



FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

SIMONE VIEIRA GONÇALVES

**ÁCIDO POLI-L-LÁTICO E HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO NA
HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Uberlândia - MG

2022



SIMONE VIEIRA GONÇALVES

**ÁCIDO POLI-L-LÁTICO E HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO NA
HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade de Sete Lagoas FACSETE, como requisito parcial para conclusão do curso de Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. PhD Álida Lúcia Cardoso

Uberlândia - MG

2022



FACSETE

FACULDADE SETE LAGOAS

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

TERMO DE APROVAÇÃO

A aluna, Simone Vieira Gonçalves, matriculada no Curso de Especialização em Harmonização Orofacial, apresentou e defendeu a presente Monografia, tendo sido considerada()

UBERLÂNDIA __/__/__.

- Prof.

- Prof.

- Prof.

DEDICATÓRIA

Ao meu querido Vitor César de Almeida Cardoso, pelo incentivo que me impulsionou a crescer um pouco mais na minha carreira profissional.

A minha querida irmã Sandra Vieira Gonçalves, por todos os momentos partilhados durante a nossa caminhada de vida, pela ajuda incondicional, por acreditar mais em mim do que eu própria, e por me incentivar sempre a tentar o meu melhor.

AGRADECIMENTOS

Gratidão é a palavra que define esse momento em minha vida! Primeiramente começo agradecendo a Deus, por ter me dado força e determinação para concluir essa caminhada sem desanimar e me mantendo firme e forte.

Agradeço a minha orientadora, Alida Cardoso, por todo cuidado para que tudo pudesse acontecer da melhor maneira possível e de total aproveitamento desse aprendizado.

Agradeço esse momento aos meus professores, que de uma forma brilhante me ensinaram tanto, não somente conhecimento científico, mas também ético e de respeito máximo ao paciente e à vida.

À minha turma, que me proporcionou momentos inesquecíveis nessa jornada. Tenho orgulho de ter feito parte da história de cada um, vocês são incríveis!

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma fizeram parte dessa caminhada e foram importantes para eu estar aqui neste momento me sentindo tão realizada, o meu mais sincero obrigada.

RESUMO

Cada vez mais as pessoas se preocupam com a aparência facial e os sinais visíveis do envelhecimento estão diretamente ligados a ação muscular, flacidez da pele, perda da sustentação óssea e diminuição do volume dos compartimentos de gordura faciais. O processo de envelhecimento pode ser acelerado por alguns fatores internos e externos, como o sol, e até mesmo alguns alimentos. O preenchimento e os bioestimuladores de colágeno surgiram para aumentar a produção de colágeno e suavizar as expressões faciais causadas pelo envelhecimento. O objetivo deste estudo foi executar uma revisão a respeito do ácido poli-L-lático e hidroxapatita de cálcio, com destaque aos seus diferentes mecanismos de ação e suas indicações terapêuticas. Os produtos injetáveis são menos invasivos que intervenções cirúrgicas para restaurar os contornos faciais, por isso os bioestimuladores de colágeno estão sendo utilizados para obter um rejuvenescimento tridimensional da face. Dentro dessa categoria alguns exemplos são o ácido poli-L-lático (PLLA), hidroxapatita de cálcio (CaHA), policaprolactona (PCL) e polimetilmetacrilato que possuem a faculdade de estimular a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada por parte do corpo do paciente, sendo que cada produto possui suas particularidades quanto à composição, o tempo de início do efeito, e a durabilidade. De acordo com a literatura, todos os preenchedores cutâneos são considerados eficazes e seguros, podendo ser utilizados por profissionais devidamente capacitados.

Palavras-chave: Bioestimulador de colágeno. Colágeno. Estética facial.

