



ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

ANA PAULA MACHADO DE MELO LOURENÇO

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO, SEUS EFEITOS,
INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES**

**UBERLANDIA- MG
2022**



FACULDADE SETE LAGOAS

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

ANA PAULA MACHADO DE MELO LOURENÇO

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO, SEUS EFEITOS,
INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial .

Orientadora: Prof. PhD Álida Lúcia Cardoso

**UBERLÂNDIA-MG
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

Lourenço, Ana Paula Machado de Melo Lourenço

Bioestimuladores de colágeno, seus efeitos, indicações e contra indicações/ Ana Paula Machado de Melo Lourenço, 2022

27 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2022.

Orientador: Prof.^a Phd. Alida Cardoso

Palavras chave:

- 1-Preenchedores dérmicos; 2- Colágeno; 3- Hidroxiapatita de cálcio;
- 4- Polimetilmetacrilato, 5- Bioestimulador de colágeno.



**REGULAMENTO GERAL DE MONOGRAFIA DA
PÓS-GRADUAÇÃO DA FACSETE**

TERMO DE APROVAÇÃO

A aluna, Ana Paula Machado de Melo Lourenço matriculada no Curso de Especialização em Harmonização Orofacial, apresentou e defendeu a presente Monografia, tendo sido considerada _____ com o conceito ()

UBERLÂNDIA ___/___/___.

- Prof.

- Prof.

- Prof.

DEDICATÓRIA

- A Deus por até aqui me conduzir e permitir a conclusão dessa jornada.
- A minha família, por todo apoio e incentivo para que fosse possível a realização desse curso.

AGRADECIMENTOS

- Aos professores do curso de especialização, pela dedicação e conhecimentos transmitidos no decorrer do curso, e em especial a Minha orientadora Dra Alida, por suas orientações.
- Aos meus colegas de turma, pela troca de experiências e companheirismo.
- Aos pacientes pela confiança depositada.

RESUMO

Antecedentes: Os bioestimuladores de colágeno atuam no processo inflamatório da derme, ativando os fibroblastos (células responsáveis pela produção de colágeno) e produzindo novas fibras colágenas. **Objetivos:** Esta pesquisa procurou revisar e discutir a utilização dos bioestimuladores de colágeno empregados na harmonização orofacial visando o rejuvenescimento da face. **Metodologia:** Foi realizada pesquisa nas bases de dados encontrando artigos publicados, nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão englobaram artigos originais que analisaram ou discutiram sobre os preenchedores cutâneos com capacidade bioestimuladora e o processo de envelhecimento. **Discussão/Conclusão:** No mercado dermatológico existem quatro preenchedores cutâneos (ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona e poli-metilmetacrilato) que possuem a faculdade de estimular a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada por parte do corpo do paciente. De acordo com a pesquisa, cada produto possui suas particularidades quanto à composição, o tempo de início do efeito, e a durabilidade. A literatura demonstrou que todos os preenchedores cutâneos são considerados eficazes e seguros, isto quando utilizados por profissionais devidamente capacitados. Mesmo os bioestimuladores de colágeno sendo excelentes materiais capazes de prevenir ou reverter os efeitos do envelhecimento facial, não existe, porém, um bioestimulador dérmico perfeito, pois todos podem gerar efeitos adversos, devendo o profissional saber selecionar o produto ideal para o tratamento de cada paciente.

Palavras chave: Preenchedores dérmicos; Colágeno; Hidroxiapatita de cálcio; Polimetilmetacrilato, Bioestimulador de colágeno.

ABSTRACT

Background: Collagen biostimulators act on the inflammatory process of the dermis, activating fibroblasts (cells responsible for collagen production) and producing new collagen fibers. **Objectives:** This research sought to review and discuss the use of collagen biostimulators used in orofacial harmonization aiming at facial rejuvenation.

Methodology: A search was carried out in the databases, finding articles published in English and Portuguese. Inclusion criteria encompassed original articles that analyzed or discussed skin fillers with biostimulating capacity and the aging process.

Discussion/Conclusion: In the dermatological market, there are four skin fillers (poly-L-lactic acid, calcium hydroxyapatite, polycaprolactone and poly-methylmethacrylate) that have the ability to stimulate neocollagenesis from a localized subclinical inflammatory response on the part of the body. patient. According to the research, each product has its particularities in terms of composition, time of onset of effect, and durability. The literature has shown that all skin fillers are considered effective and safe, when used by properly trained professionals. Even though collagen biostimulators are excellent materials capable of preventing or reversing the effects of facial aging, there is, however, no perfect dermal biostimulator, as they can all generate adverse effects, and the professional must know how to select the ideal product for the treatment of each patient.

Keywords: Dermal fillers; collagen; Calcium hydroxyapatite; Polymethylmethacrylate, Collagen Biostimulator.

Sumário

1. 8
2. 101
3. 112
4. 123
5. 20
6. 21

BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO, SEUS EFEITOS, INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES

1. INTRODUÇÃO

Segundo Portela e Dutra, 2019, o ser humano busca por uma vida prolongada e, mais ainda, envelhecer de forma saudável, com qualidade de vida e bem-estar. Para isto, se faz necessário adotar alguns cuidados essenciais na saúde e aparência de cada indivíduo, trazendo um novo sentido ao processo de envelhecimento.

