



# **COMPLICAÇÕES COM BIOESTIMULADORES INJETÁVEIS**

Autora: Evilin Sanches Morais Magalhães

Orientador: Prof. Dr. Elifas Levy Nunes

Artigo Científico apresentado como trabalho de conclusão de curso para obtenção do Título de Especialista em Harmonização Orofacial.

São Paulo, Agosto de 2021

# COMPLICAÇÕES COM BIOESTIMULADORES INJETÁVEIS

## Injectable Biostimulators Complications

Evilin Sanches Morais Magalhães<sup>1</sup>  
Elifas Levy Nunes<sup>2</sup>

### RESUMO

Procedimentos minimamente invasivos revolucionaram os tratamentos para rejuvenescimento facial, que hoje abordam o entendimento do processo de envelhecimento, buscando atuar sobre ele, mais do que camuflar seus resultados. Neste avanço, surgem os Bioestimuladores Injetáveis, que por suas características físico-químicas e biológicas bioestimulam a formação de colágeno em tecidos mais profundos, induzindo que o próprio corpo produza os resultados de rejuvenescimento. Dentre os materiais mais representativos, destacam-se o Ácido-L-Polilático (PLLA), a Hidroxiapatita de Cálcio (HACa) e a Policaprolactona (PCL). Conforme houve o aumento de procedimentos realizados, mais frequentes se tornaram as complicações com o uso de bioestimuladores injetáveis. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura das complicações associadas ao seu uso. Assim, das complicações mais comuns destacam-se: inchaço, hematomas, eritema e dor, que normalmente se resolvem espontaneamente em algumas semanas, sem importante gravidade; além de nódulos/pápulas e granulomas, que são complicações de gravidade moderada. Embora os biostimuladores de colágeno não possuam uma enzima degradadora, são considerados materiais de segurança comprovada e de baixa incidência de complicações pela literatura específica.

Palavras-chave: bioestimuladores de colágeno; complicações com preenchedores; estímulo de colágeno; ácido-L-polilático; hidroxiapatita de cálcio; policaprolactona

<sup>1</sup> Cirurgiã-dentista – Universitat de Barcelona, Espanha e Centro Universitário Hermínio Ometto UNIARARAS

## **ABSTRACT**

Minimally invasive procedures revolutionized treatments for facial rejuvenation, which today address the understanding of the aging process, seeking to act on it, rather than camouflaging its results. In this advance, the Injectable Biostimulators appear, which, due to their physical-chemical and biological characteristics, bio-stimulate the formation of collagen in deeper layers, inducing the body itself to produce rejuvenating results. Among the most representative materials are Poly-L-Lactic Acid (PLLA), Calcium Hydroxylapatite (CaHA) and Polycaprolactone (PCL). As there was an increase in the number of procedures performed, injectable biostimulators complications became more frequent. The aim of this paper was to carry out a literature review of the complications associated with its use. Thus, the most common complications stand out: swelling, bruises, erythema and pain, which usually resolve spontaneously in a few weeks, without significant severity; in addition to nodules/papules and granulomas, which are complications of moderate severity. Although collagen biostimulators do not have a degrading enzyme, they are considered materials of proven safety and low incidence of complications by the specific literature.

Keywords: collagen biostimulators; complications with fillers; collagen stimulation; L-poly-lactic acid; calcium hydroxyapatite; polycaprolactone

## **Introdução**

O avanço em tratamentos estéticos somente foi possível com a real compreensão sobre os aspectos fisiológicos e anatômicos da pele e de suas estruturas subjacentes, em conjunto com a expansão do entendimento do processo de envelhecimento<sup>1</sup>. Procedimentos minimamente invasivos revolucionaram o paradigma para o tratamento de rejuvenescimento facial, provocando mudanças

significativas na recente história dos tratamentos estéticos e dermatológicos faciais<sup>2-3</sup>.

