tecido dérmico de acordo com a sua densidade e tónus vascular. Além disso, determina o conteúdo de água intersticial e intracelular através de fotopletiografia e método reflectométrico (Cerbo et al., 2015).

A perda de água transepidérmica é outro parâmetro importante, e constitui uma característica fisiológica para medir a eficiência da barreira cutânea. No mercado existem diversos instrumentos não invasivos que têm sido estudados e desenvolvidos para a medição da perda de água transepidérmica. O Tewameter®, um instrumento de câmara aberta, contém sensores que registam a humidade relativa e a temperatura (Bauer, 2024b). O VapoMeter® é um instrumento com uma câmara cilíndrica fechada que contém sensores de humidade relativa e de temperatura (Schwartz et al., 2019).

A elasticidade pode ser avaliada por dois instrumentos de medida. Um desses instrumentos é o Skin Tester®, já referido anteriormente para avaliar a hidratação da pele. O outro instrumento é o Cutometer®, um instrumento de medição da elasticidade da pele não invasivo, que aplica sucção por vácuo, perpendicularmente à superfície da pele, e mede a deformação vertical ocorrida na pele. Este instrumento consegue refletir o estado da pele e mudanças na sua estrutura, fornecendo informação sobre elasticidade, viscoelasticidade e distensão (rigidez) (Dobrev, 2002).

A pigmentação é também um dos parâmetros relacionados com o envelhecimento cutâneo e pode ser avaliada através do Mexameter®, que mede os níveis de melanina/pigmentação e eritema/vermelhidão por reflexo (Aguirre et al., 2017). O teor de melanina pode também ser determinado pelo Cosmetics SIAscope® que utiliza análise espectrofotométrica intracutânea e quantifica alterações na hemoglobina, melanina e colagénio até 2 mm abaixo da superfície da pele (Schwartz & Park, 2012).

As rugas podem ser avaliadas por três instrumentos. O Clarity 2D Research Systems® faz uma análise fotográfica, capturando uma imagem de elevada qualidade de toda a face e, através de multi-espectros de cor branca e azul, revela condições na camada superficial da pele e abaixo dela (Schwartz et al., 2019). O PRIMOS 3D® realiza uma perfilometria da pele através de projeções de luz, que permitem avaliar quantitativamente as propriedades da superfície da pele e medir a profundidade e volume de rugas (Michelotti et al., 2021). O PRIMOS Compact® consiste de um sistema de ótica tridimensional que projeta na pele um padrão de listas, através de uma câmara, medindo o reflexo e calculando a profundidade das rugas (Göllner et al., 2017). O *software*, ASA-03RXD que permite realizar uma análise tridimensional da pele (Oe et al., 2017).

O conteúdo de colagénio e hemoglobina é importante já que o colagénio é um constituinte natural da pele que confere hidratação e elasticidade (Proksch et al., 2014) e o aumento da hemoglobina implica uma maior capacidade de transportar oxigénio, nutrientes e, por exemplo, fibroblastos, promovendo uma resistência ao envelhecimento cutâneo (Schwartz & Park, 2012). Estes dois parâmetros podem ser medidos através do Cosmetics SIAscope®, que já foi referido anteriormente para a determinação da melanina (Schwartz & Park, 2012).

Para a medição dos níveis de fibronectina, elastina, elaste 2 neutrofílica e proteína carbonilada, pode recorrer-se à técnica ELISA. A fibronectina é uma proteína naturalmente presente na matriz extracelular, tal como a elastina e o colagénio, e está associada à contratilidade dos fibroblastos. Uma exposição a radiação UV reduz os níveis de fibronectina e a contratilidade dos fibroblastos. Uma vez que a contratilidade dos fibroblastos contribui para a elasticidade da pele, a fibronectina tornou-se um biomarcador da pele fotoenvelhecida (Knott et al., 2010). A elastina fornece elasticidade ao tecido conjuntivo. Desta forma, uma pele que apresente sinais de fotoenvelhecimento tem uma deposição anormal no espaço extracelular, com degradação intracelular de elastina. A elastase 2 neutrofílica é o principal produto dos neutrófilos e tem como função degradação/ativação de proteínas, auxiliar a migração de

neutrófilos e morte de microrganismos. Consegue também degradar fibras de colagénio e elásticas. Por sua vez, a proteína carbonilada é um biomarcador para o stress oxidativo, e quando os níveis estão aumentados estamos perante uma pele que esteve cronicamente exposta a radiação ultravioleta e apresenta sinais de fotoenvelhecimento (Cerbo et al., 2015).

1.3.2. Avaliação do estado da osteoartrite

Um dos instrumentos mais utilizados nesta área é o questionário *Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index* (WOMAC). Consiste em 24 perguntas sobre dor, rigidez e função física, na qual o doente atribui uma pontuação entre zero e 100, sendo 100 a melhor saúde articular. O WOMAC é um dos questionários mais utilizados, uma vez que apresenta boa confiabilidade, consistência interna e pode ser autoadministrado. No entanto, a subescala sobre rigidez é vaga (Thirumaran et al., 2023).

A escala *Short Form-36 health survey* (SF-36) consiste em 36 itens para avaliar a função física, limitações, dor corporal, saúde em geral, vitalidade, funcionamento social e limitações relacionadas ao estado emocional e saúde mental (Nieman et al., 2013). É uma escala fácil de administrar, rápida de completar e deteta melhorias na intensidade da dor, contudo, não é específica para nenhuma patologia, é difícil diferenciar intensidades de dor, dificultando a avaliação do efeito do tratamento (Thirumaran et al., 2023).

O *12-point likert visual scale* (12-VS) para a dor articular avalia, através de questões, a saúde digestiva (obstipação, azia, inchaço, diarreia e náuseas), níveis de apetite (de manhã, à tarde e à noite), níveis de energia (de manhã, à tarde e à noite), sintomas de doença (febre, tosse, dor de garganta, congestão nasal e dor de cabeça), dor (articular, muscular e das costas), alergias, níveis de stress, concentração e bem-estar geral. Os participantes escolhem um valor de um a 12, correspondendo o 12 a um nível elevado do sintoma/sentimento.

Os seis minutos de caminhada consistem num instrumento utilizado para avaliar se a intervenção está ou não associada à habilidade de andar mais rápido. E por fim, a análise da proteína C reativa (CRP) avalia a inflamação sistémica.

O *Knee injury and osteoarthritis outcome score* (KOOS) é um questionário de 42 itens sobre os impactos a curto e longo prazo de lesões no joelho, como dor, atividades diárias, função

e qualidade de vida, com pontuação de zero a 100, sendo o 100 assintomático (Thirumaran et al., 2023).

1.4. Fundamentação e objetivos

Tendo em conta que a toma oral de AH é cada vez mais utilizada, é de fácil adesão e indolor (Zheng et al., 2023), e considerando algumas das principais ações relatadas na literatura para o AH presente em SA, os objetivos deste trabalho consistem em discutir as evidências científicas presentes na literatura, quanto à eficácia de SA com AH como hidratante, antienvelhecimento e reparador tecidual, e recolher, comparar e analisar os dados relativos aos SA com AH comercializados no mercado *online* em Portugal.

2. Métodos

2.1. Evidências científicas das indicações de uso do ácido hialurónico

A primeira parte do trabalho consistiu numa revisão sistemática realizada através de uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Clinical Trials e Medline, para a análise de estudos clínicos sobre a eficácia do AH como reparador tecidual, hidratante e antienvhecimento. Assim, a questão em estudo é “Os suplementos alimentares com ácido hialurónico são eficazes como reparadores tecidulares, hidratantes e antienvhecimento?”. Foram descritos os componentes da pergunta de pesquisa segundo o acrónimo PICO (Tabela 3).

Tabela 3: Componentes da pergunta de pesquisa, segundo o acrónimo PICO.

Descrição	Abreviação	Componente da pergunta	Palavras-Chave
População	P	Suplemento	Dietary supplement Nutraceutical Food supplement Supplementation
Intervenção	I	Ácido hialurónico	Hyaluronic acid HA Hyaluronan
Comparação	C	Estudos sem comparação	Not applicable
Outcome	O	Eficácia como reparador tecidual, hidratante e antienvhecimento	Tissue repair Moisturizer Anti-aging

A revisão sistemática foi realizada recorrendo-se aos operadores booleanos “AND” e “OR” através da seguinte equação de pesquisa: (Dietary supplement OR Nutraceutical OR Food supplement OR Supplementation) AND (Hyaluronic acid OR HA OR Hyaluronan) AND (Tissue repair OR Moisturizer OR Anti-aging).

Para a pesquisa foram aplicados os seguintes critérios de inclusão: estudos sobre o uso do AH como reparador tecidual, hidratante e/ou antienvhecimento; estudos em língua inglesa; ensaios clínicos, estudos comparativos, ensaios clínicos controlados, estudos observacionais e ensaios clínicos controlados randomizados; estudos com misturas de ingredientes ativos (contendo AH) ou AH isolado. Quanto aos critérios de exclusão retiraram-se: meta-análises,

revisões sistemáticas, revisões de literatura e ensaios pré-clínicos (*in vitro*, em linhas celulares e *in vivo*).

2.2. Recolha e análise de suplementos alimentares com ácido hialurónico

A segunda parte do trabalho consistiu num estudo descritivo e transversal baseado numa recolha dos SA com AH comercializados em plataformas de venda *online* em Portugal, seguida da análise dos dados presentes na rotulagem dos respetivos produtos.

Para a identificação dos *websites* que comercializam SA com AH foi utilizado o motor de pesquisa Google®, por ser o mais utilizado em Portugal (Jordan & Haywood, 2007; Thakor et al., 2011). Esta pesquisa foi conduzida utilizando a expressão de pesquisa “suplementos ácido hialurónico”, e orientada de acordo com as condições de pesquisa de um consumidor comum, que geralmente não utiliza muitos termos de pesquisa, não vai além da 1ª e 2ª páginas de pesquisa e raramente utiliza recursos de pesquisa avançada. Assim, pesquisaram-se os *websites* até à segunda página do motor de pesquisa (o que corresponde atualmente a cerca de 20 resultados) (Spink et al., 2001) e dos *websites* patrocinados. No caso dos *websites* que não continham imagem do rótulo, este foi obtido através do produto físico ou em outros *websites*.

Foram incluídos SA com AH isolado ou em combinação com outros ingredientes ativos e com referência a indicações de uso do produto. Foram ainda incluídos SA com formas orais sólidas ou líquidas (comprimidos, cápsulas, solução ou pós). Foram excluídos os *websites* que não comercializam SA (meramente informativos), SA repetidos e suplementos com o mesmo nome comercial e forma galénica, mas com embalagens de diferentes dimensões.