Exposição solar e outras agressões do meio externo são as principais causas das mudanças que ocorrem na pele e são mais evidentes a partir dos 30 anos de idade, onde é comum o aparecimento de linhas de expressão, rugas, sulcos e flacidez, que podem ser observadas nas regiões dos olhos, pálpebras, bochechas, entre outros (SILVA *et al.*, 2018).

Os bioestimuladores de colágeno atuam no processo inflamatório da derme, ativando os fibroblastos (células responsáveis pela produção de colágeno) e produzindo novas fibras colágenas. O tratamento não se resume apenas na redução de linhas finas e rugas, mas também é indicado para perda de volume e elasticidade da pele (MACHADO FILHO *et al.*, 2013; LYON *et al.*, 2015).

Segundo Lima e Soares, 2020, os bioestimuladores são substâncias que não apenas tratam linhas de expressão e rugas, como os preenchedores dérmicos convencionais, mas também atuam promovendo uma recuperação do volume da face envelhecida. Esse efeito é alcançado através da estimulação da produção de colágeno, assim esses produtos atuam ativamente nas camadas mais profundas da derme.

Envelhecimento inclui diversas alterações de origem morfológica, fisiológica e bioquímica que ocorrem de modo progressivo e inevitável ao longo do tempo (TESTON *et al.*, 2010). O envelhecimento cutâneo ocorre devido eventos como: diminuição da capacidade de divisão celular, redução na síntese da matriz dérmica, ação degradante dos radicais livres e aumento de enzimas capazes de destruir colágeno. Tais alterações fisiológicas, acabam alterando a aparência da pele que,

com o processo de envelhecimento, se torna menos viçosa, perde volume e elasticidade, favorecendo o aparecimento de rugas. Além dos eventos fisiológicos que compõe o envelhecimento cronológico, fatores extrínsecos, como: tabaco, radiação solar, poluição e hábitos de vida também influenciam no envelhecimento cutâneo (RUIVO, 2014).

Ter aparência mais jovem e bela tem sido alvo cada vez maior da busca por parte de homens e mulheres que desejam retardar ou amenizar os efeitos do envelhecimento cutâneo. Segundo as estatísticas da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (ASPS), cerca de 2.671.130 procedimentos estéticos injetáveis foram realizados no ano de 2018, evidenciando um aumento de 39% nesses preenchimentos nos últimos 5 anos (CHRISTEN; VERCESI, 2020). Com isso, destaca-se a recente popularização dos preenchimentos injetáveis para melhoria da derme, que tem superado em procura outros procedimentos como radiofrequência, ultrassom microfocado, crioterapia e carboxiterapia. Isso porque são capazes de induzir a neocolagênase e volumização, produzindo efeitos imediatos e sustentados a longo prazo (MOERS-CARPI; SHERWOOD, 2013; KIM, 2019; CHRISTEN; VERCESI, 2020).

Vários autores corroboram com a ideia de se utilizar técnicas com produtos injetáveis, sendo uma boa opção para minimizar os sinais de envelhecimento em pessoas que não desejam ou não possuem recursos para intervenções marcantes no aspecto físico (CHRISTEN; VERCESI, 2020). Com isso, as substâncias denominadas bioestimuladoras agem estimulando a produção de colágeno, promovendo uma ação rejuvenescedora na pele. Trata-se, portanto, de grande evento sua aplicabilidade no mercado de estética para aplacar o envelhecimento do maior órgão do corpo humano, a pele (MACHADO FILHO *et al.*, 2013; CHRISTEN; VERCESI, 2020).

O Ácido poli-L-láctico (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) são substâncias empregadas atualmente no meio estético como promotoras do rejuvenescimento cutâneo, devido às suas propriedades de estimular a neocolagênese (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015; CHRISTEN; VERCESI, 2020)

2. PROPOSIÇÃO

Verificar a utilização dos bioestimuladores de colágeno, seus efeitos, indicações e contra indicações.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão da literatura. Para atender ao objetivo proposto, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados: Portal CAPES, Google Acadêmico e Pubmed. Foram selecionados artigos científicos e livros publicados nos idiomas, português ou inglês. Os termos utilizados na busca foram: ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona, pmma, rejuvenescimento facial e estética.

A partir dessa busca, foram selecionados vários materiais com base na sua relevância para a proposta deste estudo. Os critérios de inclusão para seleção dos materiais foram: serem relevante aos objetivos do estudo e serem textos completos e gratuitos. Foram excluídos artigos que não apresentavam relevância para o estudo, artigos incompletos ou pagos

4. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Os bioestimuladores são classificados quanto à durabilidade e absorção pelo organismo, existindo os biodegradáveis, que tem sua absorção pelo próprio organismo, através de mecanismos fagocitários naturais, e semipermanentes, que possuem duração entre 18 meses e 5 anos (Monteiro, 2010; Miranda, 2015). Dentro dessa categoria estão o ácido Poli-L-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA), e a policaprolactona (PCL) (Avelar e Cazerta, 2018). Também existe o bioestimulador classificado como não biodegradável, que não é fagocitado e permanece indefinidamente no organismo. Segundo Miranda, 2015, nessa categoria está o polimetilmetacrilato (PMMA).

