



Estudo clínico prospectivo, duplo cego, fatorial, randomizado, controlado por placebo, para avaliação dos efeitos do uso oral e/ou tópico do colágeno hidrolisado na Dermatoporse

Guadanhim LRS¹, Soares JLM¹, Miot HA², Bagatin E¹

1 Departamento de Dermatologia - Escola Paulista de Medicina / Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP)

2 Departamento de Dermatologia - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

liliarsg@hotmail.com

Conflito de interesse: Gelita

Introdução:

Por muitos anos o envelhecimento cutâneo foi considerado apenas um problema cosmético, no entanto, com o aumento da expectativa de vida, tornou-se bem conhecido seu impacto funcional uma vez que a pele perde sua função de proteção mecânica. O conceito de dermatoporse (DP), cuja importância tem sido ressaltada nos últimos anos, abrange as consequências funcionais do envelhecimento cutâneo e os riscos potenciais associados à fragilidade cutânea. O termo DP foi proposto por Saurat em 2007 e define a síndrome da insuficiência cutânea crônica, caracterizada por atrofia cutânea, púrpura senil, pseudocicatrices estreladas, podendo haver lacerações e hematomas dissecantes. Pode atingir mais de 50% da população acima de 80 anos. A DP apresenta diversas similaridades com a osteoporose, como a fragilidade estrutural que acontece com o envelhecimento, a ocorrência de complicações e a necessidade de medidas preventivas. Ainda não há um tratamento considerado padrão ouro para a DP. O tratamento ideal inclui intervenções fáceis de aplicar para permitir o uso diário, que sejam bem toleradas, baratas e que tenham poucos eventos adversos.

O colágeno é um componente estrutural importante e corresponde a 30% ou mais do total de proteínas. Na pele, a derme tem a maior concentração de colágeno, especialmente do colágeno tipo I, responsável pelas suas propriedades estruturais, estéticas e mecânicas. É uma molécula de alto peso e, por isso, o uso tópico do colágeno convencional, sem qualquer processo tecnológico, apesar de antigo, tem permeação cutânea limitada. Há evidência de que o colágeno em sua forma hidrolisada (colágeno hidrolisado ou CH) ou peptídeos bioativos do colágeno podem ter boa penetração na pele, como relatado por Huey-Jine et al. (2010). No entanto, até o momento, não há ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança de formulações tópicas de CH para o envelhecimento da pele ou para DP. Há indícios de que a suplementação oral com CH promova síntese de colágeno na pele. Os peptídeos de colágeno afetariam a proliferação de fibroblastos e a formação de fibrilas de colágeno de maneira colágeno-específica. Uma revisão sistemática das indicações dermatológicas da suplementação de colágeno incluiu 11 estudos com 805 pacientes e concluiu que os resultados preliminares são promissores para suplementação de curto e longo prazo, com benefícios no envelhecimento e na cicatrização. Nesses estudos foi comprovado que a suplementação melhorou a elasticidade cutânea, hidratação e a densidade de colágeno dérmico.

Objetivos - Em pacientes com DP primária, nos seus estágios iniciais, este estudo teve por objetivos:

Objetivo primário - Avaliar os efeitos cutâneos do CH oral e/ou tópico em relação a parâmetros histológicos e imunohistoquímicos (principalmente tecido colágeno dérmico), viscoelásticos, ecogenicidade e densidade dérmica por ultrassonografia de alta frequência. Explorar o impacto do CH oral e/ou tópico na qualidade de vida. Comparar o efeito do CH oral e/ou tópico segundo a opinião das participantes do estudo, opinião do investigador e dois avaliadores independentes.

Objetivos secundários - Caracterizar os aspectos clínicos, histológicos, imunohistoquímicos, e parâmetros viscoelásticos, achados no ultrassom de alta frequência e qualidade de vida.