ABSTRACT

More and more people are concerned about facial appearance and the visible signs of aging are directly linked to muscle action, sagging skin, loss of bone support and decreased volume of facial fat compartments. The aging process can be accelerated by some internal and external factors, such as the sun, and even some foods. Collagen fillers and biostimulators have emerged to increase collagen production and smooth facial expressions caused by aging. The aim of this study was to carry out a review about poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite, highlighting their different mechanisms of action and their therapeutic indications. Injectable products are less invasive than surgical interventions to restore facial contours, so collagen biostimulators are being used to achieve a three-dimensional rejuvenation of the face. Within this category, some examples are poly-L-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA), polycaprolactone (PCL) and polymethylmethacrylate, which have the ability to stimulate neocollagenesis from a localized subclinical inflammatory response by the body of the patient, and each product has its particularities in terms of composition, time of onset of effect, and durability. According to the literature, all skin fillers are considered effective and safe, and can be used by properly trained professionals.

Keywords: Collagen biostimulator. Collagen. Facial aesthetics.

LISTA DE ABREVIATURAS

CaHA	hidroxiapatita de cálcio
PCL	policaprolactona
PLLA	ácido poli-L-lático

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Sculptra Aesthetic.....	19
Figura 2 - Indicações do Sculptra Aesthetic.....	19
Figura 3 - Radiesse.....	24
Figura 4 - Aplicação de Radiesse na face.....	24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. PROPOSIÇÃO.....	11
3. METODOLOGIA.....	12
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
5. DISCUSSÃO.....	25
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo e contínuo, influenciado por alterações produzidas por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos são aqueles descritos pelo desequilíbrio hormonal que acontece principalmente em mulheres, sendo que os extrínsecos possuem influência da radiação ultravioleta, tabagismo, etilismo, hábitos alimentares não saudáveis, expressões de rugas grosseiras, flacidez, falta de pigmentação e flacidez, e outros mais (TOBIN, 2016).

A derme e epiderme declinam, com a idade, a atividade mitocondrial e ocorre também a degradação e diminuição de fibras colágenas da matriz celular. O colágeno, essencial ao tecido conjuntivo, com o envelhecimento perde a elasticidade e torna-se gradualmente mais rígido e promove uma perda das moléculas de água, dificultando a difusão dos nutrientes diminuindo assim a capacidade para regenerar os tecidos (MILANI *et al.*, 2005). Acrescido a esta diminuição, ocorre um decréscimo no fluxo sanguíneo, que promove uma entrega ineficaz de oxigênio e nutrientes para a superfície dérmica, levando a diminuição do brilho da pele.

Além do mais, o envelhecimento junto à perda progressiva dos coxins de gordura da face e da elasticidade da pele contribui para o aparecimento de sulcos e depressões, comprometendo a harmonia da simetria facial (SUNDARAM, FAGIEN, 2015). Essas alterações estruturais decorrentes do envelhecimento, ainda que sejam normais, são consideradas inestéticas e têm levado um enorme número de pessoas a buscarem iniciativas no sentido de minimizar, adiar ou retardar esse processo.

A crescente preocupação, da população global, com a imagem reflete-se no aumento da procura por tratamentos e procedimentos estéticos, bem como no consumo de produtos de rejuvenescimento facial (TAKANO, 2016). A partir da procura por opções não cirúrgicas antienvelhecimento cutâneo, surgiu um novo conceito de beleza: a harmonização facial, chamado também de rejuvenescimento volumétrico, a qual a técnica estaria diretamente relacionada

ao uso de preenchedores dérmicos, com a capacidade de promover aumento de volume, restaurar os contornos faciais e estabelecer o equilíbrio simétrico (MIRANDA, 2015).

Os bioestimuladores, classificados de acordo com sua durabilidade e absorção no organismo, são substâncias injetáveis e que estimulam os fibroblastos do nosso corpo na produção de colágeno. São biocompatíveis e bioabsorvíveis, existindo os biodegradáveis que tem sua absorção pelo próprio organismo, através de mecanismo fagocitários naturais, e semipermanentes, que possuem duração entre 18 meses e 4 anos. Dentro dessa categoria alguns exemplos são o ácido poli-L-lático (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA), policaprolactona (PCL) e polimetilmetacrilato que possuem a faculdade de estimular a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada por parte do corpo do paciente, sendo que cada produto possui suas particularidades quanto à composição, o tempo de início do efeito, e a durabilidade (DE MELO *et al.*, 2017).

