



Tulio Renato Teixeira de Sena

**POLICAPROLACTONA: A UNIÃO DA BIOESTIMULAÇÃO COM O
PREENCHIMENTO**

São Paulo - SP

2021

Tulio Renato Teixeira de Sena

**POLICAPROLACTONA: A UNIÃO DA BIOESTIMULAÇÃO COM O
PREENCHIMENTO**

Artigo apresentado à Faculdade Sete Lagoas como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Prof. Dr. Elifas Levy Nunes

São Paulo - SP

2021

C284u (Código)

De Sena, Tulio Renato Teixeira. Policaprolactona: a união da bioestimulação com o preenchimento / Tulio Renato Teixeira de Sena – 2021. (15f): il.; 30cm.

Orientador: Prof. Dr. Elifas Levy Nunes

Facsete. São Paulo. São Paulo, 2021. Inclui Bibliografia.

Palavras-chave: Estimulador de colágeno; complicações; preenchimento dérmico; neocolagênese; policaprolactona.

Artigo intitulado “Policaprolactona: a união da bioestimulação com o preenchimento” de autoria do aluno Tulio Renato Teixeira de Sena

Aprovada em ____/____/____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. Elifas Levy Nunes

Profa. Miscia Martins Moraes

Prof. Thiago Mesanelli Nunes

São Paulo - SP

2021

Sumário

| | |
|--|-----------|
| Resumo..... | 06 |
| Abstract | 07 |
| 1. Introdução | 08 |
| 2. Objetivo | 08 |
| 3. Desenvolvimento | 09 |
| 3.1 O efeito de preenchimento PCL | 09 |
| 3.2 Eventos Adversos | 09 |
| 3.3 Técnica | 11 |
| 4. Discussão e Conclusão | 12 |
| 6. Referências Bibliográficas | 14 |

POLICAPROLACTONA: A UNIÃO DA BIOESTIMULAÇÃO COM O PREENCHIMENTO

Tulio Renato Teixeira de Sena¹

Elifas Levy Nunes²

Resumo

Durante o envelhecimento, a pele facial afina, atrofia e perde elasticidade. No preenchimento subdérmico as injeções podem aumentar o volume e tratar as rugas, mas não podem alterar diretamente a espessura da derme. Os preenchimentos de policaprolactona podem melhorar a textura e a qualidade da pele por meio do espessamento dérmico e indução a neocolagênese. A policaprolactona é um polímero importante devido às suas propriedades mecânicas, miscibilidade com uma grande variedade de outros polímeros e biodegradabilidade. Suas propriedades estimulantes de colágeno tem um perfil de segurança comprovado, porém, raras complicações potenciais, como nódulos e granulomas, podem ocorrer. A policaprolactona também não pode ser removida por uma enzima. São desvantagens iniciais que ainda não foram descritas na literatura. A taxa de complicações do preenchimento à base de policaprolactona é considerada baixa, e as complicações de natureza leve. Em conclusão, as partículas de policaprolactona são mantidas em seu estado original 13 meses após a injeção.

Palavras-chave: Estimulador de colágeno; complicações; preenchimento dérmico; neocolagênese; policaprolactona.

¹ Especialista em Implantodontia, aluno de especialização em Harmonização Orofacial.

² Especialista Bucomaxilo (UNICAMP), Mestre ATM (UNICAMP), Doutor/Pós Doutor em Cirurgia FMB

Abstract

During aging, facial skin thins, atrophies and loses elasticity. In subdermal filling, injections can increase volume and treat wrinkles, but cannot directly change the thickness of the dermis. Polycaprolactone fillers can improve skin texture and quality through dermal thickening and induction of neocollagenesis. Polycaprolactone is an important polymer due to its mechanical properties, miscibility with a wide variety of other polymers and biodegradability. Its collagen-stimulating properties have a proven safety profile, with rare potential complications such as nodules and granulomas can occur. Fillers cannot be removed immediately by injection of an enzyme. These are initial disadvantages that have not yet been described in the literature. The complication rate of polycaprolactone-based filling is considered low, and complications of a mild nature. In conclusion, polycaprolactone particles are kept in their original state 13 months after injection.