Todos os *websites* e produtos consultados para a realização deste estudo foram codificados de forma a garantir o anonimato.

A análise dos resultados obtidos baseou-se na identificação e recolha dos seguintes dados: fonte de AH, PM, dose, posologia, forma farmacêutica, lista de ingredientes ativos, indicações de uso, contraindicações, reações adversas, condições de conservação, e outra informação relevante disponibilizada no SA. Como referido anteriormente, nos casos em que não estava disponível a informação a recolher no SA de determinado *website*, foi realizada uma procura *online* do rótulo do suplemento a analisar, ou através do produto físico.

3. Resultados e discussão

3.1. Revisão sistemática

Através da equação de pesquisa referida anteriormente obtiveram-se 1299 artigos, dos quais 29 foram selecionados com base nos critérios de inclusão e exclusão. Após a análise do resumo foram excluídos 17 artigos, restando 12, que após a leitura do texto completo foram incluídos na revisão (Figura 5).

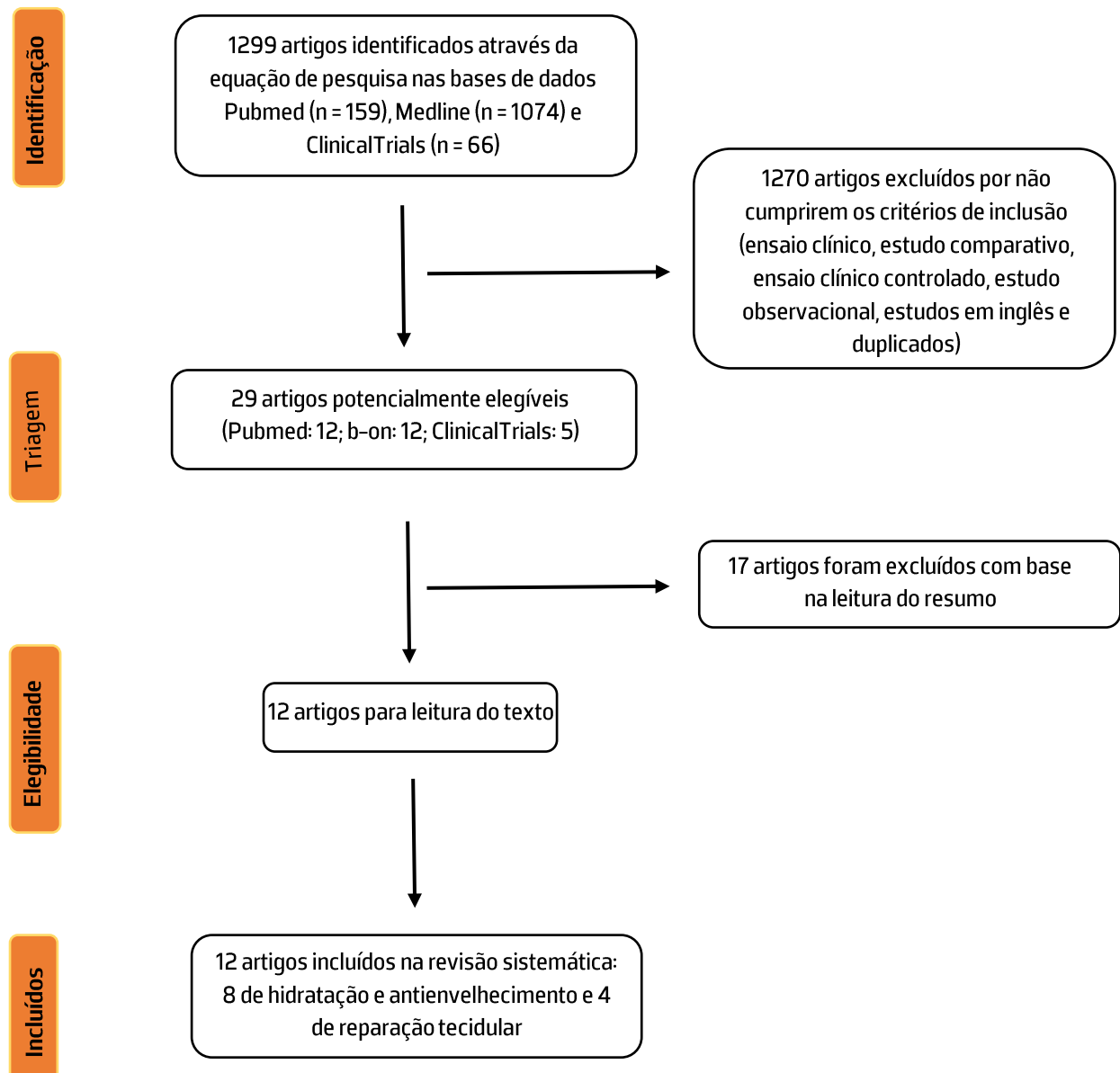


Figura 6: Fluxograma da estratégia de pesquisa.

3.1.1. Hidratação e antienvelhecimento

No estudo do efeito do AH na hidratação e antienvelhecimento foram incluídos oito artigos (Tabela 4). Quatro são estudos duplo-cego, dois são estudos piloto, um consiste num estudo de *coorte* e um monocêntrico. O tempo mínimo de seguimento foi de quatro semanas e o máximo de 12 semanas, e avaliaram-se doses entre os 9 mg e 200 mg. Foram incluídos participantes entre os 22 e os 70 anos e com sinais de envelhecimento. Excluíram-se dos estudos mulheres grávidas ou a amamentar, participantes que já tinham utilizado produtos com AH e com condições de pele (como por exemplo dermatite atópica e lesões cancerígenas) que poderiam interferir com os resultados (Aguirre et al., 2017; Cerbo et al., 2015; Göllner et al., 2017; Kawada et al., 2015; Michelotti et al., 2021; Oe et al., 2017; Schwartz et al., 2019; Schwartz & Park, 2012). Sete estudos avaliaram a segurança da toma oral de AH e consideraram bem tolerada e segura, sem reações adversas (Aguirre et al., 2017; Göllner et al., 2017; Kawada et al., 2015; Michelotti et al., 2021; Oe et al., 2017; Schwartz et al., 2019; Schwartz & Park, 2012).

Tendo em conta que se está a analisar a influência da toma de SA com AH, torna-se pertinente avaliar a concentração sanguínea de AH. Para isso, foram utilizados dois instrumentos, ELISA (Cerbo et al., 2015) e CLIA (Michelotti et al., 2021). Nos participantes que apresentavam sinais de fotoenvelhecimento a concentração sanguínea de AH foi inferior comparativamente ao grupo controlo (Cerbo et al., 2015). Nos dois estudos, em que foi avaliada a concentração sanguínea de AH, observou-se um aumento da concentração, sendo significativo em apenas um ($p < 0,001$) (Cerbo et al., 2015).

A hidratação da pele foi avaliada em sete dos oito ensaios clínicos nos quais, para além de um auto questionário, foram utilizados instrumentos como o Corneometer®, o MoistureMeterSC®, o NOVA meter® e o Skin Tester®. No estudo com recurso a um auto questionário, os participantes relataram estar 94% satisfeitos com a hidratação facial e 89% com a hidratação corporal (Aguirre et al., 2017). Quanto aos estudos que recorreram a instrumentos de avaliação da hidratação da pele, quatro referem a utilização do Corneometer® e em três ensaios clínicos, este instrumento identificou um aumento estatisticamente significativo na hidratação (+24,43%, $p < 0,001$; $p < 0,001$; +10,6%, $p < 0,001$, respetivamente) (Göllner et al., 2017; Kawada et al., 2014; Michelotti et al., 2021), enquanto que no estudo de Aguirre et al., (2017) não houve uma alteração significativa. Apenas um dos ensaios clínicos utilizou o MoistureMeterSC®

tendo-se verificado que não houve uma diferença significativa entre a utilização do SA e do placebo (Schwartz et al., 2019). Num outro estudo, utilizando o NOVA meter® houve uma diminuição significativa da desidratação e rugas devido ao uso de um SA com AH (Schwartz & Park, 2012). Já no ensaio clínico que utilizou o Skin Tester® a hidratação, o sebo e a tonicidade aumentaram significativamente com o consumo de 40 a 200 mg de AH por dia (Cerbo et al., 2015). Contudo, um estudo de revisão relata que a dose mínima deverá ser 120 mg de AH por dia (Toshihide et al., 2007). A ingestão de AH aumenta a hidratação da pele e que esta se mantém durante várias semanas mesmo após o término do tratamento. Esta ação hidratante do AH não é dependente da sua fonte nem de um peso molecular específico (Kawada et al., 2014). Um ensaio clínico de Gao et al. (2023) testou a ingestão de 100 e 200 mg de AH com 300 kDa em mulheres de dois grupos etários, dos 18 aos 35 anos e dos 45 aos 65 anos, com pele seca, normal e oleosa, tendo registado um aumento significativo na hidratação em todos os grupos (Gao et al., 2023). Uma revisão de Kawada et al. (2014) demonstrou que ingerir 120 ou 240 mg/dia de AH contribuiu para um aumento da hidratação da pele e melhora a pele seca, recomendando uma dose mínima de 120 mg/dia de AH. O AH de baixo e elevado peso molecular contribuem para uma melhoria na hidratação da pele, uma vez que ambos são eficazmente transferidos para a pele e promovem a síntese de AH (Kawada et al., 2014).

Tabela 4: Estudos relativos ao efeito do ácido hialurônico na hidratação e antienvhecimento.