O ácido poli-L-láctico (PLLA), também conhecido como New Fill®, Sculptra® e Renova Elleva®, é uma molécula sintética derivada do ácido láctico biologicamente compatível e imunologicamente inerte e naturalmente produzida através da contração muscular. Teve aprovação para uso na Europa no ano de 1999, comercialmente conhecido como New Fill® pela Biotech Industry SA, (HART *et al.*, 2015; BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015). Esse preenchedor foi aprovado nos EUA pelo FDA (Food and Drug Administration) com o nome de Sculptra (Dermik Laboratories, Sanofi Aventis, USA) para tratamento da lipoatrofia associada ao HIV e, em 2009, foi também aprovado para fins estéticos no tratamento de perda volumétrica, com o nome comercial Sculptra Aesthetic, Sanofi Aventis (MACHADO FILHO *et al.*, 2013; PALM, 2015; HADDAD *et al.*, 2017). O PLLA é um polímero sintético injetável que possui as propriedades de ser biocompatível e biodegradável. Comercialmente o produto se apresenta na forma de um pó liofilizado em frasco estéril, contendo os seguintes componentes: manitol não pirogênico (uma substância que melhora a liofilização das partículas), croscarmelose (uma substância com ação emulsificante) e micropartículas de ácido poli-l-láctico. As micropartículas possuem tamanhos que variam de 40 a 63 micrômetros de diâmetro, o que permite que elas sejam injetadas por agulhas, que não sejam fagocitadas por macrófagos (HADDAD *et al.*, 2017).

Segundo Breithaupt e Fitzgerald (2015), a principal área indicada para tratamento estético com PLLA, é a face por completo, onde o bioestimulador mostra resultados eficientes, graduais, naturais e de longa duração. De acordo com vários autores o bioestimulador PLLA atua de forma dependente da resposta do organismo, assim,

seus efeitos não são imediatos, e sim graduais, aparecendo ao longo dos meses após a aplicação. No entanto, apesar de ter um efeito demorado, os resultados mostram-se muito duradouros, podendo perdurar por até dois anos, prazo esse que é superior aos nove meses que leva para a sua degradação tecidual (EZZAT; KELLER, 2011; SANTINI *et al.*, 2013; CUNHA *et al.*, 2016).

Comercialmente, o produto se apresenta na forma de pó liofilizado em frasco estéril, com partículas de ácido poli-L-láctico (40-63µm de diâmetro), carboximetilcelulose sódica (que tem ação emulsificante, mantendo a distribuição das partículas após a reconstituição) e manitol não pirogênico, que age melhorando a liofilização das partículas (SILVA; CARDOSO, 2013; HADDAD *et al.*, 2017). As partículas possuem dimensões mínimas ideais para ser injetadas por agulhas 26G, e ao mesmo tempo tamanho grande o suficiente para não atravessar a parede dos capilares e passar por processo de fagocitose pelos macrófagos da derme (MACHADO FILHO *et al.*, 2013). O ácido poli-L-láctico é classificado como um preenchedor semipermanente, com características de biocompatibilidade e biodegradabilidade, não sendo necessária a realização prévia de testes alérgicos (SILVA; CARDOSO, 2013). Segundo Buckingham (2013), o preenchimento com PLLA e a técnica com gordura autóloga representam as duas principais escolhas de tratamento na reposição de volume facial. Ao comparar os dois métodos, o autor salienta que PLLA apresenta a desvantagem de necessitar de mais de uma sessão de aplicação, mas, por outro lado, nessa técnica utiliza-se apenas anestesia local, o que representa uma vantagem sob a técnica de gordura autóloga, onde o anestésico requer uma recuperação longa, de duas a três semanas. No que se refere aos procedimentos, as técnicas de aplicação do PLLA têm sofrido várias modificações desde a sua introdução no mercado estético.

Segundo Garcia e Garcia (2011), anteriormente eram realizadas diluições em três ml de água destilada. Posteriormente, a diluição em 10ml associada à lidocaína a 2% têm sido a principal escolha dos profissionais. O PLLA é um preenchedor que pode ter uma infiltração dolorosa, por esse motivo, novos métodos de injeção têm sido propostos, com o uso de microcânulas possibilitando maior segurança, o que têm demonstrado resultados satisfatórios tanto durante os procedimentos quanto no período pós tratamento. A vantagem das microcânulas em comparação com as agulhas é que essas últimas exigem várias punções, gerando dor e equimoses, além

disso, as agulhas não são longas o suficiente para locais que exigem aplicações mais profundas, como o malar e o zigomático (GARCIA; GARCIA, 2011).