O PLLA (Sculptra® ou New-Fill®) é um polímero biocompatível injetável, totalmente sintético composto por micropartículas biodegradáveis e reabsorvíveis, que estimula a neogênese do colágeno. A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um bioestimulador de colágeno injetável sintético, conhecido no Brasil pelos nomes comerciais Radiesse® e Rennova® Diamond Lido ambos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (FLORES, GONZÁLEZ, 2011).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi executar uma revisão a respeito do ácido poli-L-lático (PLLA) e da hidroxiapatita de cálcio (CaHA), com destaque aos seus diferentes mecanismos de ação e suas indicações terapêuticas.

3 METODOLOGIA

Para elaborar este estudo foi consultado nas bases de pesquisas científicas Bireme, PubMed e Google Acadêmico, entre os anos de 2005 e 2021, todos os artigos científicos que envolviam as palavras bioestimulador de colágeno; ácido poli-L-láctico; hidroxiapatita de cálcio; rejuvenescimento facial; estética, onde foram encontrados 34 artigos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Ácido Poli-L-Láctico (PLLA)

O ácido poli-L-láctico (Sculptra ou New-Fill) é um polímero biocompatível injetável e sintético constituído de micropartículas biodegradáveis e reabsorvíveis, que promove a neogênese de colágeno. Este produto apresenta-se na forma de um pó liofilizado em frasco estéril, contendo os seguintes componentes: manitol não pirogênico (substância capaz de melhorar a liofilização das partículas), croscarmelose (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).

A principal área indicada para tratamento estético com PLLA é a face por completo, onde o bioestimulador mostra resultados eficientes e graduais aparecendo ao longo dos meses após a aplicação. Considerado um volumizador com duração de 18 a 24 meses devido a degradação lenta das micropartículas de PLLA. Sendo que, seu mecanismo que estimula a neocolagênese começa com uma resposta inflamatória subclínica localizada, onde enormes partículas de PLLA são injetadas e que atraem um grande número de macrófagos, linfócitos e fibroblastos resultando no aumento da deposição de fibras de colágeno pelos fibroblastos com um posterior aumento de espessura dérmica (LIMA, SOARES, 2020).

É considerada uma ótima alternativa para o tratamento de pacientes que precisam de uma bioestimulação tridimensional e que buscam resultados sutis, com aspecto natural. Desta forma, 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 (SCHIERLE, CASAS, 2011). Haddad *et al.* (2017) salientaram que o PLLA é contraindicado em casos em que o paciente apresenta infecção/ inflamação local, doenças autoimunes, gravidez, histórico de queloides, cicatrizes hipertróficas, presença de preenchedores definitivos, artrite reumatóide e suas variantes, lúpus, esclerodermia, Síndrome de Sjögren, Polimiosite e dermatomiosite.

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. Porém, ainda que possua um efeito demorado, os resultados mostraram-se muito duradouros, podendo durar até dois anos, prazo esse que é superior aos nove meses que leva para a sua degradação tecidual (CUNHA *et al.*, 2016). Para ter efeito máximo em eficácia e duração as técnicas certas devem ser empregadas, reconstituição, técnica de injeção, zonas específicas e massagem pós injeção (LOWE, 2008).

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).

Sendo assim, como a maioria dos preenchedores dérmicos, o PLLA injetável é bem tolerado, sendo comum após sua aplicação o desconforto, hematomas, eritema ou edema no local da injeção, os quais geralmente são leves, transitórios e se resolvem espontaneamente. Os eventos adversos como os nódulos não inflamatórios, pápulas, granulomas e eventos vasculares, são relatados na literatura, porém, as complicações sistêmicas mais complicadas são muito raras (REQUENA *et al.*, 2011).