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Schwartz & Park (2012)	Mulheres com sinais de fotoenvelhecimento moderado e rugas (N = 26)/ EUA	AH (+Colagénio + condroitina)/ 50 mg 2x/dia/ Baixo PM/ 12 semanas	Hidratação (NOVA meter®) Hemoglobina, melanina e colagénio (Cosmetics SIAscope®).	↓ Desidratação/escamação (- 76%, $p = 0,002$) ↓ Rugas (- 13,2%, $p = 0,028$) ↑ Hemoglobina (+ 15%, $p = 0,008$) ↑ Colagénio não significativo (+ 3,5%, $p = 0,134$) ↔ Melanina ($p = 0,868$) Nenhuma reação adversa observada.
Cerbo, et al., (2015)	Mulheres com sinais de fotoenvelhecimento moderado (N = 30)/ Itália	AH (+ Picogenol® + Colagénio + Condroitina + Glucosamina + Coenzima Q10)/ 20 mg 2x/dia/ Baixo PM/ 4 semanas	Fotoenvelhecimento (VAS) pH, hidratação, sebo, elasticidade e tonicidade (Skin Tester®) Elastina, AH, elaste 2 neutrofílica, fibronectina e proteína carbonilada (ELISA - concentrações séricas)	↓ sinais de fotoenvelhecimento ($p < 0,0001$) ↑ Sebo ($p < 0,0001$), hidratação ($p < 0,0001$) e tonicidade ($p < 0,05$) ↑ Fibronectina ($p < 0,01$) e AH ($p < 0,001$) ↔ pH e elasticidade ($p > 0,05$) ↓ Elastina ($p > 0,05$) ↓ Proteína carbonilada ($p < 0,001$) e elastase 2 neutrofílica ($p < 0,0001$)

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Kawada, et al., (2015)	Mulheres (N = 61) / Japão	AH/ 120 mg 1xdia/ 800 kDa e 300 kDa/ 6 semanas	Hidratação (Corneometer® CM 825) Viscoelasticidade (Cutometer® MPA 580) Brilho, elasticidade e rugas (Questionário)	↑ Hidratação, superior 2 semanas após o término do tratamento pelo grupo de AH 300kDa ($p < 0,001$) ↓ Amplitude de viscoelasticidade, após 3 semanas ($p < 0,001$) ↑ Brilho e elasticidade ($p < 0,05$) ↓ Rugas ($p < 0,05$) Nenhuma reação adversa observada
Oe, et al., (2017)	Homens e mulheres de 22-59 anos com rugas (N = 50)/ Japão	AH/ 120 mg 1xdia/ 2 kDa e 300 kDa/ 12 semanas	Rugas (Análise tridimensional - <i>software</i> ASA-03RXD) Brilho, elasticidade e rugas (Questionário)	↓ Rugas, com AH 2 kDa ($p = 0,052$) e 300 kDa ($p = 0,046$) ↑ Brilho e elasticidade ($p < 0,05$) ↓ Rugas ($p < 0,05$) Nenhuma reação adversa observada

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Göllner, et al., (2017)	Mulheres de 45-60 anos (N = 20)/ Alemanha	AH (+ Biotina + Vitamina C + Zinco + Cobre + Sílica natural)/ 90 mg 1xdia/ ≥ 1MDa/ 6 semanas	Hidratação (Corneometer® CM 825), Elasticidade (Cutometer® MPA 580) Rugosidade e profundidade das rugos (PRIMOS Compact®)	↑ Hidratação (+ 24,43%, $p < 0,001$) ↑ Elasticidade (+ 13,25%, $p < 0,001$) ↓ Rugosidade (- 16,9% após as 6 semanas, $p < 0,001$) ↓ Profundidade das rugas (- 26,36%, $p = 0,048$) Nenhuma reação adversa observada
	Estudo 1: Homens e mulheres caucasianos (N = 18) / Espanha	AH (+Elastina + Colagénio + Glicosaminoglicanos + Glucosamina)/ 9 mg 1xdia/ SD/ 5 semanas	Estudo 1: Elasticidade, Hiperpigmentação e Hidratação (Questionário)	Estudo 1 Hidratação da face - 94% de satisfação Hidratação corporal - 89% de satisfação
Aguirre, et al., (2017)	Estudo 2: Homens e mulheres caucasianos de 38-60 anos (N = 7)/ Espanha		Estudo 2: Hidratação (Corneometer®) Pigmentação (Mexameter®) Elasticidade (Cutometer®)	Estudo 2 ↑ Elasticidade (+ 12%, $p = 0,0136$) ↓ Hiperpigmentação (-5%, $p = 0,2833$) ↔ Hidratação ($p = 0,664$) Nenhuma reação adversa observada

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Schwartz et al. (2019)	Mulheres caucasianas de 36-59 anos com sinais de envelhecimento cutâneo (N = 113)/ EUA	AH (+ Colagénio + Condroitina)/ 50 mg 2xdia/ SD/ 12 semanas	Hidratação (MoistureMeterSC®)	↓ Linhas e rugas faciais ($p = 0,019$)
			Elasticidade (Cutometer® MPA 580) Colagénio e melanina (Cosmetics SIAscope®) Perda de água transepidérmica (VapoMeter®) Pigmentação, vermelhidão, rugas, textura, poros, acne e lábios (Clarity 2D Research Systems Ti)	↓ Rugas e linhas de expressão ($p = 0,05$) ↓ Ressecamento e eritema da pele ($p < 0,001$) ↑ Elasticidade da pele ($p = 0,008$) ↑ Conteúdo de colagénio ($p < 0,001$) ↓ Melanina ($p = 0,048$) ↑ Aparência de pele jovem ($p = 0,046$) ↔ Teor ou retenção de água na superfície da pele ($p = 0,609$) Nenhuma reação adversa observada
Michelotti, et al., (2021)	Mulheres caucasianas de 35-70 anos com sinais de envelhecimento cutâneo moderado (N = 60)/ Itália	AH/ 200 mg 1xdia/ SD/ 4 semanas	Perifilometria da pele (Primos 3D), Hidratação (Corneometer® CM 825), Perda de água transepidérmica (Tewameter 300®) Elasticidade e firmeza (Cutometer® MPA 580) Concentração sanguínea de AH (CLIA)	↓ Profundidade das rugas (-18,8%, $p < 0,001$) ↓ Volume (-17,6%, $p < 0,001$) ↓ Perda de água transepidérmica ($p < 0,001$) ↑ Hidratação (+10,6%, $p < 0,01$) ↑ Elasticidade e firmeza (+5,1%, $p < 0,01$) ↑ AH (+ 40,3%, $p > 0,05$) Nenhuma reação adversa observada

AH: Ácido hialurónico; PM: Peso molecular; SD: Sem dados; VAS: *Visual Analog Scale*; ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*; CLIA: *Chemiluminescence*

A perda de água transepidérmica foi avaliada em apenas dois estudos. Um dos estudos utilizou o VapoMeter[®], que não detetou uma diferença entre o SA e o placebo. Contudo, foi observada uma diminuição na desidratação e no eritema da pele. Os autores deste estudo justificam os resultados com a curta duração do estudo, o que constitui uma limitação do mesmo (Schwartz et al., 2019). No outro estudo utilizaram o Tewameter[®] tendo-se observado uma diminuição significativa na perda de água transepidérmica (Michelotti et al., 2021). Este resultado é coerente com a literatura, já que está descrito que o AH é eficaz na retenção de água (Bukhari et al., 2018; Genovese et al., 2017; Kawada et al., 2014).

A elasticidade foi avaliada por auto questionários e pelos instrumentos Cutometer[®] e Skin Tester[®]. Cinco ensaios clínicos utilizaram o Cutometer[®] e demonstraram que a ingestão de AH levou a um aumento significativo da elasticidade da pele (Aguirre et al., 2017; Göllner et al., 2017; Kawada et al., 2015; Michelotti et al., 2021; Schwartz et al., 2019). O Skin Tester[®] não detetou diferença na elasticidade entre o grupo que usou SA e o placebo (Cerbo et al., 2015). Nos auto questionários os participantes relataram uma melhoria significativa da elasticidade comparativamente ao placebo (Kawada et al., 2015; Oe et al., 2017). Estes resultados indicam que a ingestão de AH aumenta a elasticidade da pele.

A pigmentação foi analisada através do Mexameter[®], num estudo, tendo sido observada uma tendência na redução da pigmentação, mas sem diferenças significativas. Este resultado justifica-se com a altura do ano em que foi realizado o estudo (verão), uma vez que, nessa época, há um excesso de exposição solar, levando a um aumento na pigmentação (Aguirre et al., 2017). Num estudo de Schwartz & Park (2012) foi utilizado o Cosmetics SIAscope[®] e, apesar de ter ocorrido uma diminuição na melanina entre os valores basais e os da sexta semana de estudo, na décima segunda semana este valor subiu e aproximou-se dos valores basais, não se observando diferenças significativas. Contudo, um outro estudo da mesma equipa de investigação, obteve uma diminuição estatisticamente significativa nos valores de melanina no grupo do SA comparativamente ao grupo placebo (Schwartz et al., 2019).

As rugas foram avaliadas através de dois auto questionários (Kawada et al., 2015; Oe et al., 2017) e dos instrumentos Clarity 2D Research Systems (Schwartz et al., 2019), PRIMOS 3D[®] (Michelotti et al., 2021) PRIMOS Compact[®] (Göllner et al., 2017) e um *software* ASA-03RXD (análise tridimensional) (Oe et al., 2017). Nos auto questionários os grupos tratados com AH demonstraram uma diminuição nas rugas faciais (Kawada et al., 2015; Oe et al., 2017). Na

avaliação com os instrumentos também houve uma redução significativa nas rugas, linhas faciais e rugas de expressão (Oe et al., 2017; Schwartz et al., 2019; Schwartz & Park, 2012), na profundidade (Göllner et al., 2017; Michelotti et al., 2021) e volume (Michelotti et al., 2021). Contudo, um dos ensaios clínicos relatou uma diminuição significativa das rugas no grupo do SA com AH com 300 kDa mas não no grupo com 2 kDa (Oe et al., 2017). Estes resultados são concordantes com outros estudos, que também obtiveram uma diminuição nas rugas (Guaitolini et al., 2019; Oe et al., 2017), no seu volume e profundidade (Oe et al., 2017)

O conteúdo de colagénio e hemoglobina foi medido através do Cosmetics SIAscope®. Dois ensaios clínicos, do mesmo autor, analisaram a quantidade de colagénio uma vez que estudaram a ingestão de um SA composto maioritariamente por colagénio. No estudo de Schwartz & Park (2012) observou-se um aumento significativo da hemoglobina e do colagénio até à sexta semana, mas este deixou de ser significativo no final do estudo. Em 2019, um estudo da mesma equipa de investigação registou um aumento significativo do colagénio até ao final do estudo (Schwartz et al., 2019). Apesar do aumento do conteúdo de colagénio cutâneo, não foi realizada uma análise para avaliar o conteúdo plasmático de hidroxiprolina, um aminoácido abundante no colagénio que, quando o colagénio é degradado, é libertado para a corrente sanguínea, tornando-se um marcador para a degradação de colagénio. Assim, não tendo sido realizada a análise deste parâmetro não é possível aferir se ocorreu um aumento na síntese de colagénio (Schwartz et al., 2019).

