

Manhães MSD; Botelho MB. Terapia conjugada para tratamento do envelhecimento facial. Emprego dos fios de polidioxanona e reposição hormonal bioidêntica com substâncias nanoestruturadas via transdérmica. In Propriedades e Aplicações dos Biomateriais, Editores Carlos Nelson Elias, Ana Karine Rocha de Andrade Nattrodt e Roberto Hirsch Monteiro. Edição digital 2022. *definir pela organização ISBN XXX, DOI YYY e pág.*

TERAPIA CONJUGADA PARA TRATAMENTO DO ENVELHECIMENTO FACIAL. EMPREGO DOS FIOS DE POLIDIOXANONA E REPOSIÇÃO HORMONAL BIOIDÊNTICA COM SUBSTÂNCIAS NANOESTRUTURADAS VIA TRANSDÉRMICA

Mayra Sousa Decat Manhães,
Faculdade do Centro Oeste Paulista, email: mayradecat@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-8612-2567

Marco Antonio Botelho,
Faculdade do Centro Oeste Paulista, email: marcobotelho@pq.cnpq.br,
ORCID: 0000-0001-5269-9966

RESUMO

O tema deste trabalho são as alternativas em nanotecnologia para combater o envelhecimento facial. A aplicação clínica de fios de polidioxanona (PDO) é uma técnica minimamente invasiva que visa o reposicionamento de tecido frouxo da face com objetivo de promover rejuvenescimento facial por meio do estímulo à formação das fibras colágenas. Este tipo de técnica é muito procurada por mulheres em todas as idades mas, sobretudo, por aquelas em condições de pós-menopausa, situação fisiológica caracterizada pelo declínio acentuado dos níveis hormonais e pela maior perda de elasticidade dos tecidos e flacidez facial. O uso constante de drogas anticoncepcionais, com estrutura química que difere dos hormônios naturais e o uso de outras drogas, como exemplo, os antidepressivos, podem acarretar a piora no estado de saúde geral destas pacientes, acentuando problemas que levam ao envelhecimento facial. A reposição dos hormônios bioidênticos nanoestruturados esteroidais é muito importante para a formação e manutenção das fibras colágenas nos tecidos. Objetivo: neste estudo descrevemos o tratamento realizado em uma paciente perimenopausada com perda de elasticidade tecidual e acentuada flacidez em tecidos da face com a utilização dos fios de PDO em conjunto à reposição com hormônios bioidênticos desenvolvidos por nanotecnologia. A absorção via transdérmica destes hormônios foi intensificada através de um veículo nanoestruturado desenvolvido a partir de lipossomas de oxigênio (lipO₂). A paciente foi submetida à Terapia de Reposição Hormonal Bioidêntica Nanoestruturada (TRHBN) e recebeu tratamento de harmonização facial com a inserção de fios de PDO lisos, cônicos e farpados. Resultado: Foi observado no intervalo de 30 meses a redução significativa das rugas de expressão facial e o aumento da elasticidade da pele da face, sendo possível observar diminuição da flacidez tissular. Conclusão: O tratamento de harmonização facial com o emprego de fios de PDO em conjunto à terapia de reposição hormonal bioidêntica nanoestruturada é uma promissora terapia de rejuvenescimento facial.

Palavras-chave: *Envelhecimento. Harmonização facial. Hormônios bioidênticos. Polidioxanona. Nanotecnologia.*

1 Introdução

O fio de polidioxanona (PDO) é uma fibra cirúrgica obtida pela polimerização de monômeros de paradioxanona. Do ponto de vista molecular apresenta a seguinte fórmula: $C_4H_6O_3$. Os fios de PDO são comumente utilizados em processos de rejuvenescimento facial por meio da bioestimulação do colágeno. O lifting facial com fios de sustentação é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva de rejuvenescimento facial que têm sido cada vez mais procurada nos consultórios pelo seu resultado anti envelhecimento. Sabe-se que o envelhecimento cutâneo está diretamente associado com a diminuição da produção de progesterona e estrógenos (1). Sua incidência também é vista em pacientes com baixos níveis de testosterona, sendo um importante regulador do metabolismo ósseo, especialmente em pacientes diagnosticados com osteoporose (2).