Casística e Métodos: 60 mulheres, ≥ 60 anos, com DP leve nos antebraços, sem queratoses actínicas, fototipos II e III, sem tratamentos orais e/ou tópicos por no mínimo 6 meses. O estudo foi delineado em 2 etapas: 1) Estudo clínico de intervenção terapêutica, randomizado, fatorial, duplo-cego e placebo controlado para verificar os efeitos do CH tópico e/ou oral comparado ao placebo na dermatoporse. As pacientes receberam CH oral 5g/dia ou placebo (maltodextrina), além de tópicos contendo placebo ou CH tópico, em serum 2,5% para uso 1x/dia por 6 meses nos antebraços. 2) Estudo transversal diagnóstico; Ambas as fases incluíram as mesmas pacientes.

Os produtos tópicos, CH a 2,5% em sérum e o placebo (sérum), deveriam ser aplicados nos antebraços, de acordo com a randomização, todas as noites, durante 24 semanas. Os produtos foram desenvolvidos em parceria com o Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas - Campus de Diadema - UNIFESP.

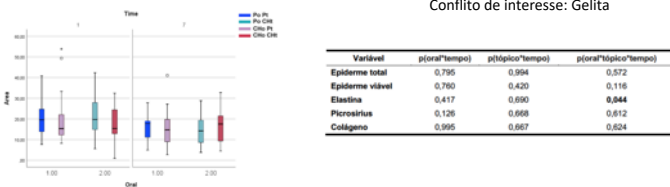
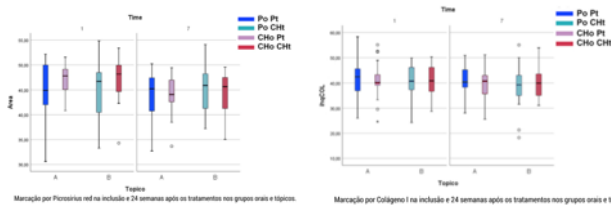


Resultados: Foram incluídas 56 mulheres, idades entre 60 e 93 anos, com DP estágio I, com atrofia cutânea, púrpura senil e pseudocicatrices estreladas.

Não houve efeito dos tratamentos tópico ou oral, nem da interação entre eles na espessura da epiderme viável e total.

Efeitos face - Espessura de epiderme viável	p valor	Efeitos face - Espessura de epiderme total	p valor
Oral x Tópico x Tempo	0,118	Oral x Tópico x Tempo	0,372
Oral x Tempo	0,795	Oral x Tempo	0,795
Tópico x Tempo	0,420	Tópico x Tempo	0,994

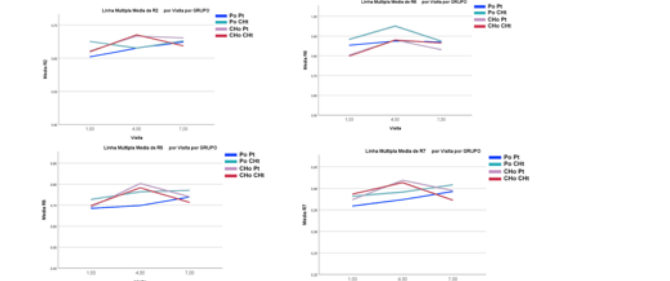
Não houve efeito dos tratamentos tópico ou oral, nem da interação entre eles na quantidade de colágeno dérmico. Ao contrário do esperado, o CH oral reduziu significativamente a área de colágeno segundo a marcação por Picrosirius Red. Não houve efeito dos tratamentos tópico ou oral, nem da interação entre eles na quantidade de elastina na derme. Contrariamente ao esperado, em todos os grupos, exceto CH oral combinado ao CH tópico, houve redução significativa da elastina.