Com a técnica ELISA mediram-se também os níveis de fibronectina, elastina, elaste 2 neutrofílica e proteína carbonilada (Cerbo et al., 2015). No início deste estudo os valores de fibronectina no sangue eram inferiores em participantes que apresentavam sinais de fotoenvelhecimento face ao grupo controlo. Após ingestão de AH os níveis séricos de fibronectina aumentaram significativamente (Cerbo et al., 2015), o que indica que há um aumento da contratilidade dos fibroblastos, e um aumento na elasticidade da pele. Os valores de elastina eram superiores nos participantes que, no início, apresentavam sinais de fotoenvelhecimento e, duas semanas após o término do tratamento, houve uma diminuição, mas sem diferença estatisticamente significativa entre o SA e o placebo. Este resultado indica que o SA em causa parece melhorar estes parâmetros, já que o aumento dos níveis séricos de elastina sugere a existência de degradação intracelular desta proteína. Em peles fotoenvelhecidas a concentração de elastina costuma estar aumentada, mas diminuiu significativamente após a ingestão de AH

pelos participantes neste estudo. Houve, ainda, uma diminuição dos níveis séricos de proteína carbonilada, o que sugere que a ingestão de AH diminui o estado de stress oxidativo (Cerbo et al., 2015).

Assim, o consumo de AH entre 9 mg e 200 mg demonstrou ter ação hidratante e de antienvhecimento, uma vez que houve uma melhoria nos marcadores mais importantes de envelhecimento da pele. Relativamente ao peso molecular, com estes resultados é possível afirmar que a toma de AH de baixo peso molecular (Cerbo et al., 2015; Schwartz & Park, 2012) e, em específico, 2 kDa (Oe et al., 2017), 300 kDa (Kawada et al., 2015; Oe et al., 2017), 800 kDa (Kawada et al., 2015) e 1 MDa (Göllner et al., 2017) resultou em melhorias na hidratação, elasticidade e rugas (Cerbo et al., 2015; Göllner et al., 2017; Kawada et al., 2015; Oe et al., 2017; Schwartz & Park, 2012).

3.1.2. Reparador tecidual

Os ensaios clínicos incluídos no estudo da eficácia do AH como reparador tecidual avaliaram em específico a OA do joelho. Foram incluídos quatro artigos duplo-cego (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021a, 2021b), todos com uma duração de oito semanas e doses entre 4 mg e 80 mg. Incluíram indivíduos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 40 anos e diagnosticados com OA do joelho. Excluíram indivíduos com um índice de massa corporal igual ou superior a 40 kg/m², com OA do joelho causada por lesão desportiva ou risco ocupacional, com doenças psiquiátricas que limitem o consentimento e com doença de Parkinson (Tabela 5). No estudo de Kawada et al. (2015) os doentes foram instruídos a deixar de tomar inibidores da cicloxigenase 2, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou analgésicos à exceção do acetaminofeno. No ensaio de Nieman et al. (2013) os doentes não podiam utilizar géis analgésicos, medicação para a artrite e outros medicamentos anti-inflamatórios. Um dos estudos permitiu a toma de analgésicos ou outros medicamentos para o controlo da dor (Wang et al., 2021a).

O questionário WOMAC foi utilizado em todos os estudos (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021a, 2021b). Com este instrumento verificou-se uma melhoria nos parâmetros da dor, rigidez e função física em todos os estudos (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021a, 2021b), mas com diferenças significativas em três estudos (Kalman

et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021b). No ensaio clínico de Kalman et al. (2008), observou-se uma melhoria na função física e *score* do total dos sintomas comparativamente ao placebo. Outro ensaio clínico demonstrou que a ingestão de 200 mg de AH por dia, resultou numa melhoria significativa nos *scores* WOMAC relativos à dor, total de sintomas e atividades diárias. Nelson et al. (2015) testaram a ingestão diária de 56 mg de AH durante três meses e observaram uma melhoria significativa nos *scores* WOMAC, quanto à dor e total de sintomas, concluindo que a toma oral de AH é útil no tratamento da OA.

Tabela 5: Estudos relativos ao efeito do ácido hialurônico na reparação tecidual.

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Kalman, et al., (2008)	Homens e mulheres ≥ 40 anos com sintomas há pelo menos 6 meses (N=20)/ EUA	AH/ 80 mg 1x/dia/ SD/ 8 semanas	Dor, rigidez, função física e total dos sintomas (Questionário WOMAC) Função física, dor, papel físico, dor corporal, saúde em geral, vitalidade, função social, papel emocional e saúde mental (Escala SF-36)	Questionário WOMAC: ↓ Dor ($p=0,012$), rigidez ($p=0,092$) e sintomas totais ($p=0,016$) ↑ Função física ($p=0,575$) Escala SF-36: ↓ Dor corporal ($p=0,013$) ↑ Função física ($p=0,239$), papel físico ($p=0,045$), saúde em geral ($p=0,439$), vitalidade ($p=0,537$), função social ($p=$ $0,318$), papel emocional ($p=0,129$) e saúde mental ($p=0,707$) Nenhuma reação adversa observada

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Nieman, et al., (2013)	Homens e mulheres com dores nas articulações há pelo menos 3 meses (N=100)/ EUA	AH (+ Glucosamina + Metilsulfonilmetano + Extrato de salgueiro branco + Concentrado raiz de gengibre + Extrato boswellia serrata + extrato cúrcuma)/ 4 mg 3xdia/ SD/ 8 semanas	Dor, função física, rigidez e total de sintomas (Questionário WOMAC). Qualidade de vida (SF-36). Severidade dos sintomas (12-VS) Caminhada de 6 minutos. Análise da proteína C reativa.	Questionário WOMAC: ↓ Dor ($p=0,014$), rigidez ($p=0,081$) e sintomas totais ($p=0,018$) ↑ Função ($p=0,027$) Escala SF-36: ↔ Qualidade de vida ($p=0,986$) Escala 12-VS: ↔ Severidade dos sintomas ($p>0,05$) ↔ Caminhada de 6 minutos ($p=0,233$) ↔ Proteína C reativa ($p=0,518$) Nenhuma reação adversa observada

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Wang, et al., (2021a)	Homens e mulheres ≥ 40 anos com OA do joelho (N=80)/ China	AH (+ Glucosamina + Condroitina)/ 50 mg 1x/dia/ Baixo PM/ 8 semanas	Dor, sintomas, atividades do dia a dia (ADL) e qualidade de vida (KOOS) Dor, rigidez, função física (Questionário WOMAC). Função física, limitações físicas, dor corporal, saúde em geral, vitalidade, função social, limitações por problemas emocionais, saúde mental (SF-36).	Questionário KOOS: ↓ Dor ($p = 0,61$) e sintomas ($p = 0,89$) ↑ ADL ($p > 0,99$) e QOL ($p = 0,64$) Questionário WOMAC: ↓ Dor ($p = 0,31$) e Rigidez ($p = 0,57$) ↑ Função física ($p > 0,99$) Escala SF-36: ↓ Limitações físicas ($p = 0,19$), dor corporal ($p = 0,47$) e limitações por problemas emocionais ($p = 0,16$) ↑ Função física ($p = 0,32$), saúde em geral ($p = 0,46$), vitalidade ($p = 0,65$), função social ($p = 0,75$) ↓ Saúde mental ($p = 0,18$) Não houve diferenças significativas em nenhuma escala Nenhuma reação adversa observada

Referência	População (Amostra, N) / País	Ingredientes ativos/ Dose de AH/ Peso molecular AH (PM)/ Duração da toma	Ensaio realizado (Instrumento)	Resultados
Wang, et al., (2021b)	Homens e mulheres ≥ 40 anos com OA do joelho (N=47)/ China	AH (+ Glucosamina + Condroitina)/ 50 mg/ Baixo PM)/ 8 semanas	Dor, rigidez, função física e total dos sintomas (Questionário WOMAC). Função física e dor corporal (SF-36).	Questionário WOMAC: ↓ Dor ($p < 0,0001$), Rigidez ($p = 0,007$) e sintomas totais ($p < 0,0001$) ↑ Função física ($p < 0,0001$) Escala SF-36: ↓ Dor corporal ($p < 0,05$) ↑ Função física ($p = 0,001$) Nenhuma reação adversa observada

PM: Peso Molecular OA: Osteoartrite; KOOS: *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*; ADL: *Activities of Daily Living*; WOMAC: *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*; SF-36: *36 item Short Form Survey*; 12-VS: *12-point likert visual scale*; SD: Sem Dados

A escala SF-36 foi utilizada em todos os ensaios clínicos (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021a, 2021b) e houve uma melhoria em todos os parâmetros em três estudos (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021b) mas sem diferenças significativas. Apenas um dos estudos revelou uma melhoria significativa nos parâmetros função física e dor corporal mas, quando comparada com o grupo placebo, deixa de ser estatisticamente significativa (Wang et al., 2021b). Num dos estudos de Wang et al. (2021a) ocorreu uma melhoria de todos os parâmetros referidos anteriormente, exceto na saúde mental e vitalidade, que diminuiu no grupo do SA e aumentou no grupo placebo (Wang et al., 2021a). Assim, a ingestão de AH não melhorou consideravelmente a saúde mental dos participantes, mas sim uma melhoria modesta da função física e dor (Wang et al., 2021b).

O ensaio clínico de Nieman et al. (2013), além do questionário WOMAC e o SF-36 utilizou mais três instrumentos, o 12-VS, o “seis minutos de caminhada” e a análise da CRP. No final do estudo, os resultados dos três instrumentos não diferiram significativamente.

O KOOS só foi utilizado em um estudo que demonstrou uma melhoria de todos os parâmetros, embora sem diferença estatisticamente significativa (Wang et al., 2021a).

Não houve alterações significativas nos sinais vitais, peso e resultados laboratoriais (Kalman et al., 2008), todos os estudos consideraram a ingestão de AH segura e bem tolerada (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021a, 2021b).

A ingestão de 12 a 80 mg de AH parece ser eficaz na diminuição da dor, melhoria da função física e qualidade de vida dos doentes (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021b). Uma revisão sistemática de Guadagna et al. (2018) obteve como doses eficazes 25 mg a 300 mg, com um peso molecular entre 900 kDa e 2,8 MDa. Outros estudos também demonstraram que a toma oral de AH melhora os sintomas associados à OA, como a dor, derrame sinovial e inflamação, aumentando a força muscular no joelho (Altman, 2003; Oe et al., 2016; Tashiro et al., 2012).

3.2. Suplementos com ácido hialurónico comercializados em *websites*

Através da pesquisa de suplementos com AH no motor de busca Google®, foram recolhidos e analisados dados de 68 SA em 20 *websites* (Anexo I, Tabela 1-A).

