

Reidratação injetável da pele: uma opção com resultados clínicos?

Could injectable rehydration of the skin be an option with clinical results?

RESUMO

Introdução: Em dermatologia, vários medicamentos são injetados intralesionalmente com o objetivo de tratar doenças localmente. A microinjeção de ácido hialurônico não-reticulado na derme tem como objetivo restabelecer a hidratação da pele.

Objetivo: Determinar se houve melhora da hidratação da pele devida à injeção de ácido hialurônico não-reticulado puro nas rugas periorbitárias e na pele vizinha.

Métodos: Dez pacientes (entre 40 a 63 anos de idade) com rugas periorbitárias classificadas com graus entre 1 a 4 de uma escala de severidade de rugas (*Wrinkle Severity Rating Scale*) foram tratadas no ano de 2007 com microinjeções de ácido hialurônico não-reticulado nos dias 1, 15 e 30 do estudo. O médico pesquisador, o observador não-médico e os pacientes avaliaram a pele tratada no 45º dia do estudo de acordo com uma escala descritiva de resultados clínicos (ausentes, pobres, bons e muito bons). Durante 5 anos realizou-se follow-up para identificar possíveis complicações.

Resultados: Segundo a escala descritiva, os dados clínicos analisados indicaram os seguintes resultados: pacientes (pobres = 2, bons = 6, muito bons = 2); observadores não-médicos (pobres = 3, bons = 4, muito bons = 3); pesquisador médico (pobres = 3, bons = 6, muito bons = 1). Houve ocorrência de equimoses e sangramento imediatamente após as aplicações.

Conclusão: A injeção de ácido hialurônico pode ser uma opção terapêutica para a hidratação da pele seca e danificada.

Palavras-chave: ácido Hialurônico; envelhecimento; processos fisiológicos de pele; mesoterapia

ABSTRACT

Introduction: In dermatology, several medications are injected intralesionally to treat diseases locally and the microinjection of non-cross linked hyaluronic acid in the dermis is used for restoring skin hydration.

Objective: To determine whether there was improvement in skin hydration due to injection of pure non cross-linked hyaluronic acid in patients' periorbital wrinkles and surrounding skin.

Methods: Ten patients (between 40-63 years of age) with periorbital wrinkles rated between 1 and 4 according to the Wrinkle Severity Rating Scale were treated in the year of 2007 with microinjections of non cross-linked hyaluronic acid on the 1st, 15th and 30th days of the study. The medical researcher, the non-medical observer, and the patients assessed the skin at the treatment site on the 45th day of the study according to a descriptive scale of clinical outcomes (absent, poor, good, and very good). A followup evaluation was carried out during five years aimed at identifying potential complications.

Results: According to the descriptive scale, the analysis of the clinical outcomes data presented the following results, expressed in number of patients: patients' opinion (poor = 2, good = 6, very good = 2); non-medical observer's opinion (poor = 3, good = 4, very good = 3); medical researcher's opinion (poor = 3, good = 6, very good = 1). Echymoses and bleeding occurred immediately after the injections.

Conclusion: Injection of hyaluronic acid can be a therapeutic option for re-hydrating dry and damaged skin.

Keywords: hyaluronic acid; aging; skin physiological processes; mesotherapy

Artigo Original

Autores:

Bhertha Miyuki Tamura¹

¹ Doutora em dermatologia pela faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) - São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para:

Dra. Bhertha Miyuki Tamura
Rua Ituxi, 58/ apto 603 - Mirandópolis
04055-020 - São Paulo - SP
E-mail: bhertha.tamura@uol.com.br

Data de recebimento: 31/08/2014

Data de aprovação: 01/09/2014

Trabalho realizado em clínica privada - São Paulo (SP), Brasil

Suporte Financeiro: A empresa Anteis (Planles-Ouates, Suíça) forneceu material para os estudos.

