



**FACULDADE SETE LAGOAS**

**ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

LARA POLLYANNA DE SOUSA PIRES

**AÇÃO DOS BIOESTIMULADORES ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO,  
HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E POLICAPROLACTONA NO  
REJUVENESCIMENTO FACIAL**

**UBERLÂNDIA- MG  
2023**



**FACULDADE SETE LAGOAS**

**ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

LARA POLLYANNA DE SOUSA PIRES

**AÇÃO DOS BIOESTIMULADORES ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO,  
HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E POLICAPROLACTONA NO  
REJUVENESCIMENTO FACIAL**

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.(a) Me. Cristina Siquieroli Abrão

**UBERLÂNDIA-MG**

**2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Pires, Lara

Ação dos bioestimuladores ácido poli-l-lático, hidróxiapatita de cálcio e policaprolactona no rejuvenescimento facial / Pires, Lara 2023

31 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Me. Cristina Siquieroli Abrão

Palavras chave: 1-Bioestimuladores de colágeno; 2- Ácido poli-l-lático; 3-Hidróxiapatita de cálcio; 4-Policaprolactona

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico esse trabalho a todos aqueles que contribuíram  
direta ou indiretamente para a realização do mesmo.*

*Á classe odontológica.*

*Aos professores que buscam enriquecer  
a Odontologia e a HOF com coragem e inovação.*

*Aos meus pais*

*por me ensinarem a viver com*

*responsabilidade e*

*por incentivarem a acreditar em meus sonhos...*

*Ao meu cônjuge, pelo incentivo e amor dedicado...*

*Aos demais familiares pelo apoio e carinho...*

## **AGRADECIMENTOS**

Expresso aqui minha gratidão:

Ao Criador do Universo, pela vida, pelas semelhanças e diferenças...

A FACSETE, onde busquei parte do conhecimento necessário para a formação...

A orientadora Prof. Cristina Abrão que com competência, ajudou em diversas fases da pesquisa...

Aos colegas e aos pacientes, os quais contribuíram para meu aprendizado...

Muito Obrigada a todos...

## RESUMO

Os bioestimuladores de colágeno são uma alternativa minimamente invasiva que visam restabelecer o aspecto geral que foi perdido durante o processo de envelhecimento. O ácido poli-l-lático, a hidroxiapatita de cálcio e a policaprolactona são considerados preenchedores semi permanentes, possuem microesferas que estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica, resultando no aumento das fibras colágenas pelos fibroblastos além de servir como arcabouço para novos tecidos. **Objetivo:** Buscar compreender por meio de revisão narrativa da literatura, a diferença entre os bioestimuladores de colágeno PLLA, hidróxiapatita de cálcio e policaprolactona. **Materiais e métodos:** Para a realização deste levantamento, foi realizada busca de artigos científicos publicados e indexados nas seguintes bases de dados: SciELO, PubMed e Google Acadêmico, utilizando como palavras-chave os seguintes descritores: “bioestimuladores de colágeno”, “ácido poli-l-lático”, “hidroxiapatita de cálcio” e “policaprolactona”, que se traduzem em língua inglesa em: “collagen biostimulator”, “polylactic acid”, “calcium hydroxyapatite” and “polycaprolactone. A seleção de artigos se deu a partir dos seguintes critérios: ter resumo completo na base de dados e cujo objetivo de estudo fosse de interesse desta revisão de literatura. Ademais, o critério de exclusão foi: artigos os quais não apresentaram dados que puderam ser coletados de forma clara e fácil. As informações coletadas e compreendidas permitem concluir que o mecanismo de ação do PLLA, CaHA e PCLA é semelhante, e se resume em ativar a produção de colágeno endógena.

**Palavras-Chave:** bioestimuladores de colágeno, ácido poli-l-lático, hidroxiapatita de cálcio; policaprolactona.

## **ABSTRACT**

Collagen biostimulators are a minimally invasive alternative that aim to restore the general appearance that was lost during the aging process. Poly-L-lactic acid, calcium hydroxyapatite and polycaprolactone are considered semi-permanent fillers, they have microspheres that stimulate neocollagenesis from a subclinical inflammatory response, resulting in an increase in collagen fibers by fibroblasts, in addition to serving as a framework for new tissues . Objective: Seek to understand, through a narrative review of the literature, the difference between PLLA collagen biostimulators, calcium hydroxyapatite and polycaprolactone. Materials and methods: To carry out this survey, a search was carried out for scientific articles published and indexed in the following databases: SciELO, PubMed and Google Scholar, using the following descriptors as keywords: “collagen biostimulators”, “poly acid -l-lactic”, “calcium hydroxyapatite” and “polycaprolactone”, which translate in English into: “collagen biostimulator”, “polylactic acid”, “calcium hydroxyapatite” and “polycaprolactone. The selection of articles was based on the following criteria: having a complete abstract in the database and whose study objective was of interest to this literature review. Furthermore, the exclusion criterion was: articles which did not present data that could be collected in a clear and easy way. The information collected and understood allow us to conclude that the mechanism of action of PLLA, CaHA and PCLA is similar, and boils down to activating the production of endogenous collagen.

**Key words:** “collagen biostimulator”, “polylactic acid”, “calcium hydroxyapatite” and “polycaprolactone.

## **SUMÁRIO**

INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DISCUTIDA	13
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30



## 1- INTRODUÇÃO

A pele, assim como as demais estruturas corporais, sofre os efeitos da passagem do tempo. O envelhecimento cutâneo ocorre devido a 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).