3.2.1. Forma farmacêutica

A forma de apresentação mais comum é a cápsula (79,4%, n=54), seguida do comprimido (13,2%, n=9), pó (5,9%, n=4) e goma (1,5%, n=1), o que está de acordo com a tendência do mercado já que em 2023 as cápsulas foram a forma farmacêutica mais vendida (Grand View Research, 2023). A preferência pelas cápsulas é devido à sua capacidade de mascarar o sabor, fácil produção, fácil deglutição e proteção gástrica, comparativamente aos comprimidos (Catita & Manso, 2013; Grand View Research, 2023). Os comprimidos, que foram a segunda forma farmacêutica mais encontrada, também têm algumas vantagens, nomeadamente, a precisão na dosagem, rapidez na preparação, preço, boa apresentação, boa conservação e reduzido volume (Catita & Manso, 2013). Já os suplementos em pó, apesar de serem menos usados, são mais fáceis de ser absorvidos e facilitam a digestão, comparativamente às outras opções. O pó é também mais versátil, podendo ser adicionado a comidas/bebidas, como por exemplo *smoothies* (Grand View Research, 2023). A goma é uma forma farmacêutica pouco utilizada, que permite mascarar o sabor e é de fácil preparação (Ramos et al., 2017).

3.2.2. Fonte e peso molecular do ácido hialurónico

Destes 68 suplementos apenas oito referiam a fonte de AH (11,8%), em que três provêm diretamente de fonte vegetal (4,4%) e cinco de fermentação bacteriana (7,4%). Relativamente à fonte de AH, esta pode ser especialmente importante para consumidores vegan/vegetarianos, uma vez que o AH também pode ser obtido a partir de fontes animais. Cada vez há mais pessoas a adotar uma dieta à base de plantas, eliminando ingredientes de origem animal, o que provoca uma necessidade de recorrer a SA para obter alguns nutrientes essenciais encontrados comumente em ingredientes animais (Grand View Research, 2023). Contudo, segundo o Regulamento (UE) Nº 432/2012, é opcional informar se o SA é adequado para indivíduos vegan/vegetarianos (Parlamento Europeu e do Conselho, 2011).

Quanto ao PM do AH presente nos SA analisados, apenas dois mencionavam ser de PM baixo (2,9%), três de PM elevado (4,4%) e um de PM intermédio (1,5%). Apenas dois referiam em específico o intervalo de valores do PM, de 500 a 700 kDa (intermédio) e de 1800 a 2200 kDa (elevado). A informação sobre o PM do AH utilizado é relevante, uma vez que os seus efeitos biológicos são dependentes do PM. Segundo Iaconisi et al., (2023), o AH de elevado PM é o mais

indicado a ser utilizado nos SA para as articulações, pois possui propriedades viscoelásticas, anti-inflamatórias, imunossupressoras e lubrificantes.

3.2.3. Outras substâncias ativas

Dos 68 SA analisados 27 (39,7%) continham apenas AH e os restantes 41 (60,3%) continham AH juntamente com vitaminas (A, B2, B3, B6, B12, biotina, C, D3 e E), minerais (cálcio, cobre, magnésio, manganês, selênio, silício e zinco), plantas/extratos de plantas (bambu – *Bambusa vulgaris*, cavalinha – *Equisetum arvense*, curcuma – *Curcuma Longa*, escaramujo – *Rosa canina*, mirtilo – *Vaccinium myrtillus*, romã – *Punica granatum*, salsa – *Petroselinum crispum*, tomate – *Solanum lycopersicum*, urtiga – *Urtica dioica* e uva – *Vitis vinífera*) e outros ingredientes ativos (ácido alfa-lipóico, coenzima Q10, colagénio, condroitina, lisina, óleo de farelo de arroz e prolina) – Tabela 6 .

Tabela 6: Frequência absoluta dos ingredientes ativos encontrados, para além do ácido hialurónico, nos 68 suplementos alimentares analisados.

Ingredientes ativos	Frequência	Ingredientes ativos	Frequência
Vitamina C	32	Vitamina D	1
Colagénio	19	Mirtilo	1
Zinco	7	Urtiga	1
Magnésio	5	Prolina	1
Vitamina E	4	Vitamina A	1
Biotina	3	Óleo de farelo de arroz	1
Cálcio	2	Sódio	1
Manganês	2	L-prolina	1
Coenzima Q10	2	Ácido alfa-lipóico	1
Selênio	2	Cavalinha	1
Vitamina B2	2	Vitamina B6	1
Uva	2	Vitamina B12	1
Cobre	2	Silício	1
Romã	2	Lisina	1
Sulfato de condroitina	2	Extrato de tomate	1
Salsa	1	Extrato de bambu	1
Extrato de curcuma	1	Escaramujo	1

As alegações de saúde autorizadas que estão relacionadas com as indicações de uso dos SA analisados (hidratação, antienvelhecimento e reparador tecidual) e com alguns dos ingredientes ativos desses SA são: “contribui para a manutenção da pele” (biotina, vitamina A, vitamina B2 e zinco), “contribui para a normal pigmentação da pele” (cobre), “contribui para a manutenção dos ossos” (cálcio, magnésio, manganês, vitamina D e zinco), “contribui para o metabolismo do glicogénio” (vitamina B6), “contribui para a formação de colagénio para o funcionamento normal dos ossos, da cartilagem e da pele” (vitamina C) (Parlamento Europeu e do Conselho, 2012).

Além das alegações de saúde, a literatura refere outras vantagens destes ingredientes ativos. A vitamina C ajuda na defesa contra raios UVA e UVB, uma vez que tem ação antioxidante, e induz a biossíntese de colagénio. A vitamina E tem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, e é importante no controlo do stress oxidativo em patologias como a dermatite atópica e psoríase. A biotina ajuda a regular o funcionamento das glândulas sebáceas e o seu uso está associado a peles secas, desidratadas, oleosas e irritadas (Januszewski et al., 2023). O colagénio melhora a hidratação, elasticidade, a rugosidade e a densidade da pele (Bolke et al., 2019). O zinco estimula a produção de osteoblastos e promove a síntese de colagénio. O magnésio regula a produção de vitamina D e a paratormona. O défice de magnésio leva a um aumento da atividade dos osteoclastos, reduzindo o número de osteoblastos e consequente desmineralização do osso (Zofková et al., 2013). Assim, a inclusão destes ingredientes ativos nos SA pode justificar-se devido a estas propriedades.

3.2.4. Doses e posologia

A dose diária mais comum foi de 120 mg encontrada em 12 SA (17,6%) e a posologia mais comum é a toma única diária indicada em 40 SA (58,8%). A dose mais baixa encontrada nos SA analisados foi de 6 mg (suplemento S67) e a dose mais elevada 595 mg (suplemento S1) (Anexo I, Tabela 1-A). Para o uso no antienvelhecimento da pele, a dose mais comum foi de 120 mg (em 12 SA); para a hidratação da pele foi de 120 mg (em 10 SA); para a reparação tecidual foi de 120 mg (em 5 SA) e 150 mg (em 5 SA) (Anexo I, Tabela 1-A). Na literatura, o consumo de AH entre 9 mg e 200 mg demonstrou ter ação hidratante e de antienvelhecimento (Cerbo et al., 2015; Göllner et al., 2017; Kawada et al., 2015; Oe et al., 2017; Schwartz & Park, 2012). No entanto, a dose

mínima recomendada é de 120 mg/dia (Kawada et al., 2014). Portanto, a dose mais comum indicada nos SA (120 mg) para melhorar a hidratação da pele e reduzir os sinais de envelhecimento cutâneo é apropriada. Para a ação como reparador tecidual, a literatura indica que uma dose diária entre 12 e 80 mg de AH diminui a dor, melhora a função física e a qualidade de vida do doente (Kalman et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021a, 2021b). Além deste intervalo de doses, um outro estudo de Guadagna et al. (2018) refere que entre 25 e 300 mg também é eficaz em diminuir os sintomas associados à OA do joelho. Nos SA com indicação de uso para reparação tecidual, as doses mais comuns foram de 120 e 150 mg, uma dose superior à referida em alguns estudos, mas dentro do intervalo estipulado por Guadagna et al. (2018). Assim, as doses mais comuns encontradas nos SA, para a hidratação, o antienvelhecimento e o reparador tecidual, são coerentes com os valores estipulados na literatura, ou seja, são doses eficazes.

3.2.5. Indicações de uso

Vários SA tinham mais do que uma indicação de uso. Assim, a indicação de uso mais mencionada foi o antienvelhecimento da pele (75,0%, n=51), seguida da hidratação da pele (69,1%, n=47) e reparador tecidual (cartilagens) (51,5%, n=35) (Tabela 8).

Tabela 7: Frequência das indicações de uso mencionadas nos suplementos alimentares.

Indicações de uso	Frequência
Antienvelhecimento da pele	51
Hidratação da pele	47
Reparador tecidual (cartilagens)	35

Estas indicações de uso vão ao encontro dos estudos recolhidos e analisados na revisão sistemática realizada neste trabalho e são fundamentadas cientificamente. A ingestão de AH está associada a uma melhoria na hidratação, pois aumenta a capacidade de reter água na barreira cutânea; no antienvelhecimento, aumentando a elasticidade e firmeza da pele, reduzindo a formação de rugas (Cerbo et al., 2015; Göllner et al., 2017; Hsu et al., 2021; Kawada et al., 2015; Michelotti et al., 2021; Oe et al., 2017; Schwartz et al., 2019; Schwartz & Park, 2012); na reparação tecidual, pois restaura a viscoelasticidade do líquido sinovial, diminui a dor e melhora a função

física (Kalman et al., 2008; Necas et al., 2008; Nieman et al., 2013; Wang et al., 2021b; Zheng et al., 2023).

3.2.6. Contraindicações, reações adversas e interações

Apenas oito SA (11,8%) referiam estarem contraindicados em grávidas e lactantes. Além destas, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos também menciona que pessoas com hipersensibilidade ao AH e/ou a proteínas de aves devem evitar o consumo destes suplementos (EFSA, 2013). Nenhum dos SA analisados mencionou reações adversas ou interações e a literatura indica que o AH é seguro e bem tolerado (Aguirre et al., 2017; Göllner et al., 2017; Kalman et al., 2008; Kawada et al., 2015; Michelotti et al., 2021; Nieman et al., 2013; Oe et al., 2017; Schwartz et al., 2019; Schwartz & Park, 2012; Wang et al., 2021a).

