



Surgical & Cosmetic Dermatology

ISSN: 1984-5510

ISSN: 1984-8773

Sociedade Brasileira de Dermatologia

Antonio, Carlos Roberto; Tríduo, Lívia Arroyo
Biomodulação celular: o futuro da Dermatologia
Surgical & Cosmetic Dermatology, vol. 11, núm. 1, 2019, Janeiro-Março, pp. 11-18
Sociedade Brasileira de Dermatologia

DOI: 10.5935/scd1984-8773.20191111325

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265562422001>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais informações do artigo
- Site da revista em redalyc.org

redalyc.org
UAEM

Sistema de Informação Científica Redalyc

Rede de Revistas Científicas da América Latina e do Caribe, Espanha e Portugal

Sem fins lucrativos acadêmica projeto, desenvolvido no âmbito da iniciativa
acesso aberto

Biomodulação celular: o futuro da Dermatologia

Cells biomodulation: the future of Dermatology

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.20191111325>

RESUMO

A evolução da Medicina tem permitido um conhecimento cada vez mais profundo de patologias e medicações envolvendo estruturas celulares e moléculas associadas. Em Dermatologia, começamos a desvendar a modulação celular associada ao uso de substâncias como a toxina botulínica, o ácido hialurônico, entre outros. Esta nova era nos permite compreender informações que vão além de uma visão macroscópica e explorar a interação celular, adquirindo-se conhecimento mais amplo para otimizar a terapêutica dermatológica.

Palavras-Chave: Biologia; Células; Dermatologia

ABSTRACT

The evolution of medicine has allowed an increasingly in-depth knowledge of diseases and medications, involving cellular structures and associated molecules. In dermatology, we begin to unveil cell modulation associated to the use of substances such as botulinum toxin, hyaluronic acid, among others. This new era allows us to comprehend information that goes beyond a macroscopic view and explore cell interaction, leading to a broader knowledge to optimize dermatologic treatment.

Keywords: Biology; Cells; Dermatology

Artigo de Revisão

Autores:

Carlos Roberto Antonio¹
Lívia Arroyo Tríduo¹

¹ Cirurgia Dermatológica, Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Correspondência:

Pelle Medical Center
Av Arthur Nonato, 4235
Nova redentora
15090-040, São José do Rio Preto, SP
Brasil
E-mail: latridico@gmail.com

Data de recebimento: 18/01/2019

Data de aprovação: 11/02/2019

INTRODUÇÃO

A evolução da Medicina nos últimos anos tem possibilitado o conhecimento do mecanismo de ação de patologias e medicações em níveis intra e extracelular. Em diversas áreas da Medicina, o conhecimento inicial, que estava restrito à Anatomia e a uma visão macroscópica da Fisiologia, passou a avançar para a microscopia celular, compreendendo-se melhor as estruturas intracelulares, extracelulares e diversas moléculas secretadas por partes diferentes de uma célula. O conhecimento de microambientes celulares nos permite observar a maneira como as células interagem e reagem ao ambiente externo. No entanto, muito conhecimento ainda está por vir.

Na Dermatologia, também estamos entrando em uma nova era, uma vez que começamos a desvendar a modulação celular associada ao uso de nanopartículas e substâncias biodegradáveis. Inicialmente, ao utilizar substâncias como toxina botulínica e ácido hialurônico, tínhamos como conceito básico a sua ação macroscópica, ou seja, o ácido hialurônico age ocupando o espaço e estimulando o colágeno, e a toxina atua na paralisação da musculatura por meio do bloqueio da acetilcolina na jun-

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum.

Conflito de interesse: Nenhum.



ção muscular. Hoje, entendemos que a ação dessas substâncias é muito mais ampla: envolve modulação celular, ou seja, a toxina botulínica age também no controle da inflamação, dor, prurido, entre outros, enquanto o ácido hialurônico atua além do preenchimento, pois interage com adipócitos, redes de fibra da matriz extracelular e células-tronco mesenquimais.^{1,2}

Sabemos que as células raramente estão em equilíbrio, e entender como ocorrem as mudanças celulares são questões fundamentais em Biologia Celular. Há muito para se entender sobre como as células acumulam informações sobre seu ambiente ao longo do tempo e como os estímulos externos são traduzidos molecularmente em decisões celulares. Controlar o ambiente tanto quanto possível pode ajudar a responder a essas perguntas. O trabalho futuro deve se concentrar no desenvolvimento de novas formas de rastrear e observar a dinâmica da célula por longos períodos de tempo. Além disso, deve-se notar que as mudanças não ocorrem apenas dentro das células; as células também modificam seu entorno.

Por meio desse trabalho, buscamos compreender a ação celular de substâncias muito utilizadas em Dermatologia Cosmética. Com essa revisão bibliográfica, trazemos informações que irão nos permitir entender seu mecanismo de ação para muito além da visão macroscópica a fim de otimizar e ampliar sua utilização em Dermatologia e explorar maiores benefícios aos nossos pacientes.