O envelhecimento facial é um processo degenerativo que prejudica o contorno e a proeminência angular, gerando um aspecto de cansaço e tristeza no semblante da face (3). O declínio dos níveis de estradiol após a menopausa está associado a uma redução dramática na saúde e bem-estar da pele, impactando negativamente os mecanismos celulares e homeostáticos dérmicos, bem como, outras funções biológicas importantes. Além disso, as alterações incluem perda de colágeno, elastina, funções dos fibroblastos, vascularização e aumento das atividades enzimáticas das metaloproteinases da matriz, resultando em degradação celular e extracelular que leva ao ressecamento, rugas, atrofia, cicatrização prejudicada, função de barreira, diminuição da capacidade antioxidante, diminuição da atratividade e saúde psicológica e aumento da percepção do envelhecimento (4).

No Brasil, com a aprovação da Lei Federal No. 9965/2000, que ratifica a prerrogativa da prescrição de esteróides e peptídeos anabolizantes por cirurgiões-dentistas, é lançado um novo olhar sobre como as mucosas se comunicam com as vias sistêmicas e como qualquer processo inflamatório no corpo repercute em outros sítios do corpo humano (5).

O presente estudo tem como objetivo descrever os benefícios do tratamento realizado em uma paciente perimenopausada, com perda de elasticidade tecidual e acentuada flacidez em tecidos da face, com a utilização dos fios de PDO em conjunto à reposição com hormônios bioidênticos desenvolvidos por nanotecnologia. E comprovar que este tratamento conjugado pode potencializar os efeitos no rejuvenescimento facial, melhorar parâmetros inflamatórios e proporcionar mais longevidade e qualidade de vida à paciente.

2 Relato de Caso

A paciente, sexo feminino, com 41 anos, procurou tratamento estético facial em consultório odontológico, tendo como queixa principal o envelhecimento facial com presença de rugas e aparência cansada. Foi realizada uma anamnese para averiguar suas condições bucais e de saúde geral. Na anamnese, a paciente relatou ter como principais sintomas: xerostomia, depressão, fadiga, vermelhidão na pele, baixa imunidade, infecções vaginais fúngicas, rinite, fluxo menstrual intenso, inchaço, retração gengival, baixa libido, irritabilidade e tensão pré-menstrual. Além disso, apresentava vários episódios que

oscilavam entre medo, ansiedade, agressividade e depressão, não tendo uma resposta satisfatória com a terapêutica alopática prescrita. E ainda, fazia uso de Oxalato de Escitalopram 10mg e Donaren Retard 50mg para tratar insônia e crises de ansiedade.

Previamente, aos 39 anos, havia iniciado um tratamento com fios de PDO para rejuvenescimento facial em que foram utilizados, de cada lado da face, 5 fios farpados USP 0.0 cânula 21G (MEDITHREAD) com a técnica All On Five, no procedimento para a pele flácida das pregas nasolabiais, na linha marionete, 2 fios nose e vários fios lisos para bioestimulação de colágeno na face e pescoço. Os seus resultados não foram tão satisfatórios como o esperado e foi presumido que isso tenha acontecido pela baixa qualidade de vida e interferência das medicações alopáticas e debilidades clínicas que a paciente relatava. (Figura 2A)

Tendo em vista sua situação clínica debilitada e baixa qualidade de vida, quando retornou ao consultório, depois de 2 anos, com 41 anos, foram solicitados novos exames séricos. Na análise de seus exames, notou-se que os parâmetros inflamatórios estavam bem acima dos parâmetros normais e os parâmetros antiinflamatórios abaixo, como podemos observar na Tabela 1. Em virtude disso, foi realizada uma nova proposta de tratamento com a combinação da parte estética de harmonização facial e a reposição hormonal, por meio dos hormônios bioidênticos nanoestruturados (Lab. Buenos Ayres São Paulo/SP). Desta vez, os procedimentos foram realizados com o uso dos fios de PDO utilizados foram de cada lado da face, 5 fios farpados USP 2 cânula 18G (MEDITHREAD) com a técnica All on Five, USP 2 cônico cânula 18G e técnica Extreme Neck modificada (Figura 2B).

Em maio de 2022, após 4 meses dos procedimentos de harmonização facial realizados e o uso contínuo única e exclusivamente dos hormônios bioidênticos nanoestruturados, sem as drogas alopáticas que a paciente tomava, os sinais e sintomas diminuíram consideravelmente e os resultados estéticos avançaram significativamente, como demonstrado nas figuras 2A e 2B. Os dados do presente estudo mostraram que o uso de hormônios bioidênticos nanoestruturados aumentaram o efeito de extensão da longevidade de padrões de implante no levantamento de retenção com PDO.