Nos anos 2000 surgiram os preenchedores faciais que buscavam atenuar as marcas da ação do tempo atuando diretamente sobre seus resultados, com o preenchimento de linhas e rugas<sup>4-3</sup>, de forma que mudasse o aspecto envelhecido da face, mas sem abordar diretamente as causas do envelhecimento. Por outro lado, os materiais classificados como Bioestimuladores atuam diretamente na fisiopatologia do envelhecimento, buscando tratá-lo através da bioestimulação de colágeno em tecidos mais profundos, induzindo que o próprio corpo produza os resultados de rejuvenescimento.

A partir do significativo aumento do uso de bioestimuladores de colágeno, tornaram-se mais frequentes o surgimento de complicações. O presente trabalho tem por objetivo revisar a literatura científica quanto às complicações mais comuns com o uso de bioestimuladores injetáveis.

## **Revisão de Literatura**

Entre os bioestimuladores com ação mais expressivas para o rejuvenescimento facial encontram-se os de aplicação injetável em plano subcutâneo, entre os quais se destacam o Ácido-L-Polilático, a Hidroxiapatita de Cálcio e a Policaprolactona.

O Ácido-L-Polilático (PLLA) é um material sintético, biocompatível e biodegradável, formado de polímero de ácido láctico que foi usado com segurança por mais de 3 décadas<sup>4</sup>. Sua apresentação consiste num pó liofilizado de micropartículas de PLLA de 40-60 µm em frasco estéril, além de incluir manitol não pirogênico e carboximetilcelulose de sódio.

O mecanismo de ação do PLLA se dá por uma resposta inflamatória subclínica do tecido após a injeção, causando um volume transitório devido à distensão mecânica dos tecidos, e que desaparece em poucas semanas. Após a remissão desse edema, há o encapsulamento das partículas de PLLA e subsequente

fibroplasia, que é quem produz o desejado resultado cosmético<sup>4</sup>. O resultado final é alcançado não pela ação do produto, mas pela reação inflamatória do paciente ao produto, que pode ser realizada de forma incremental<sup>3-4</sup>. No estudo usado para obter a aprovação de uso estético do PLLA pelo FDA, quase 80% dos pacientes tratados relataram que ainda sentiam o resultado completo após 25 meses<sup>5</sup>.

A Hidroxiapatita de Cálcio (HACa) é uma substância encontrada de forma endógena em dentes e ossos, mas possui um biomaterial sintético<sup>6</sup> e análogo para aplicação em saúde que apresenta mais de 20 anos de segurança comprovada, atestando sua biocompatibilidade e baixa incidência de alergenicidade<sup>4-7-8</sup>. A HACa possui aprovação pelo FDA para correção de rugas e dobras faciais classificadas como moderadas a severas através de injeção subdérmica, como no caso do sulco nasolabial<sup>8</sup>. À medida em que houve o ganho de experiência por parte de especialistas, descobriu-se as vantagens da injeção da HACa em outras áreas, como a face, para o bioestímulo de colágeno e combate à flacidez e o envelhecimento.

No mercado atual, os produtos encontrados à base de HACa apresentam microesferas de 25-45 µm, que representam 30% do produto final e que estão suspensas num gel carreador (70%) que está composto por água estéril, carboximetilcelulose e glicerina<sup>4-6-7-8</sup>.

A aplicação da HACa como bioestimulador permite um ganho de volume imediato à injeção<sup>7</sup>, efeito causado pelo gel carreador, mas que se dissipa naturalmente nas próximas semanas, enquanto a HACa permanece no local injetado. Após 3 meses, observa-se que as microesferas de HACa se encontram encapsuladas por uma rede de fibrina, fibroblastos e macrófagos, atuando como um estruturador para a fibroplasia e nova formação de colágeno. Com 9 meses de aplicação, as microesferas começam a ser absorvidas e podem ser encontradas dentro dos macrófagos<sup>6-7-8</sup>. O resultado clínico da HACa pode durar entre 12 a 18 meses<sup>4-8</sup>.