No envelhecimento cronológico, há o afinamento da espessura dérmica, que ocorre por mudanças bioquímicas e estruturais das fibras colágenas, elásticas e da substância fundamental. Há redução da síntese de colágeno e aumento de sua degradação devido ao aumento dos níveis de colagenase. O conteúdo de colágeno reduz-se ao longo da vida adulta, e as fibras remanescentes aparecem desorganizadas, mais compactas e granulosas e com maior número de *crosslinks*. A taxa dos tipos de colágeno também se altera, com predomínio do colágeno tipo I no jovem e do tipo III no idoso. As fibras elásticas diminuem em número e diâmetro. A quantidade de mucopolissacarídeos da substância fundamental está diminuída, especialmente a do ácido hialurônico. Essas mudanças influenciam negativamente o turgor da pele e também impactam sobre a deposição, orientação e tamanho das fibras de colágeno (CUNHA et al., 2020).

No envelhecimento extrínseco, as alterações ocasionadas principalmente pela radiação solar afetam os componentes celulares dérmicos e a matriz extra-celular, com acúmulo de fibras elásticas desorganizadas, fragmentação das fibras colágenas e redução na proporção entre os colágenos tipo I e tipo III, que ocorrem tanto por ação direta da radiação sobre as fibras de colágeno quanto pelo aumento das metaloproteinases (principalmente a colagênese). Há ainda interrupção na síntese de colágeno novo, ocasionada pela interação alterada do fibroblasto com a matriz

extracelular, que exerce um mecanismo inibitório sobre a colagênese (CUNHA et al., 2020).

Sendo assim, o envelhecimento facial envolve alterações esqueléticas, perda de volume no compartimento de gordura e alterações nos componentes da pele. O objetivo atual do preenchimento facial cosmético é reestabelecer o aspecto geral que foi perdido durante o processo de envelhecimento (BRAVO, et.at. 2022).

Neste sentido, preenchedores dérmicos tornaram-se uma das principais ferramentas para o aumento de tecidos moles no campo da dermatologia cosmética. Existem muitos tipos de enchimentos. Embora os preenchimentos de ácido hialurônico sejam geralmente aceitos como aqueles que preenchem um espaço, eles e outros materiais demonstraram ter um efeito bioestimulador no tecido por meio do processo de uma reação controlada de corpo estranho (HADDAD, 2022).

Bioestimulação é a habilidade de um polímero gerar benefício celular ou resposta tecidual em uma aplicação clínica particular, por meio de uma resposta inflamatória controlada desejada, que leva à lenta degradação do material e culmina com a deposição de colágeno no tecido, condicionada pelas propriedades do biomaterial, as características do paciente e a técnica pela qual o polímero foi injetado no tecido. Os materiais utilizados como bioestimuladores terão biocompatibilidade diferente de acordo com uma variedade de fatores físico-químicos como a sua composição química, tamanho de partícula, forma física, ângulos de contato, estrutura, tensão de superfície e cargas superficiais. Por exemplo, partículas com poros ou superfície irregular são potencialmente mais reativas e podem iniciar uma resposta inflamatória, enquanto as lisas são encapsuladas por tecido fibroso na indução da resposta de corpo estranho regulada pelo *Protease Activated Receptor 2* (PAR 2), uma proteína envolvida na proliferação celular e na regulação da resposta inflamatória aguda. Microesferas com diâmetros entre 0,5 e 20µm são fagocitadas por uma variedade de células que resulta numa cascata de citocinas caracterizadas pela produção de fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e interleucinas IL-1 e IL-6, enquanto as partículas com diâmetros maiores não são fagocitadas e não induzem a produção de TNF $\alpha$ . O processo de degradação do polímero que constitui o implante também deve ser considerado, pois varia com sua massa molar, sua composição,

estória térmica, estrutura cristalina e quantidade de polímero aplicada. Os monômeros correspondentes ou os produtos gerados a partir deles, num ambiente aquoso, também sofrem ação metabólica em organismos vivos e podem gerar uma resposta biológica. A degradação do biomaterial deverá resultar em moléculas não reativas, pois seus produtos de degradação não podem causar estimulação de células inflamatórias, especialmente macrófagos e células gigantes, ou interferir na sua biocompatibilidade. A pesquisa de substâncias para preenchedores de tecidos moles, que não evoquem uma resposta inflamatória importante, tem levado à utilização de uma variedade de biomateriais (CUNHA et al., 2020).

O objetivo desse estudo foi revisar a literatura de maneira narrativa na perspectiva de compreender os efeitos dos bioestimuladores e os níveis de neocolagênese do ácido poli-l-lático (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA), policaprolactona (PCL) e ácido hialurônico (HA). A revisão consistiu em um resumo conciso das evidências para ajudar os profissionais a tomarem decisões informadas ao decidir entre os diferentes tipos de preenchimentos amplamente disponíveis.

## **2- REVISÃO DISCUTIDA**

### **2.1- Ácido poli-L-lático**

#### **2.1.1 Características do ácido poli-L-lático**

O PLLA (Sculptra<sup>®</sup> ou New-Fill<sup>®</sup>) é um polímero biocompatível injetável, totalmente sintético composto por micropartículas biodegradáveis e reabsorvíveis, que estimula a neogênese do colágeno (LIMA, 2020).

Tem sido aplicado como um preenchedor cosmético desde 1999 para correção das perdas volumétricas faciais e cutâneas, causadas pelo envelhecimento de maneira gradual, progressiva e prolongada, promovendo resultados naturais e harmoniosos, com baixos riscos de efeitos adversos (CUNHA et al., 2020).