Em segunda análise de seus exames séricos, 8 meses após o início da TRHBN, obtivemos um aumento considerável dos níveis esteroidais (antiinflamatórios naturais) e uma diminuição nos parâmetros inflamatórios (Tabela 1). Ao contrário da opinião prevalente, a paciente relatou uma substancial melhora na sua qualidade de vida e de seus problemas dentais, sem quaisquer efeitos colaterais como masculinização do corpo.

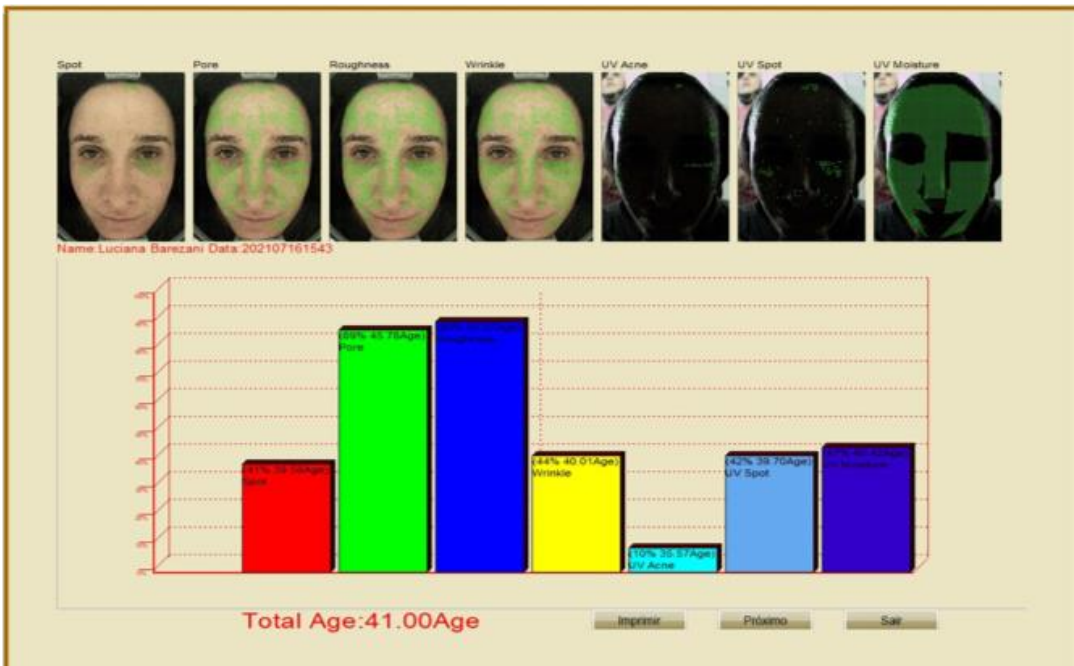
Com relação à reposição hormonal com hormônios bioidênticos transdérmicos foram ministradas as seguintes dosagens: testosterona 75mg/g; progesterona 100 mg/g; estradiol 5 mg; estriol de 10mg; colecalciferol 50.000UI, vitamina A 5000 UI e vitamina K2MK7 120 mcg. Além de instituída a prática de atividades físicas diárias. Com isso, ao alcançar 6 meses de tratamento, a paciente que pesava 64 Kg, chegou em 63 kg, havendo significativo aumento de massa magra. Não foram relatadas complicações e a paciente apresentou excelente evolução do quadro clínico inicial de saúde com significativa melhora das condições da pele após 6 meses do início da reposição.