A Policaprolactona (PCL) é um novo bioestimulador de colágeno composto de microesferas de PCL (30%) suspensas em um gel carreador aquoso de carboximetilcelulose (70%), que fornece um efeito de volume imediato, porém temporário. As microesferas PCL contribuem para o volume de longo prazo, estimulando a produção de novo colágeno. Enquanto o gel de carboximetilcelulose é

absorvido nas primeiras 6-8 semanas, a perda de volume do gel carreador é gradualmente substituída pelo colágeno recém-formado induzido pela neocolagênese por ação da PCL. As microesferas PCL têm 25-50 µm de tamanho e são, portanto, protegidas contra fagocitose. Não se degradar em produtos não tóxicos e bioreabsorvíveis que são metabolizados em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O e excretados pelas vias normais. O tempo de bioreabsorção do produto depende do comprimento da cadeia do polímero de PCL<sup>9-10</sup>. Existem três versões do produto disponíveis (Ellansé®; Sinclair Pharmaceuticals, London, UK): S, M e L, que têm tempos de bioreabsorção de pelo menos 1, 2 e 3 anos, respectivamente.

### **Complicações do Uso de Bioestimuladores Injetáveis**

As complicações mais comuns relacionadas à injeção de bioestimuladores são inchaço, hematomas, eritema e dor, que normalmente se resolvem espontaneamente durante um curto período de tempo<sup>4-6-7-8-9-10</sup>. As complicações com potencial mais grave podem ser divididas em eventos relacionados à injeção propriamente dita, a resultados indesejáveis por técnica deficiente e complicações verdadeiras, que são subdivididas em complicações inflamatórias e complicações vasculares<sup>4-9</sup>.

Das complicações inerentes à técnica deficiente, as mais comuns são a formação de nódulos e pápulas, que possuem como causa o acúmulo de produto por erro de técnica<sup>7-8-9-10</sup>.

A formação de granulomas clínicos constitui uma complicação inflamatória moderada, caracterizando-se por acúmulos nodulares devido à reação do indivíduo ao produto, e aparecem por todo local de injeção simultaneamente<sup>7-8-9</sup>. Embora seja um evento incomum, foram relatados com todos os materiais disponíveis no mercado<sup>4-6-9</sup>.

Complicações por comprometimento vascular podem ocorrer quando o produto é inadvertidamente injetado em um vaso sanguíneo, causando isquemia com subsequente necrose<sup>4-7</sup>. Se houver isquemia, a injeção deve ser interrompida imediatamente. Em caso de complicação vascular, a isquemia dá lugar à formação do levedo reticular na pele, acompanhado por retorno capilar lento. A isquemia é

dolorosa (podendo ser camuflada pela lidocaína no produto) e dependendo da extensão da lesão pode levar à necrose de tecido sobrejacente.

As principais causas de complicações com PLLA se referem ao uso incorreto do produto, reconstituição indevida e injeção em locais contraindicados<sup>4</sup>. A maioria desses eventos adversos possuem surgimento precoce, como pápulas e nódulos, especialmente ao redor dos olhos ou lábios (área de aplicação contraindicadas). Acontecem com mais frequência por distribuição incorreta de aplicação e sobrecorreção. A injeção de PLLA pobremente hidratado leva à hidratação *in vivo*, com o surgimento de um aglomerado do produto e consequente formação de nódulos<sup>4</sup>.

Além de todas as complicações comuns a bioestimuladores injetáveis descritas acima, a HACa possui o agravante da glicerina encontrada em sua composição, que permite o escoamento do material pela seringa de aplicação, mas pode causar inchaço pronunciado e edema de caráter transitório, que duram de 24 a 72 horas<sup>4</sup>.

A PCL possui um perfil de segurança comprovado<sup>10</sup>. Porém, podem surgir complicações potenciais raras, e como os demais bioestimuladores, podem se apresentar nódulos (em casos de erros técnicos) ou granuloma (no caso de uma mudança no estado imunológico do paciente a partir de um gatilho)<sup>9</sup>.

## **Tratamento das Complicações do Uso Injetável de Bioestimuladores**

O tratamento com o uso de esteróides ou antimetabólitos são indicados<sup>7-8-9</sup>, mas podem não resolver o problema<sup>8-9</sup>, ao mesmo tempo em que os esteróides de uso intralesionais podem, de fato, exacerbar o problema causando atrofia ao redor do local e tornando as lesões mais perceptíveis<sup>4</sup>. A excisão dos nódulos é uma opção, mas é importante levar-se em consideração a formação de cicatriz permanente<sup>4-8</sup>. O tratamento de Granulomas Inflamatórios requer o uso de esteróides e 5-fluorouracil<sup>4</sup>.