Keywords: Collagen stimulator; complications; dermal filler; neocollagenesis; polycaprolactone.

1 Introdução

Estimulador de colágeno biodegradável, Ellansé® (Sinclair Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido), que combina durabilidade e resultados, é composto por microesferas de um produto bio-polímero totalmente reabsorvível, policaprolactona (PCL), em uma solução aquosa portador de gel de carboximetilcelulose (CMC). Este estimulador baseado em PCL com uma marcação CE [Conformidade Europeia] foi apresentado ao mercado europeu de estética em 2009 e desde então, foi disponibilizado em mais de 80 países. Os componentes CMC e PCL são bem conhecidos e têm sido classificados e geralmente reconhecidos como seguros (GRAS) pelo US Food and Drug Administration (FDA). As micro-esferas de PCL têm 25-50 µm de tamanho e, portanto, são protegidas contra fagocitose¹.

Eles (biopolímero de PCL) são totalmente esféricos, perfeitamente lisos e idealmente adaptado para uso em tratamentos estéticos. A biodegradação e bioreabsorção do PCL ocorrem via hidrólise das ligações éster, levando aos produtos finais CO₂ e H₂O que são totalmente eliminados do corpo²⁻³. Uma característica importante deste estimulador baseado em PCL é sua capacidade de estimular a síntese de novo colágeno. Enquanto o carreador do gel CMC é gradualmente reabsorvido pelos macrófagos em 6-8 semanas, as microesferas PCL estimulam a neocolagenesis⁴⁻⁵. Deposição de colágeno recentemente sintetizado ao redor das microesferas de PCL foram demonstradas por histologia e análise histoquímica de biópsias de pele de animais, mostrando que o colágeno tipo I se torna progressivamente predominante sobre o colágeno tipo III, alcançando assim os resultados qualitativos superiores do que outros produtos reabsorvíveis com um efeito duradouro⁴. O efeito estimulador do colágeno foi recentemente confirmado em seres humanos em biópsias de pele de assuntos tratados⁵. Quatro versões do estimulador baseado em PCL estão disponíveis: Ellansé-S (curto, versão S), Ellansé-M (médio, Mversão), Ellansé-L (longa, versão L) e Ellansé-E (extra-longa, versão E) com longevidade in vivo esperada de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente (duração para as versões L e E são com base na extrapolação de dados clínicos com versões S e M e comportamento de degradação de PCL conhecido)^{2,6-7}. A duração de ação depende do comprimento da cadeia de polímero inicial e no momento da biorreabsorção total do produto. A longa duração de ação torna este produto ideal aos pacientes que buscam resultados duradouros.

2 Objetivo

Com base em nossa missão clínica e necessidade de conhecimento dos produtos atualmente disponíveis, o único objetivo deste artigo é fornecer recomendações para o planejamento e utilização deste bioestímulo baseado em PCL. Vindo como mais uma opção de tratamento, com um só produto, obtemos dois efeitos desejados dentro da Harmonização Orofacial: a Bioestimulação e o Preenchimento. Muito interessante a qualidade do colágeno produzido, a biossegurança deste polímero e a durabilidade de resultados obtidos.

3 Desenvolvimento

3.1 O efeito de preenchimento PCL

A resposta à injeção do produto, como acontece com qualquer injeção, cria uma lesão desencadeia um processo de reparo do tecido. O colágeno induzido pelo preenchimento do PCL segue a cascata cicatrizante caracterizada por três fases principais: inflamação, proliferação e remodelação; a formação do tecido de granulação e o aparecimento precoce do colágeno tipo III são seguidos pela produção e deposição de colágeno tipo I em longo prazo, na fase de remodelação⁷⁻⁸.

O PCL-filler é um estimulador de colágeno induzindo efeito bioestimulador com efeito imediato e sustentado. O colágeno tipo I produzido e a estrutura específica formada com as microesferas contribuem para seu efeito volumizador sustentado¹⁰.

3.2. Eventos adversos

Embora eventos adversos graves com preenchimentos dérmicos sejam raros, é obrigatório que os profissionais saibam como lidar com esses efeitos caso eles ocorram.