Toxina botulínica

Sabemos que a toxina botulínica bloqueia a liberação de acetilcolina e diversos outros neurotransmissores pré-sinápticos, desativando as proteínas SNARE e trazendo aplicações terapêuticas em condições neurológicas com segurança e eficácia. A pele também interage com o sistema nervoso, e existem evidências crescentes de que o sistema neurológico participa da inflamação cutânea e cicatrização de feridas.^{3,4} Dessa forma, a toxina botulínica tem sido utilizada em diversas condições dermatológicas que incluem prevenção de cicatrizes, *flushing* facial, neuralgia pós-herpética e prurido, com ótimos resultados. O mecanismo envolvido nessas novas indicações inclui supressão de atividade dos mastócitos, inibição da substância P, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, e liberação de glutamato.⁵

Existem evidências crescentes de que a toxina botulínica (BoNT) exibe efeitos biológicos em vários tipos de células humanas, com uma série de implicações clínicas associadas aos seus efeitos não neuronais e não musculares. Os receptores de BoNT e os alvos intracelulares não são exclusivos para a neurotransmissão. Eles foram encontrados em células neuronais e não neuronais. As células não neuronais que expressam uma ou mais proteínas ligadoras de toxina botulínica e/ou proteínas associadas ao alvo de clivagem de sinapse incluem: queratinócitos epidérmicos; células-tronco mesenquimais de tecido adiposo subcutâneo; células da mucosa nasal; células uroteliais; células epiteliais intestinais, da próstata e alveolar; linhas celulares de mama; neutrófilos; e macrófagos. O sorotípico BoNT/A também pode provocar efeitos biológicos específicos em fibroblastos dérmicos, sebócitos e células endoteliais vasculares.⁶

O uso de BoNT em cicatrizes hipertróficas e queloides tem sido associado à redução significativa do eritema, prurido, elasticidade e tamanho da cicatriz.^{7,8} O mecanismo molecular envolvido nesse processo envolve a inibição da proliferação de fibroblastos derivados do tecido da cicatriz, além da supressão da expressão de fator transformador de crescimento TGF-beta1, colágeno I e II e proteínas musculares de actina e miosina II nos fibroblastos do quebedo.^{5,9,10,11} Os sintomas de prurido e dor são aliviados com a redução da tensão na pele e nos músculos locais, liberando fibras nervosas presas na cicatriz.⁵

A prevenção de cicatrizes cirúrgicas e a melhora de sua aparência também podem ser obtidas com toxina botulínica. Um estudo realizado em pacientes com cicatrizes de tireoidectomia tratados dez dias após a cirurgia demonstrou melhora significativa em relação ao grupo tratado com solução salina 0,9% (controle).^{12,13} A ação anti-inflamatória da toxina botulínica na vascularização cutânea reduz a fase inflamatória do processo cicatricial; além disso, sua ação nos fibroblastos e na expressão de TGF-beta1 atua na melhora da aparência da cicatriz.⁵

Quanto às evidências da ação de toxina botulínica no tratamento de rosácea e *flushing* facial, sabe-se que a BoNT atua inibindo a liberação de mediadores inflamatórios, como o gene relacionado ao peptídeo de calcitonina e substância P. Sendo assim, a redução da inflamação cutânea local causa a melhora do eritema. O *flushing* também apresenta melhora devido ao bloqueio da liberação de acetilcolina dos nervos periféricos do sistema vascular cutâneo.^{14,15,16}

A neuralgia pós-herpética é uma queixa bastante comum devido à dor neuropática resultante da infecção do herpes-zóster. A toxina botulínica é uma alternativa terapêutica eficaz em relação aos principais tratamentos utilizados (anti-inflamatório, gabapentina, opioide e antidepressivos tricíclicos). O mecanismo de ação exato da BoNT em neuralgia pós-herpética ainda não é totalmente claro, porém existe a ação de um mecanismo central e periférico envolvidos. Os efeitos periféricos são associados à inibição da liberação de neuropeptídeos dos nervos periféricos nociceptivos, enquanto o sistema nervoso central atua por meio do transporte de axônios periféricos (local da aplicação) para os centrais.^{5,17,18}

O prurido, presente em diversas afecções dermatológicas, quando induzido perifericamente (prurido pruriceptivo) apresenta melhora importante com a aplicação de toxina botulínica intradérmica.¹⁹ Os mecanismos moleculares envolvidos na melhora do prurido com toxina botulínica são a estabilização de mastócitos e a inibição de sua degradação causadas pela BoNT.²⁰ Além disso, a BoNT interage com a substância P que está associada à liberação de histamina pela ativação de mastócitos e vasodilação. O prurido periférico geralmente está acompanhado da inflamação cutânea na maioria dos casos, como dermatite atópica e psoríase. Sendo assim, a capacidade anti-inflamatória da BoNT melhora a inflamação com consequente melhora do prurido.⁵

O uso de toxina botulínica para tratar disidrose pode ser explicado por sua ação nos músculos ao redor de glândulas sudoríparas e pela inibição da liberação da acetilcolina que reduz a su-

dorese, associada à inibição da substância P que causa a redução do prurido.^{21,22} Na hidradenite, a BoNT também atua reduzindo a sudorese; consequentemente, reduz a flora bacteriana e a inflamação subsequente.²³ Na doença de Hailey-Hailey, há redução de sudorese, prurido e inflamação, também associados à inibição da acetilcolina e da substância P.⁵