A quantidade de produto utilizada depende da necessidade de cada paciente, de acordo com o grau de envelhecimento. Pacientes mais novas ou com rostos mais volumétricos geralmente precisam de menos sessões e menor quantidade total de produto. De forma prática, para o planejamento do número de frascos necessários para o tratamento inteiro (três sessões), consideramos um frasco por década de vida, a partir de 30 anos. Assim, um paciente de 30 anos necessitará de três frascos, um de 40 anos, de quatro frascos, e assim sucessivamente. Por sessão, a maioria dos pacientes deve receber o conteúdo de um a dois frascos (meio a um frasco de cada lado). É importante assegurar a distribuição uniforme do produto em cada região tratada; a injeção não deve ser concentrada num foco em particular ou variar conforme defeitos cosméticos específicos. O tratamento pode continuar até que o paciente esteja satisfeito com os resultados, algo que ocorre em geral depois de três a cinco sessões. A regra “tratar, esperar e avaliar” deve ser usada para guiar as injeções subsequentes. A recomendação usual é programar uma reavaliação para possível novo tratamento entre quatro e seis semanas após a primeira aplicação. O tratamento de manutenção é realizado normalmente um ano após o término do tratamento inicial. Nessas sessões, menor quantidade de ácido poli-L-lático e menos aplicações (frequentemente uma ou duas) são geralmente necessárias (HADDAD et al., 2020).

Os pacientes são, então, instruídos a seguir a regra “5-5-5”: massagear a(s) área(s) tratada(s) por 5 minutos cinco vezes ao dia durante 5 dias. Os pacientes recebem tratamentos sucessivos a cada 4 semanas por três tratamentos e são examinados 12 semanas depois, para determinar se um tratamento adicional é necessário (GOLDMAN, 2011).

Este bioestimulador 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).

A orientação aos pacientes sobre o mecanismo de ação do produto facilita a compreensão da necessidade de um intervalo para aparecimento de resultados (a partir da segunda sessão de tratamento, alguma melhoria já poderá ser vista na maioria dos pacientes) e a necessidade de se fazer, no mínimo, três aplicações com intervalo mensal. Com relação à duração dos resultados, é importante esclarecer ao paciente que pode variar, dependendo dos produtos utilizados, dos procedimentos realizados, da saúde geral e do estilo de vida do paciente (HADDAD et al., 2020).

### **2.1.2 Composição e mecanismo de ação**

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, mas que não sejam fagocitadas por macrófagos (HADDAD et al., 2017).

Esse polímero sintético deriva da família alfa-hidroxi e é idealmente colocado na junção derme-subcutânea ou na hipoderme superior para estimular a produção fibroblástica de colágeno (GOLDMAN, 2011). Deve ser diluído em 8ml de água destilada de 24 a 72 horas antes da implantação. O veículo aquoso será absorvido em 24 a 48 horas (CUNHA et al., 2020).

O PLLA é considerado de superior biocompatibilidade, pois embora possa ser afetado por enzimas teciduais e outras espécies químicas como superóxidos e radicais livres, sua via de degradação ocorre por hidrólise não enzimática, formando inicialmente monômeros e dímeros solúveis em água e fagocitados por macrófagos, metabolizados em CO<sub>2</sub> (eliminado por via respiratória), H<sub>2</sub>O, ou incorporados à glucose. Sua meia-vida estimada é 31 dias e é totalmente eliminado do organismo após 18 meses (BEER, 2009).

Dentro de um período de três semanas após a aplicação, as micropartículas de PLLA são encapsuladas e em um mês são circundadas por mastócitos, macrófagos mononucleares, células de corpo estranho e linfócitos. Após 3 meses, ocorre uma diminuição da resposta inflamatória, evidenciada pela redução do número de células no local, ao mesmo tempo ocorre um aumento no número de fibras de colágeno. Ao longo de um período de 6 meses, o número de células (macrófagos e fibrócitos) continua a diminuir, ao mesmo tempo em que a produção de colágeno continua a aumentar. Aos 6 meses, a resposta inflamatória retorna ao nível basal. Entre 8 e 24 meses após a injeção, podem ser observados aumentos significativos de colágeno tipo I no entorno do local de encapsulamento das partículas de PLLA (FITZGERALD et al., 2018).

### **2.1.3 Principais indicações**

É considerada uma ótima alternativa para o tratamento de pacientes que precisam de uma bioestimulação tridimensional e que buscam resultados sutis, com aspecto natural. Diante disto, ele não é injetado diretamente em rugas, sulcos ou linhas, mas difusamente em áreas côncavas ou de sombras, causadas por perda de gordura hipodérmica e/ou subcutânea devido ao envelhecimento ou lipoatrofias associadas ao HIV, flacidez dérmica e sulco nasogenianos, buscando de fato o tratamento tridimensional, na tentativa de tratar a perda de volume. As regiões mais

tratadas são temporal e zigomática, sendo também relatados casos de uso no contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes (LIMA, 2020).

#### **2.1.4 Contra indicações e efeitos adversos**

Com base na literatura, algumas áreas da face não são indicadas para aplicação do PLLA, devido ao grande risco de desenvolvimento de efeitos adversos no local da injeção. Essas áreas incluem: os lábios, as regiões perioral, periorbitária e frontal, pois são locais de grande mobilidade muscular, acarretando o acúmulo do produto e uma sobrecorreção no local (LIMA, 2020).

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 (HADDAD et al., 2020).

Os efeitos potencialmente mais sérios são pouco comuns. Trata-se das complicações causadas pelo uso de diferentes produtos injetados na face, causando pápulas, nódulos não inflamatórios e granulomas, infecções e fenômenos vasculares, como necrose cutânea e até cegueira. (HADDAD et al., 2020).