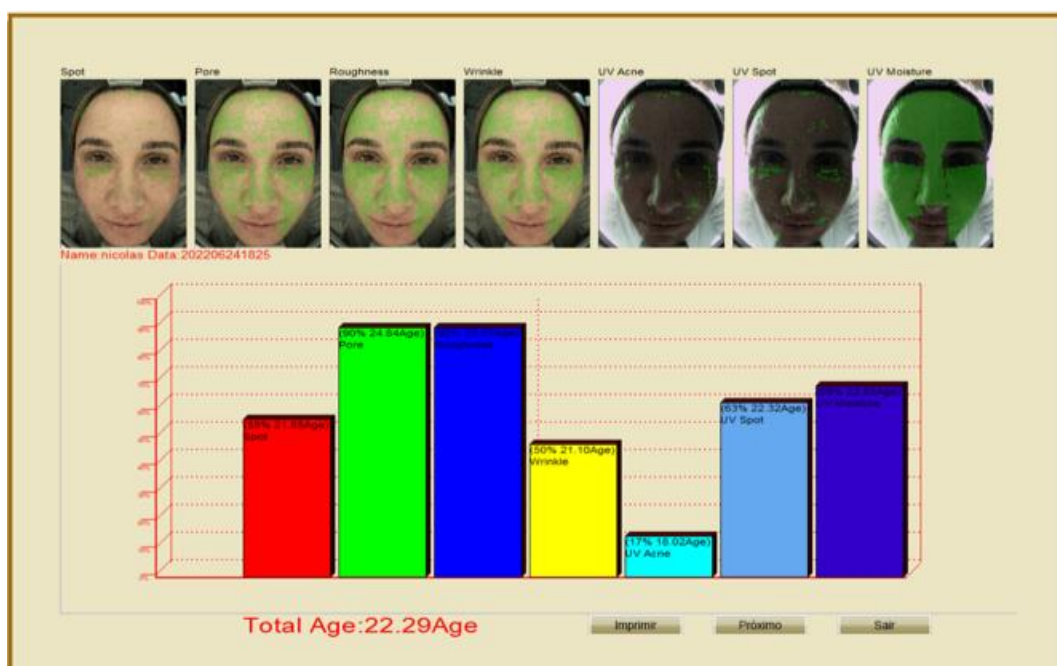
A melhora em vários dos padrões estéticos faciais foi observada, por meio da análise gerada pela Máquina FACEBOX PRO, que reproduz fotografias padronizadas da face com luz “natural” e luz ultravioleta e quantificação por meio dos gráficos das diversas variáveis:

rugos faciais, tamanho dos poros, “manchas”, acne, etc.). Inclusive, foi constatado pelas medições realizadas uma redução da idade biológica da pele, de 41 anos para 22 anos (Figuras 3A e 3B).



Figuras 2A e 2B. Fotografias do rosto da paciente: Antes e Depois do tratamento realizado





Figuras 3A e 3B. Fotografias Digitais e Gráficos do Antes (2021) e Depois (2022) gerado pela Máquina FACEBOX PRO. (Fotografias padronizadas da face com luz “natural” e luz ultravioleta e quantificação por meio dos gráficos das diversas variáveis: rugas faciais, tamanho dos poros, “manchas”, acne, etc.)

Tabela 1. Níveis séricos hormonais e de parâmetros inflamatórios antes e após 8 meses de reposição hormonal bioidêntica transdérmica.

	PRÉ TERAPIA (11/2020)	PÓS TERAPIA (07/2021)
Idade (anos)	41	43
Peso (Kg)	6	6
Testosterona (ng/dL)	1	259
Estradiol (pg/mL)	50	81
Progesterona (ng/mL)	0,21	0,46
Vitamina D (ng/mL)	34,3	264,4
TGO (U/L)	18	25
TGP (U/L)	19	22
Homocisteína (micromol/L)	15,11	12,09
Fibrinogênio (mg/dL)	24	21
Triglicerídeos (mg/dL)	8	5
TSH (microUI/mL)	1,09	0,5
PCRus (mg/L)	1,22	0,85

4 Análise e discussão

São vários os relatos dentro da literatura que citam as deficiências hormonais diretamente relacionadas com depressão versus qualidade de vida, baixa imunidade, xerostomia (perda da capacidade de produção salivar), alergias diversas, asma, fluxo menstrual intenso, tensão pré-menstrual, retração gengival e, por fim, o envelhecimento cutâneo (6, 7, 8, 9, 10, 11).