Conflito de interesses: nenhum

INTRODUÇÃO

Há dúvidas sobre a validade da mesoterapia devido à associação de múltiplas drogas, à escassez de estudos sobre tais drogas, ao impacto da interação de misturas de substâncias nos resultados clínicos, assim como a questões de segurança. Especificamente em relação ao rejuvenescimento da pele, há também a resposta local ao trauma causado pelas múltiplas perfurações que caracterizam a técnica de Nappage, fato este que poderia explicar qualquer melhoria no envelhecimento da pele. Em certos países ainda se aceita a mesoterapia baseada na introdução de quantidades microscópicas de extratos naturais, agentes homeopáticos, produtos farmacêuticos e vitaminas não controladas na pele e/ou tecido subcutâneo como uma modalidade de tratamento séria e confiável para tratar uma variedade de condições.¹

Na dermatologia, vários medicamentos são injetados intralésionalmente para tratar doenças localmente – como por exemplo os corticóides em cicatrizes, quelóides ou outras condições cutâneas.² A microinjeção de ácido hialurônico não-reticulado na derme, teoricamente se destina a reparar rápida e precisamente a falta de hidratação devida ao envelhecimento, diretamente na área que necessita de tratamento, com base nos princípios da mesoterapia.

A introdução do ácido hialurônico (AH) não-reticulado (14 mg/ml Mesolis®, Anteis, Suíça) para a reidratação da pele através de micro-injeções diretamente na pele danificada apresenta-se como uma idéia interessante. Como se destina a tratar localmente o problema, as técnicas desenvolvidas para o tratamento de mesoterapia foram adaptadas e aplicadas na proposta do presente estudo.

OBJETIVO

Foram selecionados pacientes com a proposta específica de reidratação das rugas periorbitárias e da pele ao redor, com a injeção de um AH não-reticulado puro. O objetivo dos autores consistiu em determinar se houve melhora clínica da pele após o tratamento.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo de um grupo de 10 pacientes. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por cada uma das participantes e a técnica e indicação do tratamento foram aprovadas pelo comitê de pesquisas clínicas da instituição. Todas as pacientes eram do sexo feminino, com idades entre 40 e 63 anos e apresentavam rugas periorbitárias, “pés-de-galinha”, classificadas de acordo *Wrinkle Severity Rating Scale – WSRS* (Escala de Classificação de Gravidade de Rugas) com graus 1 a 4. Os “pés-de-galinha” foram tratados em 2007 com microinjeções de 14mg/ml de AH não-reticulado nos dias 1, 15 e 30 do estudo (Tabela 1).

As injeções foram administradas superficialmente (derme superficial/média) com uma agulha 30G ao longo de todo o comprimento das rugas, através de micro gotas com volume suficiente para preenchê-las, e puncturas o mais próximo possível umas das outras. As aplicações foram realizadas com movimentos lentos e precisos, com o bisel da agulha voltado para baixo. O volume das pápulas variou de 1 a 2 mm. O entorno da região periocular também foi injetado através de pápulas em disposição ordenada com espaços de 3 a 4mm. Foi utilizada a técnica mesoterápica de Nappage, que consiste em várias micro-injeções realizadas com movimentos ascendentes muito rápidos da agulha e onde a seringa se desloca progressivamente atingin-

TABELA 1: Distribuição dos pacientes do estudo por idade, WSRS, volume de injeção, avaliação dos resultados feitos pelo paciente, pelo observador não-médico e pelo médico pesquisador. Seguimento realizado de 2007 a 2012.