Pápulas e nódulos não inflamatórios são de bom prognóstico e fácil solução, enquanto nódulos inflamatórios e granulomas podem ser crônicos e de difícil resolução. Em função das micropartículas cristaloides do ácido-poli-l-lático, o efeito adverso mais comum diz respeito a pápulas e nódulos causados por acúmulo de material, em geral por reconstituição inadequada. As pápulas subcutâneas são palpáveis porém invisíveis (< 5mm), enquanto os nódulos não inflamatórios são protrusos. Ambos podem se desenvolver algumas semanas após a injeção do ácido poli-l-lático, sendo assintomáticos. Sua frequência pode ser minimizada pela atenção à técnica de aplicação preconizada. Muitos nódulos ou pápulas não são visíveis, não causam impacto estético ou funcional e podem se resolver

espontaneamente. No caso de lesões visíveis ou persistentes, podem ser opções a massagem vigorosa, injeção intralesional de corticosteroides ou excisão cirúrgica. Os granulomas tardios são caracterizados clinicamente por nódulos inflamatórios que surgem meses ou anos após a injeção, persistindo e aumentando ao longo do tempo. Embora inicialmente tenham sido atribuídos a fenômenos de hipersensibilidade ao material, atualmente se sabe que podem albergar infecções crônicas. Essa complicação é rara (< 0,1%) e parece ser um processo de natureza sistêmica composto por uma resposta exagerada do hospedeiro aos materiais injetados, por infecções por bactérias de crescimento lento e pela formação de biofilmes (HADDAD et al., 2020).

O tratamento dos nódulos inflamatórios tardios é voltado para a tentativa de deter a secreção aumentada de substâncias intersticiais e a invasão de células inflamatórias na lesão. Isso inclui o uso de corticosteroides, de antibioticoterapia (sistêmicos e/ou intralesionais) e de antimetabólitos como o 5-fluorouracil, que tem ação contra bactérias gram-negativas. A hialuronidase pode ajudar a desfazer a matriz do biofilme (HADDAD et al., 2020).

O risco de infecções agudas ou tardias pode ser minimizado por assepsia e antisepsia rigorosas por ocasião da aplicação. As infecções agudas caracterizam-se clinicamente por nódulos inflamatórios nos primeiros dias após o procedimento, sendo diagnosticadas por meio de ultrassonografia, exame bacteriológico e cultura. O tratamento deve ser conduzido com antibioticoterapia sistêmica e drenagem do material, caso haja flutuação (HADDAD et al., 2020).

A necrose cutânea pode ser causada por injeção intravascular, vasoespasmo ou compressão extrínseca pela injeção de qualquer produto. Os sintomas da isquemia são dor, branqueamento e eritema reticulado, acompanhados de exulceração e necrose cutânea nos dias subsequentes (HADDAD et al., 2020).



## **2.2- Hidroxiapatita de cálcio**

### **2.2.1 Características da hidróxiapatita de cálcio**

O implante de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) como bioestimulador teve seu uso aprovado pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2006 para correção de rugas e sulcos faciais e na reposição volumétrica em pacientes com lipodistrofia facial associada ao vírus do HIV. Em 2009, a FDA aprovou um protocolo que incluía lidocaína ao composto com CaHa para melhor conforto durante a aplicação. Desde 2016, o implante de CaHA já adicionado à lidocaína tornou-se uma formulação disponível para utilização na Europa (CUNHA et al., 2020).

É um bioestimulador de colágeno, mais conhecido comercialmente como Radiesse<sup>®</sup>, embora existam outros produtos comerciais a base desse bioestimulador. (HERRMANN et al., 2018; ZERBINATI; CALLIGARO, 2018).

Por ser produzida naturalmente no corpo humano, sendo encontrada nos dentes e ossos, é considerado um produto biocompatível, com alto grau de segurança, devido baixa resposta inflamatória, determinada pela característica de superfície lisa e tamanho regular das micropartículas. Outra característica que a CaHA apresenta é a alta viscoelasticidade, o que significa que após a aplicação o material preenchedor permanecerá no local da injeção, sem que haja migração para outras áreas circundantes (LIMA, 2020).

É classificado como um preenchedor semipermanente, com duração média de 12 a 18 meses, podendo ser observado até 24 meses em alguns pacientes, no entanto, essa longevidade depende de diversos fatores, como idade, movimento dinâmico da área injetada e metabolismo do paciente (LIMA, 2020).

Além dessas características, é um produto biodegradável, sendo eliminado pelo organismo através da fagocitose por macrófagos, que decompõem as microesferas em íons de cálcio e fosfato, eliminados na urina (LIMA, 2020).

## 2.2.2 Composição e mecanismo de ação

As partículas de CaHA com microporos, no composto utilizado comercialmente como bioestimulador, apresentam diâmetros entre 25 e 45 $\mu$ m e correspondem a 30% da formulação. Estão suspensas em um gel carreador estéril, não pirogênico, composto por água altamente purificada, glicerina e carboximetil celulose sódica, que equivalem a 70% do volume final. O gel carreador é coesivo e possui alta viscosidade e elasticidade, propriedades que permitem uma alta integração aos tecidos e garantem fácil manipulação. O produto final constituído pelo gel e pelas partículas de CaHA tem demonstrado eficácia, segurança e boa tolerabilidade (CUNHA et al., 2020).