Recentemente, a BoNT tem sido utilizada no controle da oleosidade da pele.^{24,25} O sebo contribui para a entrega de antioxidantes solúveis em gordura na superfície da pele e tem atividade antimicrobiana, funcionando como uma barreira cutânea. No entanto, o excesso de sebo bloqueia os poros e fornece nutrientes às bactérias, podendo resultar em inflamação da pele.⁵ O mecanismo exato da toxina botulínica na redução do sebo não está totalmente claro, mas é provável que os músculos eretores do pelo e os receptores muscarínicos locais nas glândulas sebáceas sejam alvos dos efeitos neuromodulatórios da BoNT. Sabe-se que o receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) é expresso em glândulas sebáceas humanas *in vivo*, e o sinal de acetilcolina aumenta a síntese de lipídeos *in vitro* de maneira dose-dependente.²⁶

Atualmente, surgem evidências do uso de toxina botulínica no tratamento de alopecia androgenética. Para entender o mecanismo de ação envolvido, é preciso compreender que, nas áreas acometidas com rarefação capilar, há hipoxemia relativa, lentidão do enchimento capilar e níveis elevados de di-hidrotestosterona.²⁷ A conversão enzimática de testosterona em di-hidrotestosterona é oxigênio-dependente. Em concentrações baixas de oxigênio, a conversão é favorecida, levando ao aumento da queda capilar, enquanto em concentrações altas de oxigênio a conversão favorecida é de testosterona em estradiol, favorecendo a diminuição da queda capilar. Sendo assim, a aplicação de toxina botulínica no couro cabeludo reduz a pressão vascular ao reduzir o tônus da musculatura, gerando aumento do fluxo vascular local e, consequentemente, aumento de oxigênio que reduz a conversão enzimática de testosterona em di-hidrotestosterona.²⁸ Em estudo realizado por Singh *et al* (2018), 10 pacientes com alopecia androgenética foram tratados com injeções de cinco unidades de toxina botulínica em 30 pontos do couro cabeludo; 80% tiveram melhora excelente em 24 semanas. Apenas um paciente apresentou falha ao tratamento e um outro paciente apresentou resposta pobre ao tratamento, evidenciando, assim, a eficácia e segurança terapêutica da BoNT em alopecia androgenética nesse estudo-piloto.²⁹

Ácido hialurônico

Preenchedores de ácido hialurônico (HA) são amplamente utilizados na estética devido à sua eficácia, segurança, versatilidade e baixo potencial alergênico. São utilizados com o intuito de ocupar espaço físico e/ou aumentar volume, pois trata-se de material hidrofílico que também é componente natural da pele. Dessa forma, utilizamos amplamente o ácido hialurônico a fim de rejuvenescer ao preencher áreas de atrofia da pele e também em casos de reabsorção óssea, perda de elasticidade e de gordura consequentes ao envelhecimento.^{30,31}

Porém, é importante entender que a ação do ácido hialurônico é muito mais ampla do que simplesmente preencher espaços, uma vez que há evidências de interação entre ácido hialurônico com adipócitos, rede de matriz extracelular e células-tronco mesenquimais.³² Sendo assim, além de preencher, o HA possui interações celulares, atuando na biomodulação.

Independentemente da técnica de aplicação dos preenchedores de ácido hialurônico, sabe-se que são aplicados, em sua maioria, no subcutâneo.^{33,34,35} No estudo de Arlette e Trotter (2008), 16 pacientes que trataram a região do sulco nasolabial com preenchedor de ácido hialurônico e, posteriormente, foram submetidos à cirurgia micrográfica de Mohs com ressecção da pele do sulco nasolabial tiveram o material da exérese avaliado por histopatologia e em todos o ácido hialurônico estava presente no subcutâneo na espessura de 2,1+/-0,6mm (espessura média da derme de 1,04 a 1,86mm).³³

O preenchimento gera microtraumas nos adipócitos causados pelo ácido hialurônico injetado, o que gera uma reação de *stress* ao tecido adiposo. A fim de prevenir a ruptura dos adipócitos, ocorre estímulo de colágeno (são induzidas fibrose fibrilar pelo colágeno I e fibrose pericelular pelo colágeno IV e VI).³⁶ O *stress* mecânico gerado pelo preenchedor também é um dos fatores indutores de células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo que irão encontrar um microambiente favorável para expansão e diferenciação, o que provavelmente explica a duração prolongada do preenchedor (até 12 meses).³²

Os adipócitos presentes no subcutâneo controlam a atividade dos fibroblastos dérmicos por meio da secreção de citocinas. Os fibroblastos dérmicos expressam receptores para adiponectina e leptina, e ambas as citocinas aumentam significativamente a produção de HA nos fibroblastos; além disso, a adiponectina estimula a produção de colágeno.³⁷ Sendo assim, a ativação de adipócitos maduros e células-tronco provavelmente contribui para os efeitos das injeções de ácido hialurônico.³²

Além disso, existe a interação entre ácido hialurônico e moléculas e receptores envolvidos em sinal de transdução. Moléculas como *aggrecan*, *versican* e *neurocan* e receptores like CD44, RHAMM e TSG6 são exemplos que ilustram o fato. Devido à sua ampla distribuição, o CD44 é considerado o receptor primário de HA na maioria das células. Em culturas de células, o HA induziu forte resposta proliferativa de fibroblastos e queratinócitos.^{38,39}

Turlier *et al* (2013) demonstraram que injeções de ácido hialurônico na pele do braço causaram o aumento de pró-colágeno, da expressão gênica de pró-colágeno I e III e do inibidor-1 da matriz metaloproteinase. Além disso, também foi observada a ativação de fibroblastos, provavelmente pelo alongamento de sua forma celular.⁴⁰ No trabalho de Wang *et al* (2007), um efeito semelhante foi observado na pele de antebraço danificado que, após tratada com ácido hialurônico, apresentou alongamento dos fibroblastos e aumento da expressão de pró-colágeno I e III e de diversos fatores de crescimento pró-fibróticos.⁴¹