O grau de envelhecimento da pele é determinado por fatores genéticos (intrínsecos) e fatores exógenos (extrínsecos). As características típicas do envelhecimento facial incluem não só a degeneração da gordura subcutânea no terço médio da face, mas também os sinais típicos de envelhecimento intrínsecos e extrínsecos, como a perda da elasticidade e enrugamento da face (12). A flacidez tissular está associada a diversos processos inflamatórios crônicos. A sobrecarga crônica dos mecanismos de desintoxicação do próprio organismo, causada por estresse oxidativo cumulativo, leva ao envelhecimento prolongado. Um papel relevante neste processo é desempenhado pela interação de fibroblastos e a rede de fibras, a qual exerce uma forte atração entre eles. Segundo Sattler & Gout (2017), com o aumento da fragmentação dessa rede de fibras, os fibroblastos perdem a sua função o que acarreta diretamente a diminuição da força exercida sobre eles. Isso abre possibilidades de se fazer abordagens intervencionais, para a melhora deste embricamento, como a inserção de fios de Polidioxanona, relatada neste presente estudo. E quando este procedimento foi realizado concomitantemente à modulação hormonal bioidêntica nanoestruturada, o resultado foi ainda melhor, vide Figuras 2A, 2B, 3A e 3B.

Artigos recentes mostram que a reposição hormonal regula o transporte de cálcio e diminui a gravidade do processo inflamatório (13). Alguns trabalhos demonstraram que após a reposição hormonal houve uma melhora na preservação da perda óssea (13). A reposição de hormônios esteróides bioidênticos é considerada uma terapêutica segura e eficaz no tratamento das quedas hormonais, especialmente em mulheres com a peri-menopausa, bem como no controle da inflamação crônica (14). A diminuição na produção de hormônios e a não reposição destes têm sido associados ao aumento da degeneração da gordura subcutânea no terço médio da face (12).

A reposição com hormônios bioidênticos regula diversos processos fisiológicos do corpo, sendo indispensáveis para a saúde humana e para uma melhor qualidade de vida. A paciente que realizou tratamento odontológico concomitantemente à harmonização facial com fios de PDO, concordou em se submeter à terapia de reposição hormonal nano, a fim de melhorar a longevidade dos retentores de elevação com polidioxanona (PDO). E como resultado, alcançou mais qualidade de vida, resgatando sua auto estima.

Juntamente com o estímulo de colágeno, aumento da espessura dérmica e proliferação de fibroblastos promovidos pelos fios de polidioxanona (PDO) (15), o estradiol também se mostra como um dos principais responsáveis pelo estímulo de colágeno e elastina, melhorando a função dos fibroblastos (4), a flacidez, hidratação e o contorno facial como constatados na Figura 2B. É possível ainda ressaltar que a testosterona promove aumento da síntese de colágeno e mantém a tonicidade muscular (16); enquanto que a progesterona, aumenta a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF),

inibe a inflamação e aumenta a atividade da superóxido dismutase (SOD) (17). Por essas razões, os autores acreditam que o presente trabalho traz uma forte evidência da participação dos esteróides como anti-inflamatórios, atuando efetivamente no processo de envelhecimento.

5 Conclusões

Os dados do presente estudo mostram que o uso de hormônios bioidênticos transdérmicos com nanopartículas com indicação na HOF, sugeriu um aumento na vida útil dos fios quando associados aos procedimentos com retentores de elevação com polidioxanona (PDO), elevando significativamente a qualidade da pele como rugas faciais, tamanho dos poros, manchas, bem como a tonicidade muscular e espessura da derme e epiderme. Além disso, trouxe mais qualidade de vida à paciente pela remoção das drogas alopáticas. Contudo, mais estudos se fazem necessários para reafirmarem estes achados.

Agradecimentos

Agradeço à Faculdade Centro Oeste Paulista e ao Congresso de Ciência e Tecnologia de Biomateriais pela oportunidade no incentivo e realização do trabalho exposto.

Referências

1. Gasser S, Heidemeyer K, von Wolff M, Stute P. Impact of progesterone on skin and hair in menopause - a comprehensive review. *Climacteric*. 2021 Jun;24(3):229-235. doi: 10.1080/13697137.2020.1838476. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33527841.
2. Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jan 2;8(1):a031211. doi: 10.1101/cshperspect.a031211. PMID: 28710257; PMCID: PMC5749141.
3. Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Coleman S, Rigotti G. Regen Fat Code: A Standardized Protocol for Facial Volumetry and Rejuvenation. *Aesthet Surg J*. 2021 Oct 15;41(11):NP1394-NP1404. doi: 10.1093/asj/sjab016. PMID: 33453100.
4. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):53-69. doi: 10.1007/s13555-020-00468-7. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242128; PMCID: PMC7859014.
5. Nell A, Riegler B, Ulm C, Matejka M, Sinzinger H. Stimulation der Plättchenmitogen-induzierten Prostaglandin I₂-Synthese in periodontalem Gewebe von Cyclosporin A-behandelten Patienten [Stimulation of platelet mitogen-induced prostaglandin I₂ synthesis in periodontal tissue of cyclosporin A treated patients]. *Wien Klin Wochenschr*. 1995;107(9):278-82. German. PMID: 7778317.