Paciente	Idade	WSRS	Volume mL (dia 1)	Volume mL (dia 15)	Volume mL (dia 30)	Volume total	Auto-avaliação dos pacientes	Avaliação do observador não-médico	Avaliação do médico pesquisador	Seguimento
1	44	2	0.5	0.5	0.45	1.45	Pobre	Pobre	Pobre	2007-2008
2	45	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Bom	Pobre	Pobre	Perda de seguimento
3	63	4	0.8	0.8	0.8	2.4	Bom	Bom	Bom	Realizou tratamento diferente para os “pés-de-galinha” após 2007
4	40	1	0.5	0.45	0.45	1.4	Pobre	Pobre	Pobre	2007-2011
5	63	4	0.8	0.8	0.8	2.4	Bom	Bom	Bom	2007-2012
6	60	4	0.7	0.7	0.6	2	Bom	Bom	Bom	2007-2012
7	63	4	0.8	0.8	0.8	2.4	Muito bom	Muito bom	Muito bom	2007-2011
8	48	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Muito bom	Muito bom	Bom	2007-2012
9	50	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Bom	Bom	Bom	2007-2012
10	49	3	0.6	0.6	0.5	1.7	Bom	Muito bom	Bom	2007-2011
média	52,5	3,1	0.65	0.645	0.59	1.525				

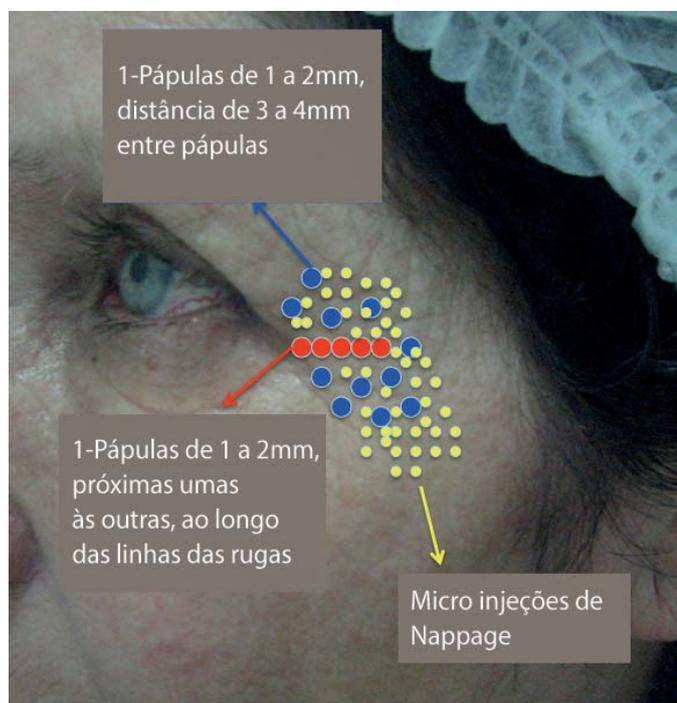


FIGURA 1: Pré e pós-tratamento do Paciente 4 (Tabela 1). O resultado clínico foi considerada pobre pelo médico.

do a zona tratada com injeções muito superficiais na epiderme e na derme superficial. (Figura 1)

A quantidade de AH injetado em cada paciente por sessão foi verificada, assim como o volume total. O resultado do tratamento pré e pós-aplicação foi analisado através de imagens digitais registradas pelo sistema Canfield por um médico pesquisador, um avaliador não-médico e pelos pacientes no 45º dia do estudo, de acordo com a seguinte escala: ausência de melhora (sem alteração), pobre (melhora em torno de 25%), bom (melhora de cerca de 50%) e muito bom (melhora de cerca de 75% ou mais). Também houve seguimento dos pacientes, através de entrevistas anuais, com o intuito de verificar a ocorrência de quaisquer complicações ou efeitos colaterais, até 2012.

RESULTADOS

A avaliação dos pacientes (média etária de 53 anos) resultou numa pontuação média de 3,1 de acordo com a *WSRS*. O volume médio para o primeiro tratamento foi de 0,650ml; para o segundo, de 0,645ml; para o terceiro de 0,590ml. O volume total foi de 1,525ml. Na escala de auto-avaliação dos pacientes, os resultados clínicos indicaram a seguinte percepção: pobre = 2, bom = 6, muito bom = 2. Na avaliação do avaliador não-médico, a percepção foi a seguinte: pobre = 3, bom = 4, muito bom = 3. Na opinião do médico pesquisador, os resultados foram: pobre = 3 (Figura 1), bom = 6 (Figura 2) e muito bom = 1 (Figuras 3 e 4). (Tabela 1)