Quan *et al* (2013) estudaram a pele do glúteo de pacientes idosos que foram tratados com preenchedor de ácido hialurônico. Os autores evidenciaram fibroblastos alongados adjacentes

ao depósito de preenchedor, além de três vezes a indução de fator beta de crescimento tumoral (TGF-beta) e de dez vezes a indução de fator de crescimento de tecido conjuntivo em comparação ao controle. A melhora da matriz extracelular facilitou o crescimento de fibroblastos e o suporte vascular.⁴²

Ácido poli-l-láctico

O ácido poli-l-láctico (PLLA) é um polímero sintético biocompatível e biodegradável produzido por meio da fermentação de fontes agrícolas renováveis. Seu efeito clínico decorre do estímulo à neocolagênese. A neocolagênese gerada pelo ácido poli-l-láctico se deve ao estímulo de uma resposta inflamatória controlada desejada, que leva à lenta degradação do material e culmina com a deposição de colágeno no tecido. Uma vez injetado na pele, ocorre resposta inflamatória local subclínica, com recrutamento de monócitos, macrófagos e fibroblastos. Uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individualmente. À medida que o ácido poli-l-láctico é metabolizado, permanece a deposição aumentada de colágeno produzida pelo fibroblasto, com consequente aumento da espessura dérmica. A fibroplasia é, portanto, determinante dos resultados cosméticos, mas não há evidência de fibrose residual. A produção de colágeno do tipo I começa cerca de 10 dias após a aplicação e continua durante período que varia de oito a 24 meses, enquanto o produto é degradado e a resposta inflamatória subclínica esmaece.⁴³

Kim *et al* (2019) avaliaram o efeito biológico molecular do PLLA na síntese de colágeno e as vias de sinalização relacionadas por meio do cultivo de fibroblastos dérmicos humanos (Hs68) *in vitro*, os quais foram estimulados com PLLA e analisados quanto à expressão do gene do colágeno tipo I, induzida pelo polímero através de RT-PCR, Elisa e Western-Blot. Os resultados obtidos apontam que o PLLA atua diretamente nos fibroblastos dérmicos. Houve *up regulation* na expressão do gene do colágeno tipo I e na síntese de proteínas já nas primeiras 48 horas de incubação, mecanismo mediado por meio da ativação das proteínas de sinalização p38, Akt e JNK.⁴⁴

Stein *et al* (2015) avaliaram o mecanismo biológico associado ao uso de ácido poli-l-láctico por meio da caracterização do infiltrado celular e do tipo de colágeno presente em tecido tratado por ácido poli-l-láctico analisado por imunofluorescência. Macrófagos CD68 e fibroblastos CD90 foram encontrados ao redor do tecido tratado. Estruturas positivas para α SMA indicaram miofibroblastos e neovascularização. Deposição de colágeno tipo III foi detectada próxima às partículas de PLLA, e o colágeno tipo I foi encontrado na periferia dos encapsulamentos de PLLA. A expressão de mRNA para transcrição de colágeno tipo I e III, bem como para TGF-beta1, foi significativamente aumentada. Sendo assim, os autores concluíram que efeito induzido pelo PLLA é provavelmente baseado na formação de cápsulas, orquestrando macrófagos, miofibroblastos e fibras de colágeno tipo I e III.⁴⁵

Goldberg *et al* (2013) avaliaram a resposta tecidual ao PLLA em 14 pacientes submetidos à injeção de PLLA que, posteriormente, realizaram biópsia do local em três, seis e 12 meses. Em análise qualitativa e quantitativa do colágeno, foi eviden-

ciado aumento de colágeno I aos seis meses após o tratamento. A resposta inflamatória observada ao PLLA foi leve ou ausente, sendo que nenhum paciente apresentou inflamação moderada a grave nas biópsias de três, seis e 12 meses.⁴⁶

Hidroxiapatita de cálcio

Os preenchedores à base de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) são biodegradáveis e bioestimulatórios. São compostos de dois minerais presentes nos ossos e dentes (cálcio e fosfato), sendo assim biocompatíveis e não tóxicos. Seu uso foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 2006 para preenchimento facial, sendo, inicialmente, utilizado para correção de rugas moderadas e profundas e para tratamento de lipoatrofia em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana. Diante dos bons resultados com o preenchedor à base de CaHA, seu uso *off label* se expandiu para outras indicações, tais como: restauração de volume na mão envelhecida, correção das linhas de marionete, aumento de volume na região malar, zigmática e submalar, aumento labial e cicatrizes de acne. O mecanismo de ação do preenchedor de CaHA, inicialmente conhecido, envolve a distribuição de microesferas de hidroxiapatita de cálcio em gel solúvel no local na injeção, que são responsáveis por promover colagênese.⁴⁷