O preenchimento do PCL foi recentemente identificado por ultrassom, apresentando uma morfologia ultrassonográfica específica caracterizada por um depósito que mostra uma matriz hipoecóica e vários pontos brilhantes hiperecócicos com artefatos de cauda de cometa¹¹. Isso permite que o enchimento PCL seja diferenciado de outros preenchimentos de Ácido Hialurônico, Polimetilmetacrilato (metacrilato de metila) e Hidroxiapatita de cálcio¹¹⁻¹².

A presente seção se concentra em primeiro lugar no tratamento dos efeitos colaterais menores mais frequentes, como inchaço / edema e nódulos / caroços encontrados com o preenchimento de PCL, que são raros¹³ e comuns a todos os preenchimentos dérmicos. Em seguida, a hipercorreção e o manejo de eventos

adversos tardios, nódulos inflamatórios / granulomas são apresentados com base na prática clínica e na literatura recente sobre preenchimentos.

O inchaço / edema é uma reação inflamatória normal ao trauma causado pela injeção ou grande volume injetado, que deve desaparecer em 5 a 7 dias¹⁴.

O inchaço é considerado uma complicação apenas se persistir por mais tempo ou se 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 corticosteroides orais.

Os 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 tamanho¹⁵. Os nódulos geralmente apresentam resolução espontânea. O tratamento depende do tempo de início. Recomenda-se uma atitude de “esperar para ver”, especialmente se os nódulos não forem visíveis¹⁶. Os nódulos/ caroços que ocorrem logo após a injeção estão geralmente relacionados a um erro técnico: uma injeção muito superficial criando tensão no tecido, grandes volumes injetados em áreas focalizadas, 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 nos 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 com início tardio. O tratamento geralmente precisa ser repetido. Os nódulos que ocorrem com PCL-filler após a semana 5 podem ser tratados por microinjeções intralesionais de metilprednisolona ou triancinolona na concentração final de 20mg / mL com intervalo entre os tratamentos de 2 semanas e 3 a 4 semanas, respectivamente, até que não sejam visíveis¹⁶.

Nódulos inflamatórios / granulomas são eventos adversos muito raros, mas graves. É importante diferenciá-los dos nódulos e conhecer as possíveis causas, bem como o possível tratamento^{15,17}. Eles são uma reação inflamatória crônica secundária de início tardio de etiologia variada, ocorrendo 6 a 24 meses após a injeção. Eles podem persistir por muito tempo se não forem tratados. Histologicamente, eles apresentam as características de uma reação de corpo

estranho, eles crescem em tamanho com o tempo, como dedos no tecido circundante e afetam todos os locais injetados simultaneamente; podem ser acompanhados de descoloração da pele e edema e são bastante suaves. A sequência de eventos que leva ao granuloma foi bem descrita¹⁸⁻¹⁹.

3.3. Técnica

Muitas técnicas de injeção foram descritas, e a escolha depende principalmente da área a ser tratada, da preferência do médico e de diretrizes de injeção segura²⁰⁻²³. Subcutânea ou mais profunda, a injeção supraperiosteal da PCL baseado em estimulador é recomendado para o rosto. O bolus requer pequenas quantidades (não superiores a 0,2 mL) a serem injetadas para construir um gradiente de baixa pressão. Para injeções subcutâneas, retroinjeção linear, leque ou hachura cruzada são as técnicas recomendadas. A área tratada deve ser suavemente massageada imediatamente depois para garantir uma distribuição uniforme. A capacidade bioestimulante indica que não há necessidade de hipercorreção, pois a síntese de colágeno subsequente será suficiente para obter o resultado desejado¹⁰.