Ocorreram complicações imediatas, como equimoses (3 pacientes) e sangramento (4 pacientes), (Figura 5) e as injeções foram ligeiramente dolorosas em 3 pacientes. Os pacientes desenvolveram eritema e edema leves logo após as injeções, porém com duração de apenas alguns minutos a 2 horas. As pápulas resultantes



FIGURA 2: Pré e pós-tratamento do Paciente 9 (Tabela 1). O resultado clínico foi considerado bom pelo médico.



FIGURA 3: Avaliação pré e pós-tratamento com contração dinâmica dos "pés-de-galinha" do Paciente 7 (Tabela 1).



FIGURA 4: Pré e pós-tratamento do Paciente 7 (mesmo paciente da Imagem 3) sem contração dos "pés-de-galinha". O resultado clínico foi considerado muito bom pelo médico.



FIGURA 5: Equimose, edema, eritema e sangramento imediatamente após as injeções.

das injeções permaneceram visíveis durante 24 a 48 horas, desaparecendo mais rapidamente com a aplicação de massagem.

Quatro pacientes questionaram efeito do produto em relação ao preenchimento obtido, tendo sido esclarecido que o tratamento foi realizado apenas com o objetivo de hidratar a pele e que o procedimento não visava proporcionar os efeitos de um preenchedor cutâneo. Foi necessário que os pacientes compreendessem a razão pela qual a substância não havia preenchido as rugas, ainda que o AH tivesse as tivesse suavizado. Não houve complicações ou efeitos colaterais na avaliação de longo prazo.

DISCUSSÃO

O envelhecimento visível compreende mudanças na aparência da pele ao longo do tempo como resultado da degradação dos seus componentes, variações de textura e discromias. Sabemos também, em síntese, que há um envelhecimento intrínseco fisiológico, que depende da genética e do avanço do tempo, assim como um processo de envelhecimento extrínseco causado pela exposição ao sol, estilo de vida não saudável, força da gravidade, poluentes ambientais e inflamação crônica. Além da análise da complexidade do envelhecimento, o presente estudo discute um dos efeitos que ocorre durante tal processo: o ressecamento e a desidratação da pele.³⁻⁶

Quando o ressecamento e a desidratação são discutidos, entendemos que a redução dos fatores hidratantes naturais levam a um aumento da perda de água transepidérmica e ao retardamento da descamação, fazendo com que a camada córnea assumam uma aparência compacta, intensamente escamosa e áspera e que a produção de glicosaminoglicanos (GAG) é desacelerada. Devido aos fatores extrínsecos também ocorre superprodução de hialuronidase,

reduzindo os níveis de AH e sua interação com o colágeno e a elastina. Como consequência, há redução das ligações com a água, o que contribui para as mudanças observadas na pele envelhecida, incluindo enrugamento, alteração na elasticidade, redução do turgor e capacidade diminuída para dar suporte à microvasculatura. Todo este quadro pode piorar devido à utilização de produtos tópicos agressivos, limpeza e produtos não adequados para hidratação.³⁻⁶

O AH é um dissacarídeo glicosaminoglicano composto por unidades repetidamente alternadas de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina. Com pH fisiológico, existe principalmente como um sal de sódio e faz parte da matriz extracelular encontrada em muitos tecidos humanos, incluindo a pele, o fluido vítreo do olho, e a estrutura existente dentro do fluido sinovial e das articulações. A maior quantidade de AH reside no tecido cutâneo (7 a 8g por adulto humano médio), correspondendo a aproximadamente 50% do total do AH existente no organismo (~ 2 a 4 mg/ml na epiderme e ~ 0,5 mg/ml na derme). Sendo um polímero polianiónico de pH fisiológico, o AH se liga à água extensivamente.⁶⁻⁸ Sendo também um dos principais GAGs, o HA pode ligar-se a volumes de água correspondentes a 1.000 vezes o seu peso, podendo auxiliar a pele a reter e manter água, sendo por isso considerado como um eliminador natural de radicais livres. É encontrado em todos os tecidos conjuntivos e é produzido na pele, principalmente por fibroblastos e queratinócitos. O AH está localizado não apenas na derme, mas também nos espaços intercelulares da epiderme, especialmente na camada espinhosa média, porém não é encontrado no estrato córneo ou no estrato granuloso.^{3,9-11}