Zerbinat *et al* (2017) avaliaram a interação da CaHA com a matriz extracelular e as células do tecido conjuntivo. Por meio de microscopia eletrônica realizada após dois meses do preenchimento de pele de abdome com CaHA, foram evidenciados fibroblastos mais basofílicos, ricos em retículos endoplasmáticos granulosos e material filamentoso eletrodenso que corresponde aos precursores dos componentes fibrilares, principalmente colágeno, da matriz extracelular. Além disso, um complexo de Golgi bem desenvolvido estava presente, responsável pela síntese de componentes moleculares da matriz extracelular (proteoglicanos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas multiaderentes). Essas alterações estruturais evidenciam o envolvimento de fibroblastos estimulados na produção de novos componentes moleculares da matriz extracelular, com ativa renovação e remodelação do tecido conjuntivo. Esta renovação dos componentes moleculares da matriz extracelular aumenta a sustentação da pele, constituindo uma ação adicional, restauradora e fisiológica do preenchedor, estética e funcionalmente.⁴⁸

Além disso, material microgranular também foi detectado disperso no espaço da matriz intersticial, relacionado à atividade das células ao redor das microesferas de CaHA. Observações na interface entre as microesferas de CaHA e as células adjacentes, como o aumento do número de invaginações das membranas plasmáticas dessas células, demonstram importante comunicação entre preenchedor e células adjacentes. Provavelmente, existe um mecanismo celular ativo de entrega de enzimas através da superfície da membrana celular.⁴⁸

Zerbinati e Calligaro (2018) avaliaram os efeitos do preenchimento de CaHA na organização molecular de colágeno, realizando biópsia da região tratada dois meses após o procedimento. Foi evidenciado, por meio de microscopia de luz polarizada, que a injeção subdérmica de CaHA estimula a formação de colágeno novo e a remodelação dérmica, ocorrendo

a neoformação de colágeno III que é gradualmente substituído por colágeno I para suporte da estrutura ideal. Provavelmente, as microesferas de CaHa no tecido conjuntivo promovem um ambiente tridimensional para a aderência de fibroblastos, semelhante à estrutura da pele jovem, permitindo à CaHa induzir bioestimulação ao colágeno-alvo no local da injeção.⁴⁹

Ativos para contorno corporal

A queixa feminina de que a gordura nos quadris e nas coxas é mais difícil de mobilizar sempre foi frequente, porém essas observações empíricas não receberam credibilidade inicialmente. Estas observações são cientificamente confirmadas atualmente, pois entende-se que a distribuição de gordura é determinada pelos limiares lipolíticos relativos das células de gordura em diferentes localizações corporais. Sabemos que um maior número de receptores α -2 adrenérgicos é encontrado em células adiposas dos quadris e coxas das mulheres, e que esses receptores α -2 adrenérgicos inibem a lipólise. O estrogênio aumenta o número de receptores α -2 nesses locais, sendo responsável pela distribuição da gordura ginoide da mulher.^{50,51}

A redução de gordura em uma determinada área do corpo muitas vezes não é possível sob condições normais porque os estimuladores lipolíticos endógenos, como as catecolaminas, reduzem todos os limiares lipolíticos corporais no mesmo grau sem criar qualquer alteração relativa entre os depósitos.^{50,51}

Estudos recentes avaliaram fatores que regulam e afetam o processo lipolítico. Existem pelo menos três mecanismos gerais pelos quais a lipólise pode ser aumentada: inibição da fosfodiesterase ou do receptor de adenosina; ativação do receptor β -adrenérgico ou inibição do receptor α -2. Estes mecanismos embasam a mesoterapia lipolítica.^{51,52}

Além da estimulação lipolítica para aumento de lipólise, outro mecanismo pode ser utilizado para lipólise: a destruição de células adiposas utilizando-se um detergente (mesoterapia ablativa). Esta técnica é geralmente realizada usando-se substâncias como fosfatidilcolina e desoxicolato de sódio.^{51,52}

A seguir, iremos relatar o mecanismo de biomodulação de substâncias utilizadas para melhora do contorno corporal por meio de lipólise:

L-carnitina: aminoácido que age como cofator essencial no metabolismo dos ácidos graxos, diminuindo o triglicérides e colesterol total, melhorando o metabolismo lipídico. Aumenta o transporte dos ácidos graxos para o interior das mitocôndrias, onde ocorre o processo de beta-oxidação (quebra da gordura). A sua falta impede que esse transporte ocorra.⁵⁰

Cafeína benzoica: induz a lipólise por meio da inibição da fosfodiesterase, o que gera um aumento da adenosina monofosfato cíclica (AMPc), transformando-a em uma forma inativa, o 5'AMPc. O AMPc ativa a enzima proteinoquinase A e, consequentemente, a enzima lipase hormônio sensível (LHS), induzindo a lipólise por meio da mobilização de ácidos graxos e glicerol. Também aumenta as catecolaminas (epinefrina) ativando o sistema nervoso simpático.⁵⁰

Silício orgânico: componente natural, ingerido na dieta, com papel importante nos ossos e no tecido conjuntivo, sendo

que, em altas doses, beneficia ainda mais esses tecidos. Estudos avaliaram o estímulo desse ativo quando associado a composto antioxidante revelando o aumento na expressão do RNAm da enzima ácido hialurônico sintetase tipo 2 (HAS2 - responsável pela produção de ácido hialurônico), do colágeno e da elastina. Sendo assim, o silício passou a ser recomendado como uma forma de suplemento, além de ser usado na mesoterapia podendo ser utilizado sozinho ou em associação com outros ativos contribuindo não só para gordura localizada e flacidez, mas também para o rejuvenescimento facial.^{50,53}