Com relação à presença de eventos adversos decorrentes da aplicação de PLLA, os eventos relatados estão associados ao desconforto durante o procedimento, hematomas, sangramentos, eritema e leves assimetrias. No entanto, essas reações locais podem ser evitadas se os procedimentos forem realizados com critérios e padronização, bem como os cuidados pós procedimento, que incluem: aplicação de gelo, massagens locais e visitas de acompanhamento (RENDON, 2012). A recomendação é que as massagens sejam realizadas pelos próprios pacientes, de modo suave, cinco vezes ao dia, por cinco minutos, durante aproximadamente cinco dias após o procedimento (ZOLLINO; CARINCI, 2014).

Nos casos de assimetrias leves, a correção pode ser realizada com procedimentos de retoque com pequenos volumes do preenchedor. Os eventos adversos graves e incomuns são: infecções, eventos vasculares, granulomas, nódulos, migração ou extrusão do produto (RENDON, 2012). Comercialmente, o produto se apresenta na forma de pó liofilizado em frasco estéril, com partículas de ácido poli-L-láctico (40-63µm de diâmetro), carboximetilcelulose sódica (que tem ação emulsificante, mantendo a distribuição das partículas após a reconstituição) e manitol não pirogênico, que age melhorando a liofilização das partículas (SILVA; CARDOSO, 2013; HADDAD *et al.*, 2017). As partículas possuem dimensões mínimas ideais para ser injetadas por agulhas 26G, e ao mesmo tempo tamanho grande o suficiente para não atravessar a parede dos capilares e passar por processo de fagocitose pelos macrófagos da derme (MACHADO FILHO *et al.*, 2013). O ácido poli-L-láctico é classificado como um preenchedor semipermanente, com características de biocompatibilidade e biodegradabilidade, não sendo necessária a realização prévia de testes alérgicos (SILVA; CARDOSO, 2013).

O PLLA é um preenchedor que pode ter uma infiltração dolorosa, por esse motivo, novos métodos de injeção têm sido propostos, com o uso de microcânulas possibilitando maior segurança, o que têm demonstrado resultados satisfatórios tanto durante os procedimentos quanto no período pós tratamento. A vantagem das microcânulas em comparação com as agulhas é que essas últimas exigem várias punções, gerando dor e equimoses, além disso, as agulhas não são longas o

suficiente para locais que exigem aplicações mais profundas, como o malar e o zigomático (GARCIA; GARCIA, 2011). Com relação à presença de eventos adversos decorrentes da aplicação de PLLA, os eventos relatados estão associados ao desconforto durante o procedimento, hematomas, sangramentos, eritema e leves assimetrias. No entanto, essas reações locais podem ser evitadas se os procedimentos forem realizados com critérios e padronização, bem como os cuidados pós procedimento, que incluem: aplicação de gelo, massagens locais e visitas de acompanhamento (RENDON, 2012).

A recomendação é que as massagens sejam realizadas pelos próprios pacientes, de modo suave, cinco vezes ao dia, por cinco minutos, durante aproximadamente cinco dias após o procedimento (ZOLLINO; CARINCI, 2014). Nos casos de assimetrias leves, a correção pode ser realizada com procedimentos de retoque com pequenos volumes do preenchedor. Os eventos adversos graves e incomuns são: infecções, eventos vasculares, granulomas, nódulos, migração ou extrusão do produto (RENDON, 2012).

HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO (CaHa)

De acordo com Shi *et al.*, 2016 e Lorenc *et al.*, 2018, a hidroxiapatita de cálcio (CaHa) conhecida comercialmente como Radiesse® e Rennova® Diamond lido é um composto de origem não animal, com componentes minerais encontrados em ossos e dentes. É um composto segundo Lima e Soares, 2020, que possui características de biocompatibilidade e biodegradabilidade, inerte e não antigênico, não apresentando riscos ao organismo diante de reações adversas ao componente.

De acordo com Souza e Serra, 2018, sua composição apresenta 70% de gel aquoso composto por água, glicerina e carboximetilcelulose e 30% de CaHa sintético. Suas micropartículas possuem tamanhos entre 25 a 45µm e superfície lisa. Seu mecanismo de ação envolve o estímulo de um processo inflamatório, onde as microesferas atuam na formação de uma cápsula fibrosa (degradada após 14 meses) que promove uma estrutura estável na matriz extracelular, auxiliando na adesão dos fibroblastos e consequente formação de colágeno e elastina. Suas microesferas são distribuídas uniformemente pelo gel carreador induzindo os fibroblastos e ativando o processo de neocolagênese. Devido a sua viscoelasticidade, o preenchedor permanece no local de aplicação sem migrar para outras áreas, contendo o volume no local. De acordo com Van Loghem *et al.*, 2015, ativação dos fibroblastos e os efeitos

da sua atividade se mantém em média de 12 a 18 meses e, em alguns casos, até 24 meses após o procedimento (VAN LOGHEM *et al.*, 2015).