É um produto que fornece reposição de volume e bioestimulação de colágeno como principal mecanismo de ação. O aumento inicial é proporcionado pelo preenchimento de CaHa altamente viscoelástico usado não diluído ou ligeiramente diluído. O gel carreador começa a dissipar gradualmente após a aplicação, deixando apenas as microesferas que induzem uma resposta fibroblástica estimulando a formação de um novo colágeno. Quando usado na forma hiperdiluída (ou seja, 1,5ml de produto mais 1,5 ml de diluente) tem um efeito volumizador imediato mínimo ou ausente, devido a dispersão do gel de carboximetilcelulose, gerando apenas remodelação tecidual ao longo prazo pelas microesferas de CAHA e permitindo sua injeção mais superficial para rejuvenescimento dérmico e tratamento de maiores áreas (ALMEIDA et al., 2019; GOLDMAN, 2011; JACOVELLA, 2008).

Além do mecanismo de estímulo da atividade macrofágica inicial, associada ao gel de carboximetil celulose sódica, que determina a formação da cápsula fibrosa em torno das microesferas individuais e parece ser de mínima intensidade, sem resposta inflamatória importante, são descritos mecanismos adicionais em resposta à implantação das microesferas de CaHA como: estiramento de fibroblastos, destruição tecidual local e aumento da produção de citocinas, tais como o TGF $\beta$ . As microesferas estabilizariam a estrutura tridimensional da matriz extracelular, facilitando a aderência dos fibroblastos às fibras dérmicas, tornando-a similar à da pele jovem. Dessa forma, restabelecer-se-iam a arquitetura e a disposição original

do colágeno, que sustentam o crescimento de fibroblastos e a formação de colágeno novo sem calcificações, induzindo fisiologicamente a neocolagênese por um processo em que o colágeno tipo I gradualmente substituiria o colágeno tipo III (CUNHA et al., 2020).

Além disso, durante o envelhecimento natural da pele, as fibras de colágeno se tornam irregulares e desorganizadas. Os fragmentos de colágeno acumulados aliados à falta de estrutura tridimensional dessas fibras interferem negativamente na sua aderência, afetando a função do fibroblasto. Clinicamente, isso pode ser visto pela acentuação de sulcos faciais e atrofia da pele. Após a aplicação da CaHA, as microesferas estabilizam a aderência do fibroblasto, tornando-a similar à da pele jovem. Dessa forma, restabelecem-se a arquitetura e disposição original do colágeno (CUNHA et al., 2020).

### **2.2.3 Principais indicações**

Inicialmente, a hidroxiapatita de cálcio recebeu aprovação do FDA em 2006 para o tratamento de rugas e dobras nasolabiais, além de lipoatrofia facial associada ao HIV, tornando-se o segundo material preenchedor a receber a aprovação do FDA. Demonstrando os resultados satisfatórios nesses casos, Rauso et al (2013) realizaram um estudo clínico prospectivo, avaliando a segurança e eficácia da reabilitação em uma única etapa, de 26 pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV, tratados com injeções de CaHA. Todos os pacientes apresentaram uma boa tolerância as sessões de reabilitação em uma etapa, sendo relatada uma alta satisfação com os resultados, com estabilidade de 3 meses ao final dos casos. Esses resultados corroboraram com o estudo prospectivo de 12 meses realizado por Carruthers A. e Carruthers J. (2008), o qual também avaliou a segurança e efetividade do tratamento com CaHA em lipoatrofia facial associada ao HIV, onde todos os 30 pacientes tratados responderam de forma adequada, com resultados satisfatórios e seguros. Posteriormente em 2009, recebeu aprovação para utilização em mais fins cosméticos (LIMA, 2020).

É considerado um produto com capacidade de reparar áreas que necessitam de volume e preenchimento, tendo como principais indicações correção de sulcos moderados a graves na área da face, área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/ zigomático, contorno mandibular, região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento e mãos (LIMA, 2020).

Outra indicação é a correção de cicatrizes de acne. Treacy (2013) comparou a eficácia do uso da CaHA e do ácido hialurônico (AH) no tratamento de 40 pacientes com diferentes graus de atrofia da acne. Após 12 meses do início do tratamento dos indivíduos injetados com CaHA, 22% dos indivíduos apresentaram uma melhora de 75%, enquanto 48% mostraram uma melhora de 50%. Isto comparado a uma melhora média de 0% para a coorte de ácido hialurônico, onde 85% do total de pacientes tratados com o HA, apresentaram uma melhora de 0 a 25% nas cicatrizes atróficas tratadas aos 12 meses (LIMA, 2020).

#### **2.2.4 Contra indicações e efeitos adversos**

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. Os autores também reforçam que a aplicação de CaHA nos lábios não é recomendada, pois, nesses casos, a formação de nódulos é muito comum. Além disso, a aplicação também não deve ser realizada em locais com sinais de inflamação ou infecção.

## **2.3 Policaprolactona**

### **2.3.1 Características da policaprolactona**

Um novo estimulador de colágeno biodegradável, Ellansé® (Sinclair Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido), que combina durabilidade e resultado imediato já está disponível. Este produto exclusivo é composto por microesferas de um polímero totalmente bioabsorvível, a policaprolactona (PCL), em um carreador de gel aquoso de carboximetilcelulose (CMC). Este estimulador baseado em PCL com marcação CE [European Conformity] foi introduzido no mercado europeu de estética em 2009 e desde então está disponível em mais de 80 países. Os componentes CMC e PCL são bem conhecidos e foram classificados como Geralmente Reconhecidos como Seguros (GRAS) pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA. As microesferas PCL têm 25–50 µm de tamanho e, portanto, são protegidas da fagocitose. Elas são totalmente esféricas, perfeitamente lisas e adaptadas de forma ideal para uso em tratamentos estéticos. Sua biocompatibilidade e biodegradação foram extensivamente estudadas. A biodegradação e a biorreabsorção do PCL ocorrem por meio da hidrólise das ligações éster, levando aos produtos finais CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O que são totalmente eliminados do corpo (DE MELO F, et al., 2010).