Crisina: é um flavonoide extraído da planta *Passiflora caerulea*. Apresenta propriedades anti-inflamatórias vinculadas aos flavonoides, com a atividade adicional de potente inibidora da enzima aromatase. A aromatase é a enzima responsável pela conversão de testosterona em estrógeno ou DHT, está presente em adipócitos e pré-adipócitos, influenciando na distribuição do tecido adiposo. Dessa forma, é indicada no tratamento da celulite e gordura localizada, reduzindo processo inflamatório, e na melhora do retorno venoso, auxiliando a drenagem de edemas.^{50,51}

Mesoglicano: complexo polissacarídeo sulfatado, inicialmente utilizado em transtornos vasculares associados ao risco trombótico. Atua inibindo a proliferação de células musculares lisas da camada íntima do endotélio, estimulando a enzima lipase lipoproteica e inibindo a adesão plaquetária, agindo assim como antiaterogênico. Possui ação antitrombótica pela ativação da antitrombina III e do cofator heprínico II. Reduz a permeabilidade capilar e apresenta ainda ação fibrinolítica pela indução da fibrinólise sistêmica por meio da estimulação do ativador tecidual de plasminogênio, reduzindo os processos fibróticos. Este mecanismo fibrinolítico é o responsável por sua aplicação na medicina estética no tratamento de celulite, pois permite a dissolução dos nódulos que causam a deformação da pele.^{50,51}

Desoxicolato de sódio: é um sal derivado de ácidos biliares que tem ação lipolítica sobre os adipócitos. Age rompendo a membrana celular dos adipócitos e emulsionando a gordura liberada, possibilitando sua excreção. É capaz de promover a lise celular destruindo irreversivelmente a membrana dos adipócitos, o que justifica sua maior ação no tecido adiposo quando comparado aos outros tecidos.⁵⁴

Fosfatidilcolina: é um extrato derivado da soja com diferentes funções como: emulsificação de gordura por meio da ativação das enzimas hepáticas (lipases), quebrando-as em ácidos graxos e glicerol; diminuição da fibrose hepática e do acúmulo de gordura; regulação do metabolismo do colesterol, pois favorece a captação e o transporte de colesterol para o fígado, reduzindo os níveis de LDL e triglicérides e aumentando HDL. Além disso, é o principal fosfolipídeo da membrana celular, com importante efeito na apoptose celular, e um precursor da Ach, o qual, quando em maior concentração, diminui a flacidez e o tônus muscular.^{50,55}

Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um inibidor da plasmina usado para prevenir a fibrinólise a fim de reduzir a perda sanguínea. É um derivado sintético do aminoácido lisina, exercendo seu

efeito ao bloquear reversivelmente os sítios de ligação da lisina na molécula de plasminogênio, inibindo, assim, o ativador do plasminogênio (PA) de converter o plasminogênio em plasmina. Em Dermatologia, tem sido usado no tratamento de melasma em várias formas de administração: oral, tópico e injeção intradérmica. Embora o plasminogênio também exista nas células basais epidérmicas humanas e se saiba que os queratinócitos humanos cultivados produzem PA, há uma justificativa básica de que o ácido tranexâmico possa afetar as funções e interações dos queratinócitos.⁵⁶

A radiação ultravioleta (UV) induz a síntese de ativador de plasminogênio e aumenta a atividade da plasmina nos queratinócitos. Como resultado da atividade da plasmina, há a liberação intracelular do ácido araquidônico, um precursor dos prostanoïdes, e aumento do hormônio estimulante alfa-melanócito. Estas duas substâncias podem ativar a síntese de melanina. Portanto, considera-se que a atividade antiplasmina do ácido tranexâmico seja o principal mecanismo do efeito clareador desse agente.⁵⁶

Precursores da fosfolipase secretora ativada pela plasmina participam da produção de ácido araquidônico que é precursor de prostaglandinas E2 e leucotrienos LK, envolvidos na melanogênese. A plasmina também participa da liberação de fator básico de crescimento de fibroblastos (FGF), que é potente fator de crescimento de melanócitos. Assim, acredita-se que o ácido tranexâmico iniba a atividade de plasmina no queratinócito ativada pela radiação UV, impedindo a ligação do plasminogênio ao queratinócito, resultando em capacidade diminuída de produção de prostaglandinas e subsequente redução da melanogênese.⁵⁷

Além disso, o ácido tranexâmico é semelhante à tirosina em parte de sua estrutura, podendo inibir competitivamente a atividade da enzima tirosinase. Em cultura de melanócitos, houve redução significativa da atividade da tirosinase, da proteína relacionada à tirosinase TRP1/2 e do conteúdo de melanina em 48 horas após acréscimo de ácido tranexâmico no meio de cultura irradiado com UVB.⁵⁸

No estudo de Kim *et al* (2016), demonstrou-se a supres-

ão do fator parácrino melanogênico ET-1 com o ácido tranexâmico, que se encontra aumentado em pacientes com melasma. A ET-1, que se acredita ser secretada pelos queratinócitos, é um fator melanogênico bem conhecido que induz a pigmentação e a resposta bronzeadora à radiação.⁵⁹

Relatos da literatura também sugerem que o ácido tranexâmico reduz o eritema na pele do melasma, pois está associado a um número reduzido de vasos na derme; sendo assim, o efeito antiangiogênico do ácido tranexâmico também é considerado. O número de vasos e a expressão do fator vascular de crescimento endotelial encontram-se reduzidos após o uso de ácido tranexâmico.⁵⁹