A Hidroxiapatita de cálcio foi aprovada em 2006 pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de pacientes com lipoatrofia facial associada ao vírus HIV, para o tratamento de rugas moderadas a grave, correção de cicatrizes de acne, região temporal, terço médio da face, região mentoniana e mento. Ao plano de aplicação, a agulha deve ser injetada na derme média ou profunda para que o resultado seja eficiente. Sendo assim, injeções dérmicas, intradérmicas ou superficiais não são recomendadas pois aumentam o risco de nódulos visíveis superficiais (VAN LOGHEM *et al.*, *et al.*, 2015; LIMA; SOARES, 2020; GOLDBERG *et al.*, 2018) Nos casos de assimetrias leves, a correção pode ser realizada com procedimentos de retoque com pequenos volumes do preenchedor. Os eventos adversos graves e incomuns são: infecções, eventos vasculares, granulomas, nódulos, migração ou extrusão do produto (RENDON, 2012).

O uso off-label no plano supraperiosteal (têmpora, bochecha/zigoma anterior, abertura piriforme, ângulo mandibular e sulco pré-frontal) resulta em uma “revolumização” e aparência jovial em áreas onde se deseja restauração e correção de volume. Segundo vários autores, a hidroxiapatita quando aplicado diretamente no osso fornece o levantamento dos tecidos subjacentes dando suporte para os músculos, compartimentos de gordura superficial e profundo, sustentando e tonificando a pele de forma a recompor o volume do rosto (LORENC *et al.*, 2018; MARTINS, 2020; CABRERA; MULINARI-BRENNER, 2011; VAN LOGHEM *et al.*, 2015).

De acordo com estudos histológicos estes mostraram que a CaHa promove um pico de produção de colágeno entre o quarto e sétimo mês, acarretando no aumento da produção de colágeno do tipo I e III na derme (sem alterações na epiderme), e dando maior firmeza, elasticidade e suporte estrutural na pele (SOUZA; SERRA, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

As técnicas de aplicação variam de acordo com os diversos locais alvo. Após as aplicações, o material pode ser moldado por massagem manual, o que é muito eficaz nos casos de aplicações em dobras nasolabiais, por exemplo (TANSAVATDI, MANGAT, 2011).

Segundo Van Loghen (2018) a CaHA atua estimulando os fibroblastos e a neocolagênese, apresentando diversas vantagens sobre o ácido hialurônico. Quanto aos cuidados pós procedimento com CaHA, é indicada a aplicação de gelo no local tratado por 15 minutos, a fim de evitar a formação de edemas e equimose nos tecidos e uma massagem manual feita pelo próprio profissional após o procedimento (TANSAVATDI, MANGAT, 2011). Ainda, Van Loghem (2018), salienta que os procedimentos com CaHA não são indicados a serem realizados por profissionais menos experientes, visto que não há um agente reversor como no caso do ácido hialurônico, onde em caso de necessidade, a hialuronidase promove a degradação do preenchedor.

No que se refere aos efeitos adversos e complicações, os sinais mais comumente encontrados após a aplicação de CaHA incluem edema, eritema e equimoses. No entanto, esses efeitos costumam ser inofensivos e desaparecem, normalmente, até 2 semanas após as aplicações (TANSAVATDI, MANGAT, 2011; VAN LOGHEM, 2018). Segundo Tansavatdi e Mangat (2011) a formação de nódulos é um evento adverso raro nos tratamentos com CaHA, desde que o profissional utilize técnicas de aplicação adequadas e colocação no plano subdérmico. Aplicação de CaHA nos lábios não é recomendada, pois, nesses casos, a formação de nódulos é muito comum. Também não deve ser realizada em locais com sinais de inflamação ou infecção.

POLICAPROLACTONA

A policaprolactona (PCL) é um preenchedor sintético inserido no mercado em 2010, representando uma nova geração de preenchedores dérmicos bioestimulantes (LIN, 2018). A PCL é um polímero biodegradável, biocompatível e biorreabsorvível que promove uma estimulação na produção de colágeno. Sua estrutura química consiste em uma cadeia de repetições de unidades de ϵ -caprolactona (C₆H₁₀O₂) n. É um polímero hidrofóbico, semicristalino com propriedades viscoelásticas, que permitem que seja facilmente manipulado para formar diversas estruturas (microesferas, fibras, filmes, espumas e etc... (CHRISTEN; VERCESI, 2020).

A PCL é comercialmente encontrada pelo nome Ellansé[®], apresentando uma composição de 70% de um gel carreador e 30% de microesferas sintéticas de PCL (KIM; ABEL, 2014). As microesferas apresentam-se sob o tamanho de 25 a 50µm de

diâmetro, isso pode impedir que elas sejam fagocitadas. Além disso, elas são degradadas em produtos não tóxicos que são metabolizados em CO₂ e H₂O e eliminados por vias normais (MELO et al., 2017; LIMA; SOARES, 2020; LIN; CHRISTEN, 2020).

Entre as principais vantagens desse preenchedor, destaca-se a sua durabilidade ajustável, que permite que os efeitos do produto sob a pele possam ser observados por um período de um a quatro anos, sendo assim um preenchedor indicado para pacientes que buscam resultados duradouros (KIM; ABEL, 2014). O tempo de duração do efeito depende do tamanho do polímero utilizado, desse modo, estão disponíveis no mercado 4 variações do produto: Ellansé-S (short), Ellansé-M (medium), Ellansé-L (long) e Ellansé-E (extra-long) (KIM; ABEL, 2014; LIN; CHRISTEN, 2020).