A PCL é um polímero biodegradável, biocompatível e biorreabsorvível que promove uma estimulação na produção de colágeno (CHRISTEN; VERCESI, 2020).

Uma característica importante desse estimulador baseado em PCL é sua capacidade de estimular a síntese de novo colágeno, o carreador do gel CMC é gradualmente reabsorvido pelos macrófagos em 6 a 8 semanas, as microesferas de PCL estimulam a neocolagênese. A deposição de colágeno recém sintetizado em torno das microesferas de PCL foi demonstrada por análise histológica e histoquímica de biópsias de pele de animais tratados, mostrando que o colágeno tipo I se torna progressivamente predominante sobre o colágeno do tipo III (DE MELO F, et al., 2010).

Com relação a sua durabilidade, comercialmente existem 4 versões de preenchimento dérmico à base de PCL: Ellansé-S® , Ellansé-M® , Ellansé-L® , Ellansé-E® ; com longevidade esperada de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente. A única

característica diferente entre as versões, que resulta na diferença de longevidade dos produtos, é o comprimento médio inicial das cadeias poliméricas individuais nas microesferas e o número de ligações éster, que aumentam em cada um dos produtos, e que se dividem progressivamente até o tamanho final de degradação. Somente nesse momento que as microesferas colapsam, perdendo o efeito de andaime e, portanto, o volume ligado à neocolagênese (LIMA, 2020).

### **2.3.2 Composição e mecanismo de ação**

Sua estrutura química consiste em uma cadeia de repetições de unidades de  $\epsilon$ -caprolactona ( $C_6H_{10}O_2$ )<sub>n</sub>. 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<sup>®</sup>, 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 50 $\mu$ m de diâmetro, o que impede que elas sejam fagocitadas. Além disso, elas são degradadas em produtos não tóxicos que são metabolizados em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O e eliminados por vias normais (LIN; CHRISTEN, 2020).

### **2.3.3 Principais indicações**

A policaprolactona possui a capacidade de reparar áreas que necessitam de volume e preenchimento. Alguns estudos verificaram a eficácia e segurança do preenchedor de PCL na correção de pregas nasolabiais, no aumento da testa, e no rejuvenescimento das mãos, tendo todos apresentado resultados eficazes e seguros, sem relato de alguma complicação grave (LIMA, 2020).

Existem quatro versões disponíveis, Ellanse S (versão curta) Ellanse M (versão média) Ellanse L (versão longa) e Ellanse E (versão extra longa) com longevidade de 1, 2, 3, e 4 anos respectivamente. A duração de ação depende do comprimento inicial da cadeia polimérica e do tempo de bioreabsorção do produto. Muitas técnicas de injeção foram descritas, e a escolha depende principalmente da área a ser tratada, subcutâneo ou mais profundo, ou colocação supraperiosteal. Para injeções subcutâneas, rosqueamento linear ou leque são as técnicas recomendadas. O bolus requer que pequenas quantidades (não superior a 0,2 ml) sejam injetadas. A área tratada deve ser massageada suavemente para garantir distribuição uniforme. A capacidade bioestimulante faz com que não haja necessidade de hipercorreção, pois a posterior síntese de colágeno será suficiente para obter o resultado desejado. A fim de gerenciar a dor, alguns autores recomendam a mistura da lidocaína a 2% ao preenchedor dérmico (LIMA, 2020).

O novo colágeno substitui o volume reabsorvido. As microesferas não são fagocitadas devido ao seu tamanho e características de superfície. As microesferas PCL são totalmente lisas e de formato esférico o que tem se mostrado ideal para preenchimento dérmico (LIMA, 2020).

#### **2.3.4 Contra indicações e efeitos adversos**

O inchaço/edema é uma reação inflamatória normal ao trauma causado pela injeção ou grande volume injetado que deve desaparecer em 5 a 7 dias. Um painel de médicos recomendou a profilaxia com enzimas anti-inflamatórias (Wobenzym Vital 2 cápsulas por 12 horas; bromelaína 300 mg/kg, dividida em 3 doses); arnica/gelsemium 4–5 comprimidos por 24 horas por 3–4 dias; compressas frias (por cerca de 5 minutos) e medicamentos anti-inflamatórios (AINEs e estreptoquinase/estreptodornase) para tratamento de casos moderados (CHRISTEN, 2020).

O inchaço é considerado uma complicação apenas se persistir por mais tempo ou for de grande importância. O tratamento do edema persistente localizado na zona tratada que dura mais de 7 dias até 2 semanas é logicamente baseado em corticosteróides orais. Para o estimulador de colágeno à base de PCL, pode-se usar

prednisona 1 mg/kg uma vez ao dia até a diminuição do edema e a partir da segunda semana a dosagem é reduzida progressivamente para 20 ou 30 mg uma vez ao dia (CHRISTEN, 2020).