3.2.7. Outras informações

Dos 68 SA, 44 (64,7%) mencionavam as condições de conservação (armazenar em local seco e fresco) e 42 (61,8%) referiam outras menções obrigatórias (Parlamento Europeu e do Conselho, 2011), como: a denominação de venda (SA), a toma diária, a advertência de não exceder a toma diária indicada, a indicação do estado físico, a indicação da quantidade líquida, a indicação de que os SA não são substitutos dum regime alimentar variado, a advertência de que o produto deve ser guardado fora do alcance das crianças, a quantidade de nutrientes ou de outras substâncias declaradas referem-se à quantidade diária recomendada, as vitaminas e minerais são indicados na lista de ingredientes e expressas em % dos valores de referência, a lista de ingredientes por ordem decrescente de incorporação, os alergénios assinalados, mencionar se contém edulcorantes e açúcares, a indicação do país de origem ou local de proveniência, o nome ou firma e o endereço do operador da empresa do setor alimentar ou importador para o mercado da União, o modo de emprego e a indicação do lote.

Em 95,7% (65) dos SA a informação recolhida estava disponível no *website* de venda, mas apenas 25 SA (36,8%) disponibilizavam o rótulo. De acordo com o artigo 14^o do Regulamento EU N^o 1169/2011, em caso de venda à distância de géneros alimentícios, todas as menções obrigatórias (referidas anteriormente) devem estar disponíveis, à exceção da data de durabilidade mínima/data limite de consumo (Parlamento Europeu e do Conselho, 2011). Esta

recolha demonstra que, embora a maioria dos *websites* forneça as informações essenciais, uma quantidade significativa falha em cumprir integralmente as exigências regulatórias. A ausência de rótulos em muitos produtos é preocupante, pois impede o consumidor de obter informações de forma fácil e imediata, impedindo uma escolha bem informada do SA. Deve haver uma fiscalização mais rigorosa para assegurar que todos os SA têm a informação disponível nos *websites* de venda. Desta forma, os consumidores estão mais protegidos de informações insuficientes ou enganosas, promovendo uma maior transparência e segurança no mercado dos SA.

4. Conclusão

Este estudo focou-se na análise dos efeitos da suplementação com AH na hidratação, no antienvhecimento e na reparação tecidual. Os resultados indicam que a ingestão de AH promove uma melhoria significativa na hidratação da pele, na elasticidade e uma redução nas rugas, evidenciando as propriedades hidratação e antienvhecimento do AH. O AH também mostrou ter ação como reparador tecidual, pois diminui a dor, melhora a função física e a qualidade de vida em indivíduos diagnosticados com OA do joelho. Assim, verificou-se que os SA de AH são amplamente comercializados em diversos *websites*. Estes produtos têm como principais indicações de uso a hidratação da pele, o antienvhecimento e a reparação tecidual, estando disponíveis em várias doses, que estão de acordo com as evidências científicas encontradas na literatura.

Durante a análise dos resultados dos estudos relativos à hidratação e antienvhecimento existiram algumas limitações que dificultaram a comparação de dados, nomeadamente a não menção de qual o PM do AH, os diferentes PM do AH, as doses diárias e os períodos de duração do estudo. Os próprios ensaios clínicos, apesar de todos incluírem indivíduos com sinais de envelhecimento cutâneo, também apresentam limitações, como a presença de outros ingredientes ativos além do AH, a curta duração dos estudos, o número reduzido de participantes, e ainda a pouca variabilidade quanto ao país de proveniência, ao sexo e à idade.

Nos resultados dos estudos relativos à reparação tecidual também houve algumas limitações que dificultaram a comparação de dados: a não menção do PM do AH em dois ensaios e o uso de doses diferentes entre os ensaios. Os próprios estudos eram limitados, já que avaliaram SA que continham outros ingredientes ativos além do AH, com ação anti-inflamatória e condroprotetora, o que não permite estabelecer uma ligação direta entre os benefícios obtidos com a toma destes SA e o AH; a curta duração dos estudos; o número reduzido de participantes; e, em um estudo (Wang et al., 2021a), a toma concomitante com analgésicos.

Estes resultados suportam o uso de SA com AH para a melhoria da saúde articular, hidratação e aparência da pele. No entanto, são necessários estudos com amostras maiores, de maior duração, com intervalos de doses similares, com o AH como único ingrediente ativo e com PM definido para compreender melhor os efeitos da suplementação com AH, uma vez que a diminuta quantidade de ensaios clínicos sobre o tema, a mistura de vários ingredientes ativos e a falta de informação sobre o PM foram as maiores limitações.

5. Referências bibliográficas

- Aguirre, A., Gil-Quintana, E., Fenaux, M., Erdozain, S., & Sarria, I. (2017). Beneficial Effects of Oral Supplementation With Ovoderm on Human Skin Physiology: Two Pilot Studies. *Journal of Dietary Supplements*, *14*(6), 706–714. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1310781>
- Alanen, E., Nuutinen, J., Nicklén, K., Lahtinen, T., & Mönkkönen, J. (2004). Measurement of hydration in the stratum corneum with the MoistureMeter and comparison with the Corneometer. *Skin Research and Technology: Official Journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, *10*(1), 32–37. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2004.00050.x>
- Altman, R. D. (2003). Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, *5*(1), 7–14. <https://doi.org/10.1007/s11926-003-0077-6>
- Bauer, H. (2024a). *Corneometer® CM 825—Skin Hydration Measurement*. Courage + Khazaka Electronic, Köln. <https://www.courage-khazaka.com/en/scientific-products/corneometer-cm-825>
- Bauer, H. (2024b). *Tewameter® TM Hex—TEWL Measurement*. Courage + Khazaka Electronic, Köln. <https://www.courage-khazaka.com/en/scientific-products/tewameter-tm-hex>
- Bolke, L., Schlippe, G., Gerß, J., & Voss, W. (2019). A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients*, *11*(10), 2494. <https://doi.org/10.3390/nu11102494>
- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, *120*, 1682–1695. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Cerbo, A., Laurino, C., Palmieri, B., & Iannitti, T. (2015). A dietary supplement improves facial photoaging and skin sebum, hydration and tonicity modulating serum fibronectin, neutrophil elastase 2, hyaluronic acid and carbonylated proteins. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, *144*, 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.12.025>
- DGAV. (2023). *Procedimento de Notificação de Suplementos Alimentares*. Acedido a 11 de 07 de 2024. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos->

alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/procedimento-de-notificacao-de-suplementos-alimentares/
DGAV. (2024). *Suplementos Alimentares*. Acedido a 11 de 07 de 2024. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>

DGAV. (s.d.). *Géneros Alimentícios*. Acedido a 11 de 07 de 2024. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/>

Dobrev, H. (2002). Study of human skin mechanical properties by mean of Cutometer. *Folia medica*, *44*, 5–10.

EFSA. (2013). Scientific Opinion on Rooster Combs Extract. *EFSA Journal*, *11*(6), 3260. Acedido a 07 de 07 de 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3260>

Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*, *10*(7), 701. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>

Gao, Y.-R., Wang, R.-P., Zhang, L., Fan, Y., Luan, J., Liu, Z., & Yuan, C. (2023). Oral administration of hyaluronic acid to improve skin conditions via a randomized double-blind clinical test. *Skin Research and Technology*, *29*(11), e13531. <https://doi.org/10.1111/srt.13531>

Genovese, L., Corbo, A., & Sibilla, S. (2017). An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. *Skin Pharmacology and Physiology*, *30*(3), 146–158. <https://doi.org/10.1159/000464470>

Göllner, I., Voss, W., von Hehn, U., & Kammerer, S. (2017). Ingestion of an Oral Hyaluronan Solution Improves Skin Hydration, Wrinkle Reduction, Elasticity, and Skin Roughness: Results of a Clinical Study. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, *22*(4), 816–823. <https://doi.org/10.1177/2156587217743640>

Graciela, C.-Q., José Juan, E.-C., Gieraldin, C.-L., Xóchitl Alejandra, P.-M., & Gabriel, A.-Á. (2023). Hyaluronic Acid—Extraction Methods, Sources and Applications. *Polymers*, *15*(16), 3473. <https://doi.org/10.3390/polym15163473>

Grand View Research. (2023). *Vegan Supplements Market Size And Share Report, 2030*. Acedido a 18 de 06 de 2024. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/vegan-supplements-market-report>

Guadagna, S., Barattini, F., Pricop, M., & Rosu, S. (2018). Oral hyaluronan for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Progress in Nutrition, 20*, 537–544. <https://doi.org/10.23751/pn.v20i4.7581>

Guaitolini, E., Cavezzi, A., Cocchi, S., Colucci, R., Urso, S. U., & Quinzi, V. (2019). Randomized, Placebo-controlled Study of a Nutraceutical Based on Hyaluronic Acid, L-carnosine, and Methylsulfonylmethane in Facial Skin Aesthetics and Well-being. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 12*(4), 40–45.

Hsu, T.-F., Su, Z.-R., Hsieh, Y.-H., Wang, M.-F., Oe, M., Matsuoka, R., & Masuda, Y. (2021). Oral Hyaluronan Relieves Wrinkles and Improves Dry Skin: A 12-Week Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Nutrients, 13*(7), 2220. <https://doi.org/10.3390/nu13072220>

Iaconisi, G. N., Lunetti, P., Gallo, N., Cappello, A. R., Fiermonte, G., Dolce, V., & Capobianco, L. (2023). Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences, 24*(12), 10296. <https://doi.org/10.3390/ijms241210296>

Januszewski, J., Forma, A., Zembala, J., Flieger, M., Tyczyńska, M., Dring, J. C., Dudek, I., Świątek, K., & Baj, J. (2023). Nutritional Supplements for Skin Health—A Review of What Should Be Chosen and Why. *Medicina, 60*(1), 68. <https://doi.org/10.3390/medicina60010068>

Jordan, M. A., & Haywood, T. (2007). Evaluation of internet websites marketing herbal weight-loss supplements to consumers. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.), 13*(9), 1035–1043. <https://doi.org/10.1089/acm.2007.7197>

Kalman, D., Heimer, M., Valdeon, A., Schwartz, H., & Sheldon, E. (2008). Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint®) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutrition Journal, 7*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-3>

Kawada, C., Yoshida, T., Yoshida, H., Matsuoka, R., Sakamoto, W., Odanaka, W., Sato, T., Yamasaki, T., Kanemitsu, T., Masuda, Y., & Urushibata, O. (2014). Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. *Nutrition Journal, 13*(1), 70. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-70>