Após à injeção do preenchedor, ocorre um processo de reparação tecidual provocada pela lesão da agulha onde também é possível observar a volumização imediata provocada pelo gel transportador. Esta volumização é reduzida ao longo de algumas semanas, pois enquanto o gel transportador é reabsorvido pelos macrófagos entre 6 à 8 semanas (MELO et al., 2017), as microesferas de PCL estimulam a produção de novas fibras de colágeno, que substituem o volume inicial do gel (LIMA; SOARES, 2020).

Recomenda-se à aplicação de quantidades não maiores que 0,2mL para produzir um gradiente de baixa pressão no local. Posteriormente, a área tratada deve ser massageada suavemente para evitar irregularidades e distribuir melhor o produto (MELO et al., 2017). Somente três meses após o tratamento poderá ser realizada uma reavaliação do paciente (LIMA; SOARES, 2020).

Vários autores corroboram com o pensamento de que o uso da PCL não deve ser indicado para pacientes com alergias graves; doenças autoimunes; doenças cutâneas (agudas ou crônicas); pacientes com tendências a queloides; que fazem uso de cortisona ou esteróides em altas doses; pacientes com preenchimentos permanentes, como PMMA e/ou silicone; gestantes ou lactantes; pacientes com diabetes não controlada ou distúrbios de coagulação/sangramento. Os lábios e as regiões periorbitais (pálpebras, olheiras, “pés de galinha”) e glabella devem ser

evitadas por conta do risco de isquemia ocular levando a perda da visão (LIMA; SOARES, 2020; MELO *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2021).

De acordo com a literatura, uma diferença entre o PMMA e os outros produtos, está relacionada à durabilidade, enquanto o PLLA, CaHA e PCL são bioestimuladores semipermanentes e biodegradáveis, o PMMA é classificado como permanente e não biodegradável, em razão do tamanho, lisura de superfície e uniformidade das microesferas que impedem sua fagocitose pelos macrófagos, além de limitar a migração do produto (SUN, *et al.*, 2006; ALAM, *et al.*, 2008; JACOVELA, 2008; LEMPERLE, *et al.*, 2010; MIRANDA, 2015).

No Brasil, existem duas marcas que possuem o registro da ANVISA, (Linnea Safe)[®] e (Biossimetric)[®], os quais são comercializados em diferentes concentrações de polimetilmetacrilato, em seringas plásticas de 1,0 mL ou 3,0 mL prontas pra uso (ANVISA, 2019). É de extrema importância localizar o plano correto para injeção do PMMA (LEMPERLE *et al.*, 2010). O produto deve ser aplicado nos planos profundos, na junção dérmica-subcutânea (LEMPERLE, SADICK KANAPP *et al.*, 2010; MONTEIRO & PARADA, 2010; GRECO, ANTUNES, & YELLIN, 2012; DONIS *et al.*, 2015).

Recebeu aprovação da FDA em 2006 como o primeiro preenchedor permanente para injeção nas dobras nasolabiais (LEMPERLE *et al.*, 2010; LEMPERLE, SADICK KANAPP *et al.*, 2010; DONIS *et al.*, 2015). De forma *off label* é utilizado em rugas profundas, cicatrizes de acne e cicatrizes traumáticas, defeitos dérmicos de tecidos moles e ósseos e rejuvenescimento das mãos (vargas, AMORIM, PITANGUY, 2009; DONIS *et al.*, 2015).

Apesar de existirem relatos do uso do PMMA na região dos lábios e área dos olhos, muitos autores não recomendam sua injeção nesses locais, devido grande risco de formação de nódulos, e também devido ação do músculo orbicular da boca que pode mover o material (ALAM *et al.*, 2008; LEMPERLE, SADICK KANAPP *et al.*, 2010; ATTENELLO & MAAS, 2015).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão de literatura, podemos considerar que:

- O uso de bioestimuladores de colágeno parece ser eficaz para retardar as características ocorridas com a idade, causando uma melhoria física e emocional;
- Os mecanismos de ação dos bioestimuladores possuem relevantes implicações práticas, como o meio de aplicação, a melhoria dos resultados e a diminuição dos efeitos adversos do produto.
- Aplicação na pele viabiliza a remediação da flacidez cutânea e rugas pela ampliação gradual do volume do tecido.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consulta de produtos para saúde [Internet]. Brasília, DF; 2019

ALAM, M., GLADSTONE, H., KRAME, E. M., MURPHY, J. P., NOURI, K., NEUHAUS, I. M., *et al.* Guidelines of care: injectable fillers. **Dermatol Surg.** v. 34 (Suppl 1), S115-48, 2008.

ATTENELLO, N. H., MAAS, C. S. Injectable fillers: review of material and properties. **Facial Plast Surg.** v. 31, p.29-31, 2015.

AVELAR, Luiz Eduardo; CAZERTA, Camila Eduardo. The improvement of the skin quality with the use of PLLA. **Journal Of Dermatology & Cosmetology**, [S.L.], v. 2, n. 2, p. 101-102, 16 mar. 2018.

BAE, B., LEE, G., OH, S., HONG, K. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. **Dermatol Surg.** v. 42, n. 11, p. 1256-60, 2016.