6. Butler T, Harvey P, Cardozo L, Zhu YS, Mosa A, Tanzi E, Pervez F. Epilepsy, depression, and growth hormone. *Epilepsy Behav.* 2019 May;94:297-300. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.022. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30773449; PMCID: PMC7980784.
7. Shepherd R, Cheung AS, Pang K, Saffery R, Novakovic B. Sexual Dimorphism in Innate Immunity: The Role of Sex Hormones and Epigenetics. *Front Immunol.* 2021 Jan 21;11:604000. doi: 10.3389/fimmu.2020.604000. PMID: 33584674; PMCID: PMC7873844.
8. Agha-Hosseini F, Shirzad N, Moosavi MS. Evaluation of Xerostomia and salivary flow rate in Hashimoto's Thyroiditis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Jan 1;21(1):e1-5. doi: 10.4317/medoral.20559. PMID: 26595829; PMCID: PMC4765761.
9. Graziottin A, Zanello PP. Mestruazione, infiammazione e comorbidità: implicazioni per la salute della donna [Menstruation, inflammation and comorbidities: implications for woman health]. *Minerva Ginecol.* 2015 Feb;67(1):21-34. Italian. PMID: 25660431.
10. Konečná B, Chobodová P, Janko J, Baňasová L, Bábíčková J, Celec P, Tóthová L. The Effect of Melatonin on Periodontitis. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 27;22(5):2390. doi: 10.3390/ijms22052390. PMID: 33673616; PMCID: PMC7957695.
11. Majidian M, Kolli H, Moy RL. Management of skin thinning and aging: review of therapies for neocollagenesis; hormones and energy devices. *Int J Dermatol.* 2021 Dec;60(12):1481-1487. doi: 10.1111/ijd.15541. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33739464.
12. Satller G, Gout U. Illustrated Guide to Injectable Fillers - Basics/ Indications/ Uses. 1 edição. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlim, 2017.
13. Luiz W. GONZAGA 2, Marco A. BOTELHO 1,3*, Dinalva B. QUEIROZ 3, Pierre B. FECHINE 3, Rafael FREIRE 3, Eduardo AZEVEDO 4, Angélica MORAIS 3, Ronaldo RUELA 5, Aarão LYRA 4, Samela GOMES 4 & Lucindo QUINTANS JR 1. Nanotechnology in Hormone Replacement Therapy: Safe and Efficacy of Transdermal Estriol and Estradiol Nanoparticles after 5 Years Follow-Up Study. *Lat. Am. J. Pharm.* 31 (3): 442-50 (2012)
14. Botelho MA, Queiroz DB, Barros G, Guerreiro S, Fechine P, Umbelino S, Lyra A, Borges B, Freitas A, Queiroz DC, Ruela R, Almeida JG, Quintans L Jr. Nanostructured transdermal hormone replacement therapy for relieving menopausal symptoms: a confocal Raman spectroscopy study. *Clinics (Sao Paulo).* 2014 Feb;69(2):75-82. doi: 10.6061/clinics/2014(02)01. PMID: 24519196; PMCID: PMC3912337.
15. Kapicioğlu Y, Gül M, Saraç G, Yiğitcan B, Gözükar H. Comparison of Antiaging Effects on Rat Skin of Cog Thread and Poly-L-Lactic Acid Thread. *Dermatol Surg.* 2019 Mar;45(3):438-445. doi: 10.1097/DSS.0000000000001717. PMID: 30608294.
16. Kovanecz I, Gelfand R, Masouminia M, Gharib S, Segura D, Vernet D, Rajfer J, Li DK, Liao CY, Kannan K, Gonzalez-Cadavid NF. Chronic high dose intraperitoneal

bisphenol A (BPA) induces substantial histological and gene expression alterations in rat penile tissue without impairing erectile function. *J Sex Med.* 2013

17. Dingsheng L, Zengbing L, Dong H. Favorable effects of progesterone on skin random flap survival in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2016 Nov;19(11):1166-1170. PMID: 27917271; PMCID: PMC5126216.