Kawada, C., Yoshida, T., Yoshida, H., Sakamoto, W., Odanaka, W., Sato, T., Yamasaki, T., Kanemitsu, T., Masuda, Y., & Urushibata, O. (2015). Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: A randomized, double blind, controlled study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 56*(1), 66–73. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.14-81>

Knott, A., Drenckhan, A., Reuschlein, K., Lucius, R., Döring, O., Böttger, M., Stäb, F., Wenck, H., & Gallinat, S. (2010). Decreased fibroblast contractile activity and reduced fibronectin expression are involved in skin photoaging. *Journal of Dermatological Science*, *58*(1), 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.02.004>

Lopes, C., Torres, D., Oliveira, A., Severo, M., Alarcão, V., Guiomar, S., Mota, J., Teixeira, P., Rodrigues, S., Lobato, L., Magalhães, V., Correia, D., Carvalho, C., Pizarro, A., Marques, A., Vilela, S., Oliveira, L., Nicola, P., Soares, S., & Ramos, E. (2017). *Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015–2016: Relatório de resultados* (ISBN: 978-989-746-181-1; pp. 74–76). Universidade do Porto. https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF%20Relat%C3%B3rio%20Resultados_0.pdf

Marcellin, E., Steen, J. A., & Nielsen, L. K. (2014). Insight into hyaluronic acid molecular weight control. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *98*(16), 6947–6956. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5853-x>

Markttest. (2023). *2,3 milhões de consumidores de vitaminas e suplementos*. Acedido a 14 de 03 de 2024. Disponível em: <https://www.markttest.com/wap/a/n/id-2970.aspx>

Michelotti, A., Cestone, E., De Ponti, I., Pisati, M., Sparta, E., & Tursi, F. (2021). Oral intake of a new full-spectrum hyaluronan improves skin profilometry and ageing: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Dermatology: EJD*, *31*(6), 798–805. <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4176>

Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. (2003). *Decreto-Lei n.º 136/2003*. Diário da República. Acedido a 08 do 11 de 2023. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/136-2003-693251>

Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. (2015). *Decreto-Lei n.º 118/2015*. Diário da República. Acedido a 08 do 11 de 2023. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/118-2015-67541745>

Mira, J., & Cartágenes, S. (2023). Ácido hialurônico e as diversas formulações farmacêuticas no envelhecimento. *Research, Society and Development*, *12*, e27812541806. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41806>

Moskowitz, R. W. (2000). Hyaluronic acid supplementation. *Current Rheumatology Reports*, *2*(6), 466–471. <https://doi.org/10.1007/s11926-000-0022-x>

Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P., & Kolar, J. (2008). Hyaluronic acid (hyaluronan): A review. *Veterinárni Medicína*, *53*(8), 397–411. <https://doi.org/10.17221/1930-VETMED>

Nelson, F., Zvirbulis, R. A., Zonca, B., Li, K. W., Turner, S. M., Pasierb, M., Wilton, P., Martinez-Puig, D., & Wu, W. (2015). The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatology International*, *35*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3047-6>

Nieman, D. C., Shanely, R. A., Luo, B., Dew, D., Meaney, M. P., & Sha, W. (2013). A commercialized dietary supplement alleviates joint pain in community adults: A double-blind, placebo-controlled community trial. *Nutrition Journal*, *12*(1), 154. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-154>

Oe, M., Sakai, S., Yoshida, H., Okado, N., Kaneda, H., Masuda, Y., & Urushibata, O. (2017). Oral hyaluronan relieves wrinkles: A double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, *10*, 267–273. <https://doi.org/10.2147/CCID.S141845>

Oe, M., Tashiro, T., Yoshida, H., Nishiyama, H., Masuda, Y., Maruyama, K., Koikeda, T., Maruya, R., & Fukui, N. (2016). Oral hyaluronan relieves knee pain: A review. *Nutrition Journal*, *15*, 11. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0128-2>

Parlamento Europeu e do Conselho. (2011). *Regulamento EU Nº 1169/2011*. Acedido a 18 de 06 de 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5040/9781509909568>

Parlamento Europeu e do Conselho. (2012, maio 16). *Regulamento (UE) Nº 432/2012*. Acedido a 06 de 07 de 2024. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0432&from=RO>

Proksch, E., Segger, D., Degwert, J., Schunck, M., Zague, V., & Oesser, S. (2014). Oral Supplementation of Specific Collagen Peptides Has Beneficial Effects on Human Skin Physiology: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Skin Pharmacology and Physiology*, *27*(1), 47–55. <https://doi.org/10.1159/000351376>

Rabah, H., & Saglik Aslan, S. (2021). Em *Research & Reviews in Health Sciences—I* (pp. 61–72). https://www.gecekitapligi.com/Webkontrol/uploads/Fck/health1_4.pdf#page=61

Reportlinker. (2023a). *Europe Dietary Supplement Market Overview 2023–2027*. Acedido a 08 de 04 de 2024. Disponível em: https://www.reportlinker.com/market-report/Dietary-Supplement/514685/Dietary-Supplement?term=dietary%20supplement%20research&matchtype=b&loc_interest=&loc_physical=20876&utm_group=standard&utm_term=dietary%20supplement%20research&

utm_campaign=ppc&utm_source=google_ads&utm_medium=paid_ads&utm_content=transactionnel-1&gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwq86wBhDiARIsAJhuphkeMJB5gpMrvrE2BG-GBNwgwcCzEI604Gi8Yleni69-WDiz25G3VLcaAjdveALw_wcB

Reportlinker. (2023b). *Global Dietray Supplement Market Overview 2023–2027*. Acedido a 08 de 04 de 2024. Disponível em: https://www.reportlinker.com/market-report/Dietary-Supplement/514685/Dietary-Supplement?term=dietary%20supplement%20research&matchtype=b&loc_interest=&loc_physical=20876&utm_group=standard&utm_term=dietary%20supplement%20research&utm_campaign=ppc&utm_source=google_ads&utm_medium=paid_ads&utm_content=transactionnel-1&gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwq86wBhDiARIsAJhuphkeMJB5gpMrvrE2BG-GBNwgwcCzEI604Gi8Yleni69-WDiz25G3VLcaAjdveALw_wcB

Supplement?term=dietary%20supplement%20research&matchtype=b&loc_interest=&loc_physical=20876&utm_group=standard&utm_term=dietary%20supplement%20research&utm_campaign=ppc&utm_source=google_ads&utm_medium=paid_ads&utm_content=transactionnel-1&gad_source=1&gclid=Cj0KCQjwq86wBhDiARIsAJhuphkeMJB5gpMrvrE2BG-GBNwgwcCzEI604Gi8Yleni69-WDiz25G3VLcaAjdveALw_wcB

Salwowska, N. M., Bebenek, K. A., Żądło, D. A., & Wcisło-Dziadecka, D. L. (2016). Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: A systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *15*(4), 520–526. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>

Schwartz, S., Hammon, K. A., Gafner, A., Dahl, A., Guttman, N., Fong, M., & Schauss, A. (2019). Novel Hydrolyzed Chicken Sternal Cartilage Extract Improves Facial Epidermis and Connective Tissue in Healthy Adult Females: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, *25*(5), 12–29.

Schwartz, S., & Park, J. (2012). Ingestion of BioCell Collagen®, a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. *Clinical interventions in aging*, *7*, 267–273. <https://doi.org/10.2147/CIA.S32836>

Šimek, M., Turková, K., Schwarzer, M., Nešporová, K., Kubala, L., Hermannová, M., Foglová, T., Šafránková, B., Šindelář, M., Šrůtková, D., Chatzigeorgiou, S., Novotná, T., Hudcovic, T., & Velebný, V. (2023). Molecular weight and gut microbiota determine the bioavailability of orally administered hyaluronic acid. *Carbohydrate Polymers*, *313*, 120880. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120880>

Spink, A., Wolfram, D., Jansen, M. B. J., & Saracevic, T. (2001). Searching the web: The public and their queries. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, *52*(3), 226–234. [https://doi.org/10.1002/1097-4571\(2000\)9999:9999<::AID-ASI1591>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-4571(2000)9999:9999<::AID-ASI1591>3.0.CO;2-R)

Schwartz, S. & Park, J. (2012). Ingestion of BioCell Collagen®, a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 267–273. <https://doi.org/10.2147/CIA.S32836>

Tashiro, T., Seino, S., Sato, T., Matsuoka, R., Masuda, Y., & Fukui, N. (2012). Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: A double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 167928. <https://doi.org/10.1100/2012/167928>

Thakor, V., Leach, M. J., Gillham, D., & Esterman, A. (2011). The quality of information on websites selling St. John's wort. *Complementary Therapies in Medicine*, 19(3), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.05.005>

Thirumaran, A. J., Deveza, L. A., Atukorala, I., & Hunter, D. J. (2023). Assessment of Pain in Osteoarthritis of the Knee. *Journal of Personalized Medicine*, 13(7), 1139. <https://doi.org/10.3390/jpm13071139>

Toshihide, S., Takushi, Y., Tomoyuki, K., Kazuya, Y., Mineo, H., & Osamu, U. (2007). *Clinical effects of hyaluronic acid diet for moisture content of dry skin*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Clinical-effects-of-hyaluronic-acid-diet-for-of-dry-Toshihide-Takushi/85a5e1e7e22ddba3cddf4fbb6ae18e67fca1f7a1>

Wang, S.-J., Wang, Y.-H., & Huang, L.-C. (2021a). Liquid combination of hyaluronan, glucosamine, and chondroitin as a dietary supplement for knee osteoarthritis patients with moderate knee pain: A randomized controlled study. *Medicine*, 100(40), e27405. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027405>

Wang, S.-J., Wang, Y.-H., & Huang, L.-C. (2021b). The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: An 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *Medicine*, 100(5), e24252. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024252>

Zheng, X., Wang, B., Tang, X., Mao, B., Zhang, Q., Zhang, T., Zhao, J., Cui, S., & Chen, W. (2023). Absorption, metabolism, and functions of hyaluronic acid and its therapeutic prospects in combination with microorganisms: A review. *Carbohydrate Polymers*, 299, 120153. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120153>

Zofková, I., Nemcikova, P., & Matucha, P. (2013). Trace elements and bone health. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(8), 1555–1561. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0868>

6. Anexos

6.1. Anexo I

Tabela 1-A: Suplementos alimentares com ácido hialurônico comercializados online.