Figura 1 - Fotos de antes e depois de pacientes tratados com o estimulador de colágeno à base de PCL de nova geração.

| | Before | After | Area treated | | | |
|----------|---|---|---|--|------------------------------------|--|
| | | | Injection sites | Left side | Center | Right side |
| A |  |  |  | Lateral brow: 0.8 mL Forehead: 0.4 mL Temple: 0.8 mL Malar area: 0.8 mL NLF: 1 mL Marionette line: 1 mL | Chin: 0.8 mL Nose: 0.1 mL | Lateral brow: 0.8 mL Forehead: 0.4 mL Temple: 0.8 mL Malar area: 0.8 mL NLF: 1 mL Marionette line: 0.2 mL |
| B |  |  |  | Temple: 0.5 mL Malar area: 0.7 mL NLF: 0.3 mL Jaw line: 1 mL | None | Temple: 0.5 mL Malar area: 0.7 mL NLF: 0.3 mL Jaw line: 1 mL |
| C |  |  |  | Temple: 0.2 mL Malar area: 0.2 mL NLF: 0.5 mL Marionette line: 0.6 mL | None | Temple: 0.2 mL Malar area: 0.2 mL NLF: 0.5 mL Marionette line: 0.4 mL |
| D |  |  |  | Malar area: 0.5 mL NLF: 0.7 mL Marionette line: 0.6 mL | None | Malar area: 0.5 mL NLF: 0.7 mL Marionette line: 0.6 mL |

Fonte: Melo, 2017¹⁰.

4. Discussão e Conclusão

Até agora, a injeção de preenchimento dérmico à base de PCL foi avaliada como altamente eficaz e segura, oferecendo alto nível de satisfação do paciente. A estrutura química da base de PCL no preenchimento dérmico oferece uma combinação de suavidade, importante para o enchimento, além do tamanho apropriado da microesfera, o que impede sua fagocitose. Assim, o enchimento estimula a resposta natural da pele humana e processos de cura natural por

estímulo da neocolagênese^{1,24}. A Neocolagênese foi confirmada por Nicolau e Marijnissen-Hofsté (2013)⁴⁻²⁵, em um estudo em dois coelhos. Análise histopatológica realizada 9 meses após a injeção mostrou uma reabsorção completa de Ellansé-S e fibras de colágeno tipo I e III recém-formadas em torno de Microesferas Ellansé-M. Vinte meses depois, microesferas de Ellansé ainda estavam presentes e coloração Picro-Sirius Red (PSR) confirmou a presença de colágeno tipo I principalmente. Neocolagênese também foi observada por Kim e Abel (2015)⁵ que em amostras de biópsia coletadas 13 meses após uma injeção mostrou microesferas lisas e redondas de tamanho 30–40 µm principalmente na derme.

Pitt, 1981² e Woodruff, 2010²⁶ em estudo realizado, relataram que em 13 meses após a injeção, as partículas do PCL ainda se encontravam em seu estado original, sem qualquer indicação de biodegradação, confirmando seu efeito de longa duração. Esses resultados são os esperados porque a variante M de preenchimento dérmico à base de PCL (Ellansé™ –M) foi usada para este estudo. A versão M tem longevidade esperada de 2 anos seguida de biorreabsorção total das partículas do PCL.

Segundo Christen em 2020²⁶, desde a sua descoberta, os polímeros ocuparam um lugar muito importante, dadas as suas inúmeras aplicações, incluindo o uso biomédico na engenharia de tecidos. A policaprolactona, um polímero bem conhecido, tem várias propriedades específicas e interessantes: é biocompatível, lentamente biodegradável e bioabsorvível. A eficácia a longo prazo e a duração da ação, bem como a segurança do PCL-filler, são confirmadas em estudos clínicos e pela prática clínica diária em todo o mundo ao longo de 10 anos. Os efeitos de restauração de volume, remodelação e rejuvenescimento proporcionam resultados naturais duradouros e melhora da qualidade da pele. A taxa de eventos adversos é baixa e nenhum evento adverso inesperado foi relatado. É importante ressaltar que existem vários meios de tratamento de eventos adversos raros, caso eles apareçam, e orientações de especialistas são fornecidas; os médicos devem estar cientes desses tratamentos recomendados durante o treinamento e estar preparados para usá-los em sua prática.