BEER, K., AVELAR R. Relationship between delayed reactions to dermal fillers and biofilms: facts and considerations. **Dermatol Surg.** v. 40, p. 1175-9, 2014.

BERLIM, A. L.; HUSSAIN, M.; GOLDBERG, D. J. Calcium Hydroxylapatite Filler for Facial Rejuvenation: A Histologic and Immunohistochemical: Analysis. **Dermatologic Surgery**, New York, v. 34, n.1, junho, 2008.

CABRERA, Mikeli Arfelli; MULINARI-BRENNE, Fabiane. Avaliação radiológica de implantes cutâneos com Hidroxiapatita de Cálcio. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Paraná, v. 3, n. 3, p. 5-203, abr. 2011.

CFO. Resolução 198 de 29 de Janeiro de 2019. Brasília, DF, 2019.

COLEMAN, K. M. *et al.* Neocollagenesis after injection of calcium hydroxylapatite composition in a canine model. **Dermatol Surgery**, New York, v. 34, n.1, 2008.

CUNHA, M. G. *et al.* Treatment of facial aging with calcium hydroxyapatite – filling and lifting concept. **European Journal of Biological Research, Poznan**, v. 9, n. 4, pág. 267-275, dez. 2019.

DAIMES, S. M., WILLIAMS, E. F. Complications associated with injectable soft-tissue fillers. **JAMA Facial Plast Surg.** v. 15, n. 3, p. 226-31, 2013.

DANYSZ, W., NOWAG, B., HENGL, T., KREYMERMAN, P., FURNE, C., MADEUF, E., & ROBINSON, D. M. Can sodium thiosulfate act as a reversal agent for calcium hydroxylapatite filler? Results of a preclinical study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.** v.13, pág.1059, 2020.

De ALMEIDA, A. T., *et al.* Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. **PRS Global Open.** v.7, n.3, pág.1-9, 2019.

DONIS, A. A., GUTIÉRREZ, P.G., DOMINGUEZ, N. R., MORENO G. S., ÁVILA, J. R.

Revisión de materiales de relleno. **Dermatología CMQ**. v. 13, n. 1, p. 54-64, 2015.

GOLDBERG, D. J. *et al.*, Expanding Treatment Options for Injectable Agents. **Aesthetic Surg J**. v. 38(S1): S1-S7, 2018.

GONZALEZ, N.; GOLDBERG, D. J. Evaluating the Effects of Injected Calcium Hydroxylapatite on Changes in Human Skin Elastin and Proteoglycan Formation. **Dermatologic Surgery**, New York, v. 45, n. 4, 2019.

GRECO, T. M., ANTUNES, M. B., YELLIN, S. A. Injectable fillers for volume replacement in the aging face. **Facial Plast Surg**. v. 28, p. 8-20, 2012.

GUIDA, S., LONGHITANO, S., SHANIKO, K., GALADARI, H., CHESTER, J., CIARDO, S., & FARNETANI, F., Hyperdiluted calcium hydroxylapatite for skin laxity and cellulite of the skin above the knee: A pilot study. **Dermatologic Therapy**. v. 33, n. 6, e14076, 2020.

HADDAD, A.; KADUNC, B. V.; GUARNIERI, C.; NOVIELLO, J. S.; CUNHA, M. G.; PARADA, M. B. Current concepts in the use of poly-L- lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 60-71, 2017.

JACOVELLA, P. F. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse®) for facial augmentation. **Clin Interv Aging**. v. 3, n.1, p. 161-174, 2008.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica: texto e atlas. 13. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2017.

KOKA, S., *et al.* Derma Filler Presenting as Lobular Radiopacities in na Edentulous Patient: A Clinical Report. **J Prosthodontics**. v. 26, n. 8, pág. 670-671, 2017.

LEE, J. C., & LORENC, Z. P. Synthetic Fillers for Facial Rejuvenation. **Clin Plastic Surg**. v. 43, n. 3, pág. 497-503, 2016.

LEMPERLE, G., KNAPP, T. R., SADICK, N. S., LEMPERLE, S. M. Arte Fill permanent injectable for soft tissue augmentation: I. Mechanism of action and injection techniques. **Aesth Plast Surg**. v. 34, p. 264-72, 2010.

LEMPERLE, G., MORHENN, V. B., PESTONJAMASP, V., GALLO, R. L. Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice. **Plast Reconstr Surg**.v.113, n. 5, p.1380- 90, 15 Abril 2004.

LEMPERLE, G., SADICK, N. S., KNAPP, T. R., LEMPERLE, S. M. ArteFill permanent injectable for soft tissue augmentation: II. indications and applications. **Aesth Plast Surg**. v. 34, p. 273-86, 2010.

LEMPERLE. G., GAUTHIER-HAZAR, N., WOLTERSS, M., EISEMANN-KLEIN, M., ZIMMERMANN, U., DUFFY, D. M. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. possible causes. **Plast Reconstr Surg**. v. 123, n. 6, p. 1842-63, 2009.