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
S1	SD	SD	595	2 por dia	Cápsula	Colagénio hidrolisado (400 mg) + Zinco (21 mg) + Hialuronato de sódio (100 mg) + Vitamina C (80 mg)	Antienvelhecimento da pele e proteção ocular	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S2	Fermentação bacteriana	Baixo	574,76	2 por dia	Cápsula	Hialuronato de sódio (600 mg) do qual ácido hialurónico (574,76 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S3	SD	Intermédio (500-700kDa)	500	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurónico (500 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S4	SD	SD	500	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurónico	Hidratação e antienvelhecimento da	SD	SD	SD	SD	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						(500 mg) + Vitamina C (40 mg)	pele e reparador tecidual (cartilagens)					
S5	Fermentação bacteriana	SD	450	2 por dia	Cápsula	Vitamina C (80 mg) + Zinco (1,5 mg) + Hialuronato de sódio (500 mg) do qual ácido hialurônico (450 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S6	SD	SD	400	1 por dia	Cápsula	Hialuronato de sódio (422 mg) dos quais ácido hialurônico (400 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S7	SD	SD	400	1 por dia	Cápsula	Hialuronato de sódio (444,44 mg) do qual ácido hialurônico (400 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S8	SD	SD	400	1 por dia	Cápsula	Hialuronato de sódio (440 mg) do qual ácido	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	Grávidas, lactante ou algum problema de saúde	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						hialurônico (400 mg)						
S9	SD	SD	400	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (400 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	SD	Sim
S10	SD	SD	300	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (300 mg) + Vitamina A + Vitamina C + Vitamina E + Selênio	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S11	SD	SD	276,25	3 por dia	Cápsula	Hialuronato de sódio (300 mg) do qual ácido hialurônico (278,25 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S12	SD	SD	240	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (240 mg) + Vitamina C (80 mg)	Antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S13	SD	SD	240	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (240 mg)	Reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
S14	SD	SD	223	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurónico (223 mg) + Colagénio (200 mg) + Vitamina C (20 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S15	SD	SD	200	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurónico (200 mg)	SD	SD	SD	SD	SD	Sim
S16	SD	SD	200	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurónico (200 mg) + Colagénio marinho (133 mg) + Vitamina C (80 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S17	SD	SD	200	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurónico (200 mg) + Escaramujo (150 mg) + Mirtilo (150 mg) + Urtiga (150 mg) + Cavalinha (100 mg)	SD	SD	SD	SD	SD	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						mg) + Salsa (100 mg)						
S18	SD	SD	200	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (200 mg) + Colagénio marinho (133 mg) + Vitamina C (80 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S19	SD	SD	200	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (200 mg)	Antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	SD	Não
S20	SD	SD	200	2 por dia	Cápsula	Óleo de farelo de arroz (938 mg) + Ácido hialurônico (200 mg) + Vitamina C (80 mg) + Vitamina E (12 mg) + Vitamina B2 (1,4 mg) + Selénio (17 µg)	Hidratação da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S21	SD	SD	200	1 por dia	Pó	Colagénio (10 g) + Ácido hialurônico	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						(200 mg) + Vitamina C (80 mg)						
S22	SD	SD	150	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (150 mg) + Vitamina C (40 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	SD	Sim
S23	Fermentação bacteriana	SD	150	1 por dia	Comprimido	Ácido hialurônico (150 mg) + Vitamina C (80 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S24	Fonte vegetal	Elevado (1800 – 2200 kDa)	150	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (150 mg) + Vitamina C (40 mg)	Reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	SD	Sim
S25	SD	SD	150	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (150 mg)	Hidratação da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S26	Fonte vegetal	Elevado	150	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (300 mg) + Vitamina C (240 mg) + Biotina (30 µg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						+ Manganês (0,6 mg)						
S27	SD	SD	150	1 por dia	Comprimido	Ácido hialurônico (150 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S28	SD	SD	150	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (150 mg) + Colagénio hidrolisado de peixe (120 mg) + Vitamina E (6 mg) + Vitamina C (40 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	Grávidas e lactantes	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S29	SD	SD	120	1 por dia	Comprimido	Ácido hialurônico (120 mg) + Vitamina C (80 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S30	Fermentação bacteriana	SD	120	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg)	Antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S31	SD	SD	120	2 por dia	Comprimido	Colágeno hidrolisado (700 mg) + Ácido	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						hialurônico (120 mg) + Vitamina C (60 mg)						
S32	SD	SD	120	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S33	Fermentação bacteriana	SD	120	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	SD	Sim
S34	Fonte vegetal	Baixo	120	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg) + Vitamina C	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S35	SD	SD	120	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg)	Antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Não
S36	SD	SD	120	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S37	SD	SD	120	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg) + Extrato de romã (100 mg) + Prolina (50	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Não

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						mg) + Coenzima Q10 (25 mg) + Vitamina C (40 mg) + Biotina (50 mcg)						
S38	SD	SD	120	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S39	SD	SD	120	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (120 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S40	SD	SD	120	1 por dia	Comprimido	Ácido hialurônico (120 mg) + Vitamina C (100 mg) + Extrato de BioCell II (1200 mg) do qual colagénio hidrolisado tipo II (720 mg)	Hidratação e antienvelhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S41	SD	SD	100	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (100 mg) +	Hidratação e antienvelhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						Vitamina C (80 mg)						
S42	SD	SD	100	2 por dia	Goma	Ácido hialurônico (100 mg) + Zinco (4 mg) + Vitamina C (40 mg) + Vitamina E (10 mg) + Biotina (150 µg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	Grávidas, lactante ou algum problema de saúde	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S43	SD	SD	100	2 por dia	Comprimido	Vitamina C (600 mg) + Hialuronato de sódio (100 mg) + Gluconato de cobre (14,2 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S44	SD	SD	100	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (100 mg) + Vitamina C (80 mg)	Antienvhecimento da pele	SD	Grávidas e lactantes	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S45	SD	SD	100	2 por dia	Comprimido	Ácido hialurônico (100 mg)	SD	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
S46	SD	SD	100	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (100 mg)	Reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	SD	Sim
S47	SD	SD	100	1 por dia	Cápsula	Sódio (10 mg) + Ácido hialurônico (100 mg) + L-Prolina (100 mg) + Ácido Alfa-lipóico (50 mg) + Extrato de semente de uva (25 mg)	Reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S48	SD	SD	100	2 por dia	Cápsula	Colagénio Biocell® (1000 mg) + Colagénio hidrolisado tipo II (600 mg) + Sulfato de condroitina (200 mg) + Ácido hialurônico (100 mg)	Antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
S49	SD	SD	100	4 por dia	Cápsula	Colagénio (3850 mg) + Ácido hialurónico (100 mg) + Vitamina C (40 mg) + Vitamina B6 (1,25 mg) + Vitamina B12 (400 µg) + Magnésio (132 mg) + Zinco (3,12 mg) + Cobre (0,71 mg)	Antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	Grávidas e lactantes	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S50	SD	SD	100	2 por dia	Cápsula	Colagénio (300 mg) + Ácido hialurónico (100 mg) + Condroitina (100 mg) + Lisina (3 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S51	SD	SD	90	3 por dia	Cápsula	Colagénio hidrolisado de peixe (420 mg) + Ácido	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						hialurônico (90 mg)						
S52	SD	SD	70	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (70 mg)	Hidratação da pele	SD	Grávidas, lactante ou algum problema de saúde	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S53	SD	SD	60	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (150 mg) + Vitamina C (60 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S54	SD	SD	60	2 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (60 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S55	SD	SD	60	1 por dia	Cápsula	Vitamina C (150 mg) + Ácido hialurônico (60 mg)	SD	SD	SD	SD	SD	Sim
S56	SD	Elevado	55	1 por dia	Comprimido	Ácido hialurônico (55 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S57	SD	SD	50	1 a 4 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (50 mg)	Antienvhecimento da pele e repatador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
S58	SD	SD	50	1 por dia	Pó	Ácido hialurônico (50 mg) + Colágeno hidrolisado (10 g) + Magnésio (190 mg) + Vitamina C (40 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	SD	Sim
S59	SD	SD	45	2 por dia	Cápsula	Colágeno hidrolisado (900 mg) + Ácido hialurônico (45 mg) + Coenzima Q10 (30 mg) + Vitamina C (80 mg) + Zinco (10 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S60	Fonte vegetal	SD	40	1 por dia	Cápsula	Hyal-Joint® (40 mg) + Decursinol-50® (200 mg) + Cynatine® (300 mg)	Reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
S61	SD	SD	33	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (33 mg)	Reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S62	SD	SD	30	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurônico (30 mg) + Colagénio hidrolisado (100 mg) + Vitamina B3 (18 mg) + Vitamina B2 (1,6 mg)	Hidratação e antienvhecimento da pele	SD	SD	SD	SD	Sim
S63	SD	SD	25	1 por dia	Pó	Colágeno hidrolisado (10 g) + Extrato de Curcuma (110 mg) + Extrato de tomate (100 mg) + Vitamina C (80 mg) + Extrato de Bambu (28,5 mg) + Extrato de Granada (25 mg) + Extrato de sementes	Hidratação e antienvhecimento da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
						de uva (25 mg) + Ácido hialurónico (25 mg) + Zinco (10 mg) + Vitamina D (2,5 µg)						
S64	SD	SD	20	1 por dia	Cápsula	Vitamina C (60 mg) + Ácido hialurónico (20 mg)	Antienvhecimento da pele	SD	Grávidas, lactante ou algum problema de saúde	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S65	SD	SD	10	1 por dia	Pó	Magnésio (154 mg) + Cálcio (120 mg) + Ácido hialurónico (10 mg) + Zinco (5 mg) + Manganês (1 mg)	Reparador tecidual(cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S66	SD	SD	8,9	6 por dia	Comprimido	Colagénio hidrogenado (3,6 g) + Magnésio (250 mg) + Ácido hialurónico (8,9 mg)	Hidratação da pele	SD	SD	SD	SD	Sim

Nome comercial	Fonte de AH	Peso molecular	Dose (mg)	Posologia	Forma de apresentação final	Ingredientes ativos	Indicações de uso	Interações	Contraindicações	Reações Adversas	Conservação	Informação adicional
S67	SD	SD	6	2 por dia	Cápsula	Colagénio hidrolisado (700 mg) + Ácido hialurónico (6 mg) + Cálcio (62 mg) + Vitamina C (50 mg) + Silício (42 mg) + Magnésio (3,67 mg) + Vitamina D3 (3,33 µg)	Hidratação da pele e reparador tecidual (cartilagens)	SD	SD	SD	Armazenar em local fresco e seco	Sim
S68	SD	SD	SD	1 por dia	Cápsula	Ácido hialurónico	Hidratação da pele	SD	Grávidas, lactantes e crianças com menos de 12 anos	SD	SD	Sim

SD- Sem dados; PM: Peso molecular