Nódulos não devem ser confundidos com granulomas; os nódulos são não inflamatórios e duros, localizados nos locais de injeção, em forma de ervilha e não aumentam de tamanho. Os nódulos geralmente se resolvem espontaneamente. O tratamento depende do tempo de início. Recomenda-se uma atitude de “esperar para ver”, especialmente se os nódulos não forem visíveis. Nódulos/caroços que ocorrem logo após a injeção geralmente estão relacionados a um erro técnico: uma injeção muito superficial criando tensão tecidual, grandes volumes injetados em áreas focadas, injeção dentro do tecido cicatricial ou injeção perto ou dentro da derme. Massagem vigorosa, com injeção de solução salina com ou sem lidocaína, ou subcisão é usada em nódulos iniciais após a injeção. A microinjeção intralesional de corticosteroides (vários podem ser usados) é o tratamento padrão em caso de não resposta à massagem ou de início tardio. O tratamento geralmente precisa ser repetido. Nódulos que ocorrem com PCL-filler após a semana 5 podem ser tratados por microinjeções intralesionais de metilprednisolona ou triancinolona 20mg/mL concentração final com intervalo entre os tratamentos de 2 semanas e 3 a 4 semanas, respectivamente, até que não sejam visíveis, geralmente 3 a 6 semanas (CHRISTEN, 2020).

Nódulos/granulomas inflamatórios são eventos adversos muito raros, mas graves. É importante diferenciá-los dos nódulos e conhecer as possíveis causas, bem como o possível tratamento. São uma reação inflamatória crônica secundária de início tardio de etiologia variável, ocorrendo 6 a 24 meses após a injeção. Eles podem persistir por muito tempo se não forem tratados. Histologicamente, apresentam características de reação de corpo estranho, aumentam de tamanho com o tempo, parecem dedos no tecido circundante e afetam todos os locais de injeção simultaneamente; eles podem ser acompanhados por descoloração da pele e edema e são bastante macios. O tratamento é baseado em corticosteroides intralesionais (altas doses de triancinolona misturada com lidocaína e 5-fluorouracil (5-FU)) é preferível para prevenir a recorrência e atrofia cutânea. Corticosteroides orais são frequentemente associados, especialmente para granulomas recorrentes. A terapia



cirúrgica é o último recurso, devido à dificuldade de remoção completa do granuloma, devido ao seu contorno expansivo, risco de infecção e cicatrizes. Os tratamentos do granuloma após injeção com outro estimulador de colágeno à base de polímero (ácido polilático – PLLA), muitas vezes relatados antes do protocolo de diluição proposto, são detalhados nas recomendações americana e européia, e seguem modalidades semelhantes. Relatou-se que a injeção intralesional de corticosteroide é menos eficaz em nódulos causados pelo estimulador de colágeno à base de hidroxiapatita de cálcio (CHRISTEN, 2020).

Os três preenchedores avaliados no presente estudo possuem muitas características em comum. Todos são preenchedores sintéticos, biocompatíveis que estimulam a produção de colágeno do próprio organismo. A principal diferença entre eles parece estar nas indicações.

Para Cunha e colaboradores (2020), na comparação entre o PLLA e a CaHA, o PLLA deve ser hidratado com antecedência de horas, enquanto a CaHA pode ser aplicada diretamente ou com a adição de lidocaína no momento da utilização. A CaHA apresenta um efeito volumizador imediato e mantido, porém pode apresentar um importante edema nas primeiras 24 a 48 horas, por reação à glicerina presente no gel carreador, enquanto no PLLA o efeito apresentado logo após a aplicação se deve ao volume do diluente e desaparece com a sua absorção em 24 a 48 horas. O seu efeito é tardio e gradual, só voltando a ser percebido quando se inicia o espessamento dérmico resultante da neocolagênese. Ambos os produtos apresentam bons resultados clínicos comprovados e mantidos por longos períodos, com a formação de colágeno tipo I e em menor quantidade de colágeno tipo III.

Segundo Lin, 2018, microesferas de PCL do produto são suspensas homogeneamente no carreador de gel CMC. O gel possui alta viscosidade e elasticidade e proporciona um efeito de preenchimento imediato à área tratada, enquanto as microesferas de PCL estimulam o crescimento do colágeno à medida que o gel é gradualmente degradado. Ao colocar o produto profundamente no osso, é possível aumentar a área de superfície da plataforma óssea que contém o envelope de tecidos moles que cobre acima dele, e ao colocar o produto de forma de leque, o produto em fios restaura o volume no apoiar os compartimentos de gordura como

andaimos e, além disso, corrigir os compartimentos de gordura superficiais descendentes acima deles, para obter uma proporção rejuvenescida da face. Ao contrário do preenchimento dérmico à base de PCL, o PLLA injetável é reconstituído em água estéril antes da injeção. Como a água é rapidamente absorvida pelo corpo, o volume total injetado diminui, o que pode levar a uma taxa relativamente alta de formação de nódulos devido ao movimento das partículas próximas umas das outras.

Para Breithaupt e Fitzgerald (2015), o PLLA é eficiente no tratamento da face por completo, apresentando resultados graduais, naturais e de longa duração. Já a CaHA, é mais indicada para aplicação na linha da mandíbula, como implante de queixo, ou na região da bochecha, além de ser bastante indicada para o tratamento do dorso das mãos. Segundo Costa (2020) a policaprolactona pode ser aplicada tanto no tratamento facial quanto em áreas extrafaciais, como o pescoço e o dorso das mãos.

Dentre os três preenchedores avaliados, a PCL é o único que comprovadamente aumenta mais a produção de colágeno do tipo III do que de colágeno tipo I. Essa característica faz com que ela seja mais eficaz em gerar um rejuvenescimento da pele e não só servir como preenchedor, uma vez que o colágeno tipo III é um importante componente das fibras reticulares encontradas na derme (COSTA, 2020). A PCL também possui a vantagem de apresentar uma durabilidade de efeito ajustável, com 4 produtos diferentes disponíveis no mercado. Ainda segundo Costa (2020), o tempo estimado de duração do efeito para o PLLA é de cerca de dois anos ou mais, para a CaHA o tempo de duração estimado é de dois a cinco anos e a policaprolactona pode ter efeitos que duram um, dois, três ou quatro anos, dependendo da formulação utilizada.