As precauções de injeção de bioestimuladores incluem evitar áreas de pouca espessura, que podem levar a uma fibroplasia visível, e injeção em regiões musculares de contração cêntrica, como é o caso ao redor dos olhos ou lábios,

podendo levar à formação de nódulos, que consistem em material preso em fibras musculares<sup>4-6-8-9</sup>. Após o tratamento com PLLA, recomenda-se massagem local realizada pelo paciente nas áreas tratadas 5 vezes ao dia, por 5 minutos e por 5 dias (regra dos cincos)<sup>4</sup>.

Injeções superficiais de HACa devem ser evitadas para minimizar o risco de formação de nódulos ou protuberâncias<sup>4-7-8</sup>.

Nódulos são uma complicação de menor gravidade<sup>6-7-8-9</sup>. Em caso do PCL, a literatura indica uma incidência de 0,45%<sup>9</sup>, que pode ser tratada com doxiciclina de uso oral, quando apresentar causa inflamatória-infecciosa<sup>8-9</sup>.

Recomendações atuais para diminuir a incidência de complicações vasculares incluem injeções de baixa pressão com pequenas quantidades de produto por meio de cânula em constante movimento<sup>3-4-9-10</sup>. Isso pode servir para minimizar tanto o número de eventos quanto a gravidade<sup>11</sup>. Breithaupt & Fitzgerald (2015) afirmaram que é importante realizar a aspiração prévia a cada injeção para evitar injeção intravascular inadvertida.

## **Discussão**

As complicações de bioestimuladores injetáveis não podem ser resolvidas pela injeção de uma enzima degradadora<sup>9</sup>, como é o caso dos preenchedores de ácido hialurônico. Por este motivo, é importante o profundo conhecimento das características dos bioestimuladores injetáveis e a correta técnica de aplicação, e atuar de forma responsável para prevenir complicações.

A incidência dos eventos adversos com o uso de bioestimuladores injetáveis diminuiu drasticamente à medida em que se obteve maior compreensão e entendimento das técnicas aplicadas<sup>6-12</sup>.

Raramente, as injeções intravasculares levaram à oclusão da artéria retiniana oftálmica e central e cegueira<sup>6-7-9-11</sup>.



A manobra de aspiração negativa para prevenir injeção inadvertida intravascular pode ser feita com PLLA, pois se trata de uma suspensão de baixa viscosidade, quando injetada com uma agulha ou cânula de baixo calibre (25G). Por outro lado, não é possível realizar esta manobra com um produto espesso como a HACa. O uso de cânulas apresenta maior segurança<sup>3-4-6-7-12</sup>, mas deve-se levar em conta que possuem potencial de perfurar e entrar num vaso se for aplicada força exagerada, especialmente com as cânulas menores<sup>4</sup>.

Lin & Christen (2020) acompanharam 1.111 tratamentos realizados com PCL e observaram que houve 50 casos (4,5%) de edema que durou mais de 2 semanas, 30 casos (2,7%) de hematomas, 8 casos (0,72%) de edema em malar, 5 casos (0,45%) de nódulos temporariamente palpáveis e 2 casos (0,18%) de descoloração. Estes autores concluíram em seu trabalho que a taxa de complicações da PCL foi considerada baixa. Não houve casos de injeção intravascular<sup>7-9</sup>, nódulos/granulomas ou infecção<sup>9</sup>.

## **Conclusão**

Os bioestimuladores de colágeno consistem na abordagem mais atual contra o envelhecimento por induzirem a neocolagenase. Embora não possuam uma enzima degradadora, apresentam baixa incidência de complicações relatadas, ao mesmo tempo em que podem ser controladas e prevenidas se são respeitadas as indicações, as recomendações de uso e as corretas técnicas de injeção.

## **Conflito de Interesse**

Não há conflito de interesse entre a autora e o tema, nem mesmo com os produtos e marcas mencionadas.

## **Agradecimentos**

Meu agradecimento deve começar por Deus, porque minha Fé é quem alimenta a minha força e ilumina meus caminhos.