6. Referências Bibliográficas

1. Morhenn VB, Lemperle G, Gallo RL. Fagocitose de diferentes partículas de preenchimento dérmico por macrófagos humanos e células da pele. *Dermatol Surg.* 2002; 28(6): 484–90.
2. Pitt CG. Poly-epsilon caprolactone and its polymers. In: Chassain M, Langer R, editors. *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems.* 1990; 45:71–119.
3. Sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials.* 2006;27(9):1735–1740.
4. Nicolau PJ, Marijnissen-Hofsté J. Neocollagenesis after injection of a polycaprolactone based dermal filler in a rabbit. *Eur Cell Mater.* 2013;3(1):19–26.
5. Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther.* 2015;17(2):99–101.
6. Carruthers J, Carruthers A, Humphrey S. Introduction to fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5):120–131.
7. Gritzalas K. Preliminary results in using a new dermal filler based on polycaprolactone. *Eur J Aesthetic Med Dermatol.* 2011;1(1): 22–26.
8. Reinke JM. Reparação e regeneração de feridas. *Eur Surg Res.* 2012; 49: 35–43. doi: 10.1159 / 000339613
9. Rittié L. Mecanismos celulares de reparação da pele em humanos e outros mamíferos. *J Cell Commun Signal.* 2016; 10(2): 103-120. doi: 10.1007 / s12079-016-0330-1
10. Melo F, Nicolau P, Piovano L, 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.* 2017;10;431–440.
11. Wortsman X, Quezada N. Ultrasound morphology of polycaprolactone filler. *J Ultrasound Med.* 2017; 36(12): 2611–2615. doi: 10.1002 / jum.v36.12
12. Wortsman X. Identificação e complicações de preenchimentos cosméticos: primeiro a ultrassonografia. *J Ultrasound Med.* 2015; 34 (7): 1163–1172. doi: 10.7863 / ultra.34.7.1163
13. Sheikh A, Smith J Ellanse® Segurança: PMS. Dados internos da Sinclair de 2018.
14. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Tratamento de complicações de preenchimento de tecidos moles: recomendações de consenso de especialistas. *Aesthetic Plast Surg.* 2018; 42 (2): 498-510. doi: 10.1007 / s00266-017-1063-0

15. Lemperle G, Duffy DM. Opções de tratamento para complicações de preenchimento dérmico. *Aesthet Surg J*. 2006; 26 (3): 356–364. doi: 10.1016 / j.asj.2006.04.002
16. Redaelli A, Rzany B, Eve L, et al. Recomendações de especialistas europeus sobre o uso de ácido poli-L-láctico injetável para rejuvenescimento facial. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(9): 1057–1066.
17. Lemperle G, Gauthier-Hazan N., Wolters M., Eisemann-Klein M., Zimmermann U, Duffy DM. Granulomas de corpo estranho após todos os preenchimentos dérmicos injetáveis: parte 1. Causas possíveis. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 123(6): 1842–1863. doi: 10.1097 / PRS.0b013e31818236d7
18. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Reações adversas inflamatórias de início tardio relacionadas a injeções de preenchimento em tecidos moles. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 45(1): 97–108. doi: 10.1007 / s12016-012-8348-5.
19. Lee JM, Kim YJ. Granulomas de corpo estranho após o uso de preenchedores dérmicos: fisiopatologia, aparência clínica, características histológicas e tratamento. *Arch Plast Surg*. 2015; 42: 232–239. doi: 10.5999 / aps.2015.42.2.232.
20. Bae B, Lee G, Oh S, Hong K. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. *Dermatol Surg*. 2016;42(11):1256–1260.
21. Moradi A, Watson J. Current concepts in filler injection. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2015; 23(4):489–494.
22. Sykes JM, Cotofana S, Trevidic P, et al. Upper face: clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 suppl):204S–218S.
23. Vedamurthy M, Vedamurthy A, Nischal K. Dermal fillers: do's and dont's. *J Cutan Aesthet Surg*. 2010;3(1):11–15.
24. Laeschke K. Biocompatibilidade de micropartículas em tecidos moles enchimentos. *Semin Cutan Med Surg*. 2004; 23(4): 214–17.
25. Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer- Polycaprolactone in the 21st century. *Progr Polym Sci*. 2010; 35:1217–1256.
26. Christen MO, Vercesi F. Policaprolactona: Como um polímero bem conhecido e futurista se tornou um estimulador de colágeno inovador em estética. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020; 13: 31-48. Publicado em 20 de janeiro de 2020. doi: 10.2147 / CCID.S229054.