De modo geral, pôde-se observar que, de acordo com a literatura estudada, os três preenchedores apresentam baixos índices de efeitos adversos, desde que aplicados corretamente e com os devidos cuidados pós procedimento. Os tipos de eventos adversos também foram similares entre os três: destacando-se o edema, eritemas e o aparecimento de nódulos. De acordo com Oliveira e colaboradores (2017), a CaHA parece apresentar mais efeitos adversos do que o ácido hialurônico,

mas não foram encontrados dados que comparassem o nível de efeitos adversos entre os três preenchedores avaliados no presente estudo.

Por fim, o fato do PLLA, CaHA e PCL não apresentarem um agente reversor, como o ácido hialurônico, aumenta a necessidade de escolher um profissional qualificado para a execução do procedimento.

### 3- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão de literatura realizada, foi possível concluir que o mecanismo de ação do PLLA, CaHA e PCLA é semelhante, e se resumem em ativar a produção de colágeno endógena. O tempo de duração do efeito é variável, mas de modo geral, todos os três preenchedores apresentam longa duração, podendo chegar até cerca de 4 ou 5 anos de permanência, como no caso da PCL e da CaHA, a depender da dosagem utilizada. Quanto aos eventos adversos, os três preenchedores parecem apresentar raras complicações e a maior parte dos efeitos são leves e passageiros. No entanto, é altamente recomendável que as recomendações pré, durante e após as aplicações sejam seguidas, a fim de minimizar o risco de possíveis complicações. Também é fundamental que os procedimentos sejam realizados por profissionais experientes e bem treinados, uma vez que não há um agente reversor para esses bioestimuladores. Desse modo, recomenda-se que os profissionais da área, bem como os pacientes, conheçam bem os efeitos benéficos e também os possíveis efeitos adversos, para que os procedimentos sejam realizados com maior segurança e maiores chances de satisfação dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA AT, et al. Recomendações de consenso para uso de hidroxiapatita de cálcio hiperdiluída (Radiesse) como agente bioestimulador facial e corporal. Rev Cirur Plás Recons -Global Open., v.7, p.3, 2019.

BEER K. Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. Dermatol clin., p.427-32, 2009.

BRAVO, et al. Improvement of Facial Skin Laxity by a Combined Technique With Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite Fillers: A Clinical and Ultrasonography Analysis. International Journal of Dermatology. Jan 1;21(1):102-106, 2022.

CHRISTEN, M.; VERCESI, F. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology., v. 13, p. 31–48, 2020.

CUNHA, et al. Bioestimuladores e seus mecanismos de ação. Surg Cosmet Dermatol., v.12, p. 109-17, 2020.

DE MELO F, et al. Pierre. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone –based collagen stimulator(ELLANSE). Clinical cosmetic and investigational dermatology., v.10, p. 431-440, 2010.

FITZGERALD, R. et al. Physicochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). Esthetic Surgery Journal, v. 38, p. S13–S17, 2018.

FLORES, I.C, GONZÁLEZ, J.L.M. Materiales de Relleno em Dermatología. Dermatología CMQ. 2011;9(4):275-83.

GARCIA, R.C.; GARCIA, A.C. Uso de microcânulas em tratamentos de restauração do volume facial com ácido poli-L-lático. Surg Cosmet Dermatol., v. 3, n. 1, p.74-76, 2011.

GOLDMAN MP. Cosmetic Use of Poly-L-lactic Acid: My Technique for Success and Minimizing Complications. Dermatol Surg., v.37, p. 688–693, 2011.

GOODWIN P. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. Journal of aesthetic nursing .Suplement 2-2018.

HADDAD, S; et al. Evaluation of the biostimulatory effects and the level of neocollagenesis of dermal fillers: a review. International Journal of Dermatology. Oct;61(10):1284-1288, 2022.

HADDAD, A. et al. Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-lático para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. Surg Cosmet Dermatol., v.9, n.1, p. 60-71, 2017.

HERRMANN, J.L. et al. Biochemistry, Physiology, and Tissue Interactions of Contemporary Biodegradable Injectable Dermal Fillers. *Dermatol Surg.*, v. 44, p. 19-31, 2018.

JACOVELLA PF. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse®) for facial augmentation. *Clin Interv Aging.*, v.3, p.61-74, 2008.

KIM, J.A.; ABEL, D.V. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, p. 1-3, 2014.

LAM, S.M; AZIZZADEH, B; GRAIVIER, M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006; 1(3):55-63.

LAMCOMBE V. Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg*. 2009;25(2):95-99.

LIMA, NB; SOARES, ML. Utilização dos Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Orofacial. *Clin Lab Res Den.*, p.1-18, 2020.

LIN, S.L. Polycaprolactone facial volume restoration of a 46-year-old Asian women: A case report. *J Cosmet Dermatol.*, p.1–5, 2018.

LOWE,N.Optimizing poli-L-lactic acid use, *Journal of cosmetic and laser therapy*, 2008;10:43-46.

MIRANDA, 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, 2015.

VAN LOGHEM, J.A.J. Use of calcium hydroxylapatite in the upper third of the face: Retrospective analysis of techniques, dilutions and adverse events. *J Cosmet Dermatology*, p. 1-6, 2018.