LIMA, N. B.; SOARES, M. L. Use of collagen biostimulators in orofacial harmonization. **Clinical And Laboratorial Research In Dentistry**, [S.L.], p. 1-18, 16 jun. 2020. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica

(AGUIA).

LIU, M. H.; BEYNET, D. P.; GHARAVI, N. M. Overview of deep dermal fillers. **Facial Plastic Surgery**, New York, v. 35, n. 3, pág. 224-229, 2019.

LIU, R., *et al.* Alopecia with foreign body granulomas induced by Radiesse injection: A case report. **J Cosmetic Laser Therapy**. v. 20, n. 7-8, pág. 462-464, pág. 2018.

LOGHEM, J. V.; YUTSKOVSKAYA, Y. A.; WERSCHLER, W. P. Calcium hydroxyapatite: over a decade of clinical experience. **Journal of Clinical Aesthetic Dermatology**, West Chester, v. 8, n. 1, pág. 38-49, jan. 2015.

LORENC, Z. P. *et al.* Volumização facial composta com hidroxiapatita de cálcio (CaHA) para o tratamento do envelhecimento. **Aesthetic Surgery Journal**, Oxford [S.L.], v. 38, n. 1, p. 18-23, 6 abr. 2018.

LORENC, Z. P., *et al.* Physicochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). **Aesthetic Surg J**. v. 38, (S1). S8-S12, 2018.

LYON, S.; SILVA, R. C. **Dermatologia Estética: medicina e cirurgia estética**. Rio de Janeiro: Medbook, 2015. 640 p. ISBN: 9788583690061.

MACHADO FILHO, C. D'A. S. *et al.* Ácido PoliLlático: um agente bioestimulador. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [s. l], v. 5, n. 4, p. 345-350, 2013.

MARTINS NETO, A. **HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO COMO BIOESTIMULADOR EM HARMONIZAÇÃO FACIAL**. 2020. 30 f. Monografia (Especialização) - Curso de Odontologia, Faculdade Facsete, São Paulo, 2020.

MELO, F., MARIJNISSEN-HOFSTE J. Investigation of physical properties of a polycaprolactone dermal filler when mixed with lidocaine and lidocaine/epinephrine. **Dermatol Ther**. v. 2, p. 1-13, 2012.

MELO, F. de *et al.* Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). **Clinical Cosmetic And Investigational Dermatology**, [S.L.], v. 10, p. 431-440, nov. 2017.

MIRANADA, L. H. S. Ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In: Lyon S, Silva RC. **Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética**. Rio de Janeiro: MedBook; p. 267-80, 2015.

MONTEIRO, E. O., PARADA, M. O. B. Preenchimentos faciais – parte um. **Rev Bras Med**. v. 67(Supl 4), jul 2010.

PORTELA, D. P. B.; DUTRA, R. INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS PARA REJUVENESCIMENTO FACIAL: uma abordagem biomédica. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, [s. l], v. 12, n. 23, p. 27-38, 01 out. 2019. 2021.

RULLAN, P. P., OLSON, R., & LEE, K. C. The use of intralesional sodium thiosulfate to dissolve facial nodules from calcium hydroxylapatite. **Dermatologic Surgery**. New York, v. 46, n.10, pág.1366-1368, 2020.

SANTOS, P. S. P. **Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Facial:** ellansé, sculptra, radiesse. 2021. 53 f. Monografia (Doutorado) - Curso de Odontologia, Faculdade Sete Lagoas - Facsete, Santos, 2021.

SHI, Xiao-Hua et al. Complications from Nasolabial Fold Injection of Calcium Hydroxylapatite for Facial Soft-Tissue Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Aesthetic Surgery Journal**, [S.L.], v. 36, n. 6, p. 712-717, 13 maio 2016.

SILVA, R. M. S. F.; CARDOSO, G. F. Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 223-226, jun. 2013.

SILVA, S. A. *et al.* O USO DA RADIOFREQUÊNCIA NO REJUVENESCIMENTO FACIAL: revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, [S.l.], n. 10, p. 569-580, 2018.

SOUZA, G. P.; SERRA, M. S. Tratamento de púrpura actínica com hidroxiapatita de cálcio. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 353-356, dez. 2018.

SUN, H., MEI, L., SONG, C., CUI, X., WANG, P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. **Biomaterials**. v. 27, p. 1735-40, 2006.

VAN LOGHEM, J., FUNT, D., PAVICIC, T., GOLDIE, K., YUTSKOVSKAYA, Y., FABI, S., & SAEED, P. Managing intravascular complications following treatment with calcium hydroxylapatite: an expert consensus. **Journal of cosmetic dermatology**. v.19, n.11, pág. 2845-2858, 2020.

VAN LOGHEM, J., YUTSKOVSKAYA, Y. A., & WERSCHLER, W. P. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**. v. 8, n. 1, pág. 38, 2015.

VARGAS, A. F., AMORIM, N. G., PITANGUY, I. Complicações tardias dos preenchementos permanentes. **Rev. Bras. Cir. Plást.** v. 24, n. 1, p. 71-81, Jan-Mar 2009.

WOLLINA, U., & GOLDMAN, A. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. **Dermatologic Therapy**. v. 33, n. 6. P.141-83, 2020.