Agradeço ao Prof. Levy Nunes, meu mentor, meu orientador, por acreditar em mim e me abrir os caminhos maravilhosos à minha frente. Professor, se não fosse por você, nada disso estaria tomando forma hoje. Agradeço juntamente à Profa. Miscia Moraes, que com seu jeitinho quieto e meigo faz tudo isso acontecer, de maneira tranquila, eficaz e elegante.

Agradeço ao meu marido, Matheus Magalhães, que além de meu companheiro e amigo, é meu parceiro, e sempre esteve ao meu lado, incentivando-me, apoiando-me e segurando na minha mão enquanto sigo em frente. Sem você e sem o seu amor, nada disso teria sentido!

Agradeço à minha mãe, Elaine de Oliveira Sanches, e ao meu pai, Júlio César Silveira Moraes, porque sem vocês, nada disso existiria. Vocês me educaram para ser forte, para ser honesta e dedicada. Minha dedicação é sempre estar à altura daquilo que imaginam para mim. Obrigada pelo caráter, pela honra e pela vida que me deram: eu os amo e os reverencio!

À minha querida amiga, Daniela Cardoso Mello, minha irmã e companheira de vida, eu agradeço por sempre estar do meu lado. A vida é difícil, mas ter alguém pra me acompanhar e dividir a carga é um presente de Deus!

Aos meus queridos companheiros de turma, que mais do que colegas, tornaram-se meus amigos, pessoas queridas, presentes que a Harmonização Orofacial me deu e que carregarei por toda a vida!

E agradeço a todos aqueles que passaram por meu caminho, com palavras, sorrisos, energias positivas, e que, mesmo que indiretamente, fizeram parte de todo esse processo de me tornar Especialista em Harmonização Orofacial, título que honrarei com dedicação, honestidade e amor.

## Referências Bibliográficas

1. Greco TM, Antunes MB, Yellin SA. Injectable Fillers for Volume Replacement in the Aging Face. *Facial Plast Surg* 2012;28:8-20. doi: 10.1055/s-0032-1305786
2. Attenello NH, Maas CS. Injectable Fillers: Review of Material and Properties. *Facial Plast Surg* 2015;31:29-34. doi: 10.1055/s-0035-1544924
3. Garcia RC, Garcia AC. The use of microcannulas in facial volume restoration treatment with Poly-L-Lactic acid. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011;3(1):74-6.
4. Breithaupt A, Fitzgerald R. Collagen Stimulators Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyl Apatite. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2015 Nov; 23(4):459-69. doi: 10.1016/j.fsc.2015.07.007
5. Narins RS, Baumann L, Brandt FS, et al. A randomized study of the efficacy and safety of injectable poly-L-lactic acid versus human-based collagen implant in the treatment of nasolabial fold wrinkles *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):448–62.
6. Shi XH, Zhou X, Zhang YM, Lei ZY, Liu T, Fan DL. Complications from Nasolabial Fold Injection of Calcium Hydroxylapatite for Facial Soft-Tissue Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J*. 2016 Jun;36(6):712-7. doi: 10.1093/asj/sjv206.
7. Goldie K, Peeters W, Alghoul M, Butterwick K, Casabona G, Chao YYY, et al. Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. *Dermatol Surg*. 2018 Nov;44 Suppl 1:S32-S41. doi: 10.1097/DSS.0000000000001685
8. Kadouch JA. Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. *J Cosmet Dermatol*. 2017 Jun;16(2):152-161. doi: 10.1111/jocd.12326
9. Lin S, Christen MO. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Aug;19(8):1907-1914 doi: 10.1111/jocd.13518
10. de Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin SL, Baptista-Fernandes T, King MI, et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 Nov 8;10:431-440. doi: 10.2147/CCID.S145195.
11. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, et al. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:995.
12. Vlegaar D, Fitzgerald R, Lorenc ZP. Understanding avoiding, and treating potential adverse event following the use of injectable poly-L-lactic acid for facial and nonfacial volumization. *J Drugs Dermatol* 2014;13(4 Suppl):s35–9.

## **Data de Conclusão**

Concluído em 02 de Agosto de 2021.