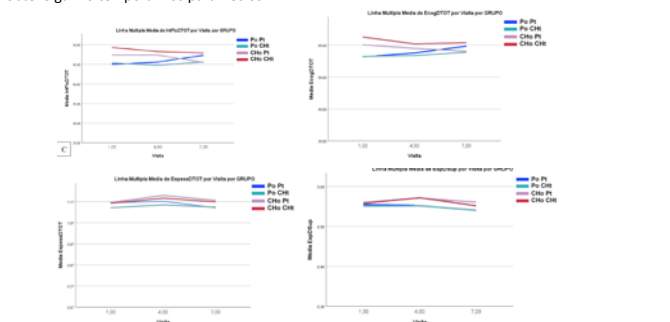
Marcação por Elastina na inclusão e 24 semanas após os tratamentos nos grupos orais e tópicos.

Variável	p(oral*tempo)	p(tópico*tempo)	p(oral*tópico*tempo)
Epiderme total	0,795	0,994	0,572
Epiderme viável	0,795	0,420	0,118
Elastina	0,417	0,690	0,944
Picrosirius	0,126	0,668	0,812
Colágeno	0,995	0,667	0,824

Os parâmetros viscoelásticos observados foram, na média, $R2=0,62\pm0,10$, $R5=0,70\pm0,02$, $R6=0,84\pm3,19$, $R7=0,36\pm0,09$. No presente estudo alguns parâmetros mostraram incremento significativo após 12 semanas de tratamento para as participantes que receberam suplementação com colágeno hidrolisado oral, em ambos os tratamentos tópicos, porém, com retorno a medidas inferiores após 24 semanas, portanto, não houve melhora nos parâmetros viscoelásticos com a suplementação.

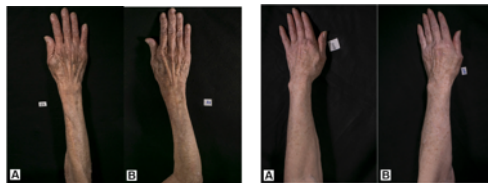


Os parâmetros ultrassonográficos evidenciaram espessura da derme superior de $0,55\pm0,09\text{mm}$ e da derme total de $1,15\pm0,19\text{mm}$, ecogenicidade da derme superior de $57\pm15,64\%$ e da derme total de $64,5\pm11,76\%$ e intensidade de pixels na derme superior em $39\pm11,71\%$ e da derme total de $47\pm10,54\%$. As médias das medidas da ecogenicidade da derme superior e total e intensidade de pixels da derme total apresentaram aumento maior para o grupo que recebeu tratamento oral com CH após 24 semanas. Os incrementos médios das medidas de ecogenicidade, espessura e intensidade de pixels não ultrapassaram 10% entre os tempos observados. Nenhum dos grupos obteve ganho temporal nos parâmetros.



O impacto da DP na qualidade de vida das pacientes foi baixo segundo DLQI. Os resultados dos tratamentos orais e tópicos não diferiram quanto à percepção de melhora após 12 e 24 semanas.

A aceitação das pacientes à suplementação foi boa e, de acordo com a opinião delas, houve melhora em diversos aspectos, desde hidratação, pele mais lisa e mais macia, menos rugas, melhora das unhas, da qualidade dos cabelos, da lubrificação genital, de dores articulares, apontando novas perspectivas para estudos futuros sobre potenciais benefícios da suplementação.



Conclusões: A suplementação com peptídeos bioativos de colágeno não teve efeito nas avaliações histológica e imuno-histoquímica. Não foram observados benefícios do CH oral e/ou tópico nas medidas da elasticidade da pele, na densidade e ecogenicidade dérmicas. Na opinião das participantes houve melhora nos sinais clínicos, sem diferenças entre grupos. As avaliações clínicas não mostraram diferença entre os grupos. O impacto da dermatoporse, em estágio inicial, na qualidade de vida não se modificou com os tratamentos. A dermatoporse primária num estágio inicial foi caracterizada pela presença de atrofia cutânea de intensidade variável, púrpura senil e pseudocicatrices estreladas.