Os mastócitos estão relacionados a várias alterações histológicas associadas ao melasma. A radiação UV repetitiva aumenta o número de mastócitos e triptase de mastócitos, e a triptase degrada o colágeno tipo IV. Os mastócitos também desempenham um papel importante no desenvolvimento da elastose solar, uma das características histológicas do melasma. O conteúdo de elastina na pele exposta à radiação UV se correlaciona com a contagem de mastócitos. Além disso, camundongos deficientes em mastócitos não desenvolvem elastose solar após radiação UV repetitiva. Além disso, os mastócitos também podem induzir a proliferação vascular secretando vários fatores angiogênicos, como VEGF, FGF-2 e fator beta de crescimento transformador. O ácido tranexâmico foi capaz de reduzir a atividade e o número de mastócitos em pacientes com melasma.⁶⁰

CONCLUSÃO

A compreensão de mecanismos envolvidos na biomodulação celular é fundamental para entender o uso de substâncias em Dermatologia com um olhar mais amplo. O que sabemos até o momento é muito pouco diante da magnitude que envolve a biomodulação, um campo com descobertas recentes e crescentes. Dessa forma, por meio dessa revisão, buscamos trazer informações sobre essa nova forma de compreender a Dermatologia: biomodulação. ●

REFERÊNCIAS

1. Antonio CR, Antonio JR, Tríduo LA, Fernandes TEA. Botulinum toxin: a review of its applicability in diseases within the reach of dermatologists. *Surg Cosmet Dermatol.* 2014;6(3):268-76.
2. Wollina U. Midfacial rejuvenation by hyaluronic acid fillers and subcutaneous adipose tissue - A new concept. *Medical Hypotheses.* 2015;84(4):327-30.
3. Steinhoff M, Stander S, Seeliger S, Ansel JC, Schmeiz M, Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol.* 2003;139(11):1479-88.
4. Ansel JC, Kaynard AH, Armstrong CA, Olerud J, Bunnett N, Payan D. Skin-nervous system interactions. *J Investig Dermatol.* 1996;106(1):198-204.
5. Kim YS, Hong ES, Kim HS. Botulinum Toxin in the Field of Dermatology: Novel Indications. *Toxins (Basel).* 2017;9(12):E403.
6. Grando SA, Zachary CB. The non-neuronal and nonmuscular effects of botulinum toxin: an opportunity for a deadly molecule to treat disease in the skin and beyond. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1011-9.
7. Elhefnawy AM. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(3):279-83.
8. Zhibo X, Miaobo Z. Intralesional botulinum toxin type A injection as a new treatment measure for keloids. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(5):275e-7e.
9. Xiao Z, Zhang M, Liu Y, Ren L. Botulinum toxin type A inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. *Aesthet Plast Surg.* 2011;35(5):802-7.
10. Chen M, Yan T, Ma K, Lai L, Liu C, Liang L, et al. Botulinum toxin type A inhibits alpha-smooth muscle actin and myosin II expression in fibroblasts derived from scar contracture. *Ann Plast Surg.* 2016;77(3)e46-9.
11. Jeong HS, Lee BH, Sung HM, Park SY, Ahn DK, Jung MS, et al. Effect of botulinum toxin type A on differentiation of fibroblasts derived from scar tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(2):171e-8e.
12. Kim YS, Lee HJ, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: A split-scar, double-blind, randomized controlled trial. *Wound Repair Regen.* 2014;22(5):605-12.
13. Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, Boahene DK, Boggust AJ, Weaver AL, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1023-8.
14. Carmichael MM, Dostrovsky JO, Charlton MP. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *Pain.* 2010;149(2):316-24.
15. Kellogg Jr DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Phys.* 2006;100(5):1709-18.
16. Kellogg Jr DL, Pergola PE, Piest KL, Kosiba WA, Crandall M, Johnson JM. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission. *Circ Res.* 1995;77(6):1222-8.
17. Ding XD, Zhong J, Liu YP, Chen HX. Botulinum as a toxin for treating post-herpetic neuralgia. *Iran Public Health.* 2017;46(5):608-11.
18. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin a in postherpetic neuralgia: A parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(10):857-64.
19. Akhtar N, Brooks P. The use of botulinum toxin in the management of burns itching: Preliminary results. *Burns.* 2012;38(8):1119-23.
20. Park TH. The effects of botulinumtoxin A on mast cell activity: Preliminary results. *Burns.* 2013;39(4):816-7.
21. Humm AM, Pabst C, Lauterburg T, Burgunder JM. Enkephalin and aFGF are differentially regulated in rat spinal motoneurons after chemodenervation with botulinum toxin. *Exp Neurol.* 2000;161(1):361-72.
22. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, Mashimo K, Aoki S, Mukuno K, et al. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol.* 2000;44(2):106-9.
23. O'Reilly DJ, Pleat JM, Richards AM. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(5):1575-6.
24. Min P, Xi W, Grassetti L, Trisiliana Perdanasi A, Torresetti M, Feng S, et al. Sebum production alteration after botulinum toxin type A injections for the treatment of forehead rhytides: A prospective randomized double-blind dose-comparative clinical investigation. *Aesthet Surg J.* 2015;35(5):600-10.
25. Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin. *Dermatol. Surg.* 2013;39(3 pt 1):443-8.
26. Li ZJ, Park SB, Sohn KC, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, et al. Regulation of lipid production by acetylcholine signalling in human sebaceous glands. *J Dermatol Sci.* 2013;72(2):116-22.
27. Freund BJ, Schwartz M. Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(5):246e-8e.
28. Campanati A, Martina E, Giuliodori K, Consales V, Bobry I, Offidani A. Botulinum Toxin Off-Label Use in Dermatology: A Review. *Skin Appendage Disord.* 2017;3(1):39-56.
29. Singh S, Neema S, Vasudevan B. A Pilot Study to Evaluate Effectiveness of Botulinum Toxin in Treatment of Androgenetic Alopecia in Males. *J Cutan Aesthet Surg.* 2017;10(3):163-7.
30. Goldman A, Wollina U. Facial rejuvenation for middle-aged women: a combined approach with minimally invasive procedures. *Clin Interv Aging.* 2010;5:293-9.
31. Burgess CM. Principles of soft tissue augmentation for the aging face. *Clin Interv Aging.* 2006;1(4):349-55.
32. Wollina U. Midfacial rejuvenation by hyaluronic acid fillers and subcutaneous adipose tissue—a new concept. *Med Hypotheses.* 2015;84(4):327-30.
33. Arlette JP, Trotter MJ. Anatomical localization of hyaluronic acid filler material injected into nasolabial fold: a histologic study. *Dermatol Surg.* 2008;34(Suppl 1):S56-62.
34. Greco TM, Eelenitsas R. Localization and histological characterization of injected hyaluronic acid in excised nasolabial fold tissue. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(4):399-404.
35. Wortsman X, Wortsman J, Orlandi C, Cardenas G, Sazunic I, Jemec GB. Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(3):292-301.
36. Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal-cells—basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells.* 2007;25(4):818-27.
37. Ezure T, Amano S. Adiponectin and leptin up-regulate extracellular matrix production by dermal fibroblasts. *Biofactors.* 2007;31(3-4):229-36.
38. Fakhari A, Berkland C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta Biomater.* 2013;9(7):7081-92.
39. Wohlrab J, Wohlrab D, Neubert RH. Comparison of noncross-linked and cross-linked hyaluronic acid with regard to efficacy of the proliferative activity of cutaneous fibroblasts and keratinocytes in vitro. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12(1):36-40.
40. Turlier V, Delallieu A, Casas C, Rouquier A, Bianchi P, Alvarez S, et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci.* 2013;69(3):187-94.

41. Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in hotodamaged human skin. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):155-63.
42. Quan T, Wang F, Shao Y, Rittié L, Xia W, Orringer JS, et al. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2013;133(3):658-67.
43. Haddad A, Kadunc BV, Guarneri C, Noviello JS, Cunha MG, Parada MB. Current concepts in the use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects. *Surg Cosmet Dermatol.* 2017;9(1):60-71.
44. Kim SA, Kim HS, Jung JW, Suh SI, R YW. Poly-L-lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the p38 MAPK pathway. *Ann Dermatol.* 2019;31(7):97-100.
45. Stein P, Vitavská O, Kind P, Hoppe W, Wieczorek H, Schürer NY. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci.* 2015;78(1):26-33.
46. Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg.* 2013;39(6):915-22.
47. Pavicic T. Calcium hydroxylapatite filler: an overview of safety and tolerability. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(9):996-1002.
48. Zerbinati N, D'Este E, Parodi PC, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxyapatite filler treatment. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(5):389-96.
49. Zerbinati N, Calligaro A. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picrosirius red staining and circularly polarized microscopy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:29-35.
50. Kutlubay Z. Evaluation of mesotherapeutic injections of three different combinations of lipolytic agents for body contouring. *J Cosmet Laser Ther.* 2011;13(4):142-53.
51. Vanzin SB, Camargo CP. Entendendo ativos coadjuvantes no tratamento da celulite e gordura localizada. *Entendendo cosmecêuticos: diagnósticos e tratamentos.* 2. ed. São Paulo: Santos, 2011. p. 299.
52. Herreros FO, Moraes AM, Velho PE. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):96-101.
53. Deglesne PA, Arroyo R, Fidalgo López J, Sepúlveda L, Ranneva E, Deprez P. In vitro study of RRS® Siliorg CE Class III medical device composed of silanol: effect on human skin fibroblasts and its clinical use. *Med Devices (Auckl).* 2018;11:313-320.
54. Shridharani SM. Early Experience in 100 Consecutive Patients With Injection Adipocytolysis for Neck Contouring With ATX-101 (Deoxycholic Acid). *Dermatol Surg.* 2017;43(7):950-958.
55. Perez Atamoros FM, Alcalá Perez D, Asz Sigall D, Ávila Romay AA, Barba Gastelum JA, de la Peña Salcedo JÁ, et al. Evidence-based treatment for gynoid lipodystrophy: A review of the recent literature. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(6):977-83.
56. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther.* 2017;30(3).
57. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12(1):57-66.
58. Seong JS, Sung HC, Wan IC, Jung MS, Ro SW, Kim MN. Effect of Trans-4-Aminomethylcyclohexanecarboxylic acid on the proliferation and melanization in cultured normal human melanocytes. *Ann Dermatol* 2007;19(2):60-7.
59. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):480-5.
60. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):1035-9.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Carlos Roberto Antonio |  0000-0001-9243-8293

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Lívia Arroyo Tríduo |  0000-0002-7743-4195

Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.