A pele envelhecida caracteriza-se pela diminuição dos níveis de AH, que ao longo dos anos decresce e aos 75 anos de idade atinge cerca de um terço ou menos se comparado ao nível existente aos 19 anos de idade. A função do AH na hidratação da pele não é clara e essa substância não penetra na pele através da aplicação tópica.^{12,13} Em seu estado natural, o AH apresenta limitadas propriedades biomecânicas como preenchedor cutâneo, porém possui excelente biocompatibilidade e afinidade por moléculas de água,^{13,14} sendo essa a razão para a utilização de um AH não-reticulado, injetado diretamente na derme com o objetivo de aumentar o teor de água da pele e compensar a falta endógena de AH. O AH é também um polímero solúvel que é rapidamente eliminado quando injetado na pele normal.

CONCLUSÃO

A série de pacientes do presente estudo proporcionou uma amostra dos efeitos do AH não-reticulado, injetado diretamente na pele. Embora esta apresentação do AH seja eliminada em poucas horas, parece ser eficaz como substância hidratante pela sua afinidade com a água e a hidratação local residual, que permanece por mais tempo do que aquela proporcionada pelo AH próprio da pele. Um maior domínio do conhecimento do AH não-reticulado puro e a sua injeção isolada e de modo controlado e seguro, visando re-hidratar e restaurar o brilho, o viço e a elasticidade da pele danificada e seca pode constituir-se em uma ferramenta adicional do arsenal de opções terapêuticas usuais para o rejuvenescimento cutâneo. ●

REFERÊNCIAS

1. Herreros F, Velho P, Moraes A. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol* 2011;86(1):96-101
2. Baspeyras M, Rouvrais C, Liegard L, Delalleau A, Letelier S, Bacle I, Courrech L, Murat P, Mengeaud V, Schmitt AM. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomized controlled study. *Arch Dermatol. Res.* 2013;305:673-82.
3. Baumann L. Review Article Skin ageing and its treatment. *J Pathol.* 2007; 211(2): 241-51.
4. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(4 pt 1):571 - 85.
5. Lovell CR, Smolenski KA, Duance VC, Light ND, Young S, Dyson M. Type I and III collagen content and fiber distribution in normal human skin during ageing. *Br J Dermatol.* 1987;117(4):419 - 28.
6. Contet-Audonneau JL, Jeanmaire C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol.* 1999;140(6):1038-47.
7. Orentreich N, Selmanowitz VJ. Levels of biological functions with aging. *Trans NY Acad Sci.* 1969;31:992.
8. Gniadecka M, Nielsen OF, Wessel S, Heidenheim M, Christensen DH, Wulf HC. Water and protein structure in photoaged and chronically aged skin. *J Invest Dermatol.* 1998;111(6):1129 - 33.
9. Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol.* 1994;33(2):119 - 22.
10. Tammi R, Sa'ama'nen AM, Maibach HI, Tammi M. Degradation of newly synthesized high molecular mass hyaluronan in the epidermal and dermal compartments of human skin in organ culture. *J Invest Dermatol.* 1991;97(1):126-30.
11. Sakai S, Yasuda R, Sayo T, Ishikawa O, Inoue S. Hyaluronan exists in the normal stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 2000;114(6):1184 - 7.
12. Rieger M. Hyaluronic acid in cosmetics. *Cosm Toil.* 1998;113(3):35 - 42.
13. Bentkover SH. The biology of facial fillers. *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):73-85.
14. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid and dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(1):35-42.