O desenvolvimento de nódulos e pápulas são mais frequentes, mas relativamente pequeno, onde acredita-se que estejam relacionados a considerações técnicas, como acúmulo do material, devido reconstituição inadequada do produto, técnica de injeção em um plano superficial, localização ou falta de cuidados pós-procedimento (FITZGERALD, VLEGGAR, 2011).

Alijotas-Reig *et al.* (2009) relataram os efeitos adversos em dez pacientes tratados com PLLA: três com nódulos inflamatórios, um com nódulos e pápulas, cinco com nódulos e edema facial e um com nódulos inflamatórios na face e pápulas eritematosas em braços e pernas com diagnóstico histológico de reação sarcoídea, 15 meses após receber a aplicação do ácido poli-L-lático. Neste caso, a paciente havia realizado implante de ácido hialurônico mais metacrilato 36 meses antes da aplicação de PLLA. Foi tratada com hidroxicloroquina, prednisona e ibuprofeno. Todavia, o tempo decorrido entre esses dois procedimentos e o aparecimento dos efeitos adversos após o PLLA ter sido longo, fica a dúvida se essa reação granulomatosa foi causada pela interação dos dois. Em teoria dois ou mais diferentes estímulos antigênicos podem aumentar o risco de resposta imune anormal e produzir efeitos adversos imune mediados. Todo bioimplante pode, *in vitro*, causar reação do tipo corpo estranho com base na ativação macrofágica e indução de célula T. Teoricamente, o desenvolvimento da rede de colágeno coincide com a diminuição da reação inflamatória, mas os chamados granulomas estáveis podem evoluir para reação granulomatosa progressiva após pequenos traumas ou infecções. Nessa série, dois dos casos que apresentaram nódulos e edema também haviam sido tratados com implantes permanentes.

Segundo Beer (2009), o Sculptra - PLLA é indicado para a melhoria da flacidez da pele decorrente do processo de envelhecimento, aumento volumétrico de áreas deprimidas, como sulcos, rugas, depressões cutâneas, cicatrizes atróficas e alterações decorrentes de lipoatrofia ou remodelação óssea da área tratada. Promove a melhora no contorno facial, incluindo linhas mandibulares, sulcos nasogenianos, região temporal, região malar e a correção de linhas de marionetes, restaurando a forma harmônica da face. O uso do Sculptra - PLLA deve ser evitado em áreas faciais como regiões perioral e

periorbitais que são regiões de hiper mobilidade muscular devido aos movimentos repetitivos, e não está indicado para a região frontal e preenchimento de lábios. A aplicação não é feita também diretamente em rugas, linhas e sulcos. Também não está aprovado seu uso em crianças, gestantes, lactantes e outras contraindicações são o uso de imunossupressores, tabagismo pesado e pacientes ansiosos por resultados imediatos, além de evitar o seu uso em pessoas que apresentem hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

Dainesi e Williams (2013), por meio de uma revisão retrospectiva de 5 anos, com objetivo de determinar o número e os tipos de complicações associadas aos preenchimentos de tecidos moles injetáveis verificaram apenas 6 complicações de 811 pacientes tratados com PLLA, onde, 5 foram casos de nódulos subcutâneos e 1 caso de dermatite perioral.

Haddad *et al.* (2017) relataram que o Sculptra – PLLA é fornecido em um pó liofilizado que requer hidratação antes de injetar sendo que após sua aplicação, mudanças são prontamente observáveis, correspondentes ao volume do diluente do produto, no entanto, essas desaparecerão com cerca de dois a três dias, até absorção completa do diluente. Isto acontece devido o Ácido Poli-L-Láctico – PLLA não ser de fato um agente preenchedor, e sim um estimulador de colágeno do próprio hospedeiro, que tem seu efeito de forma gradual e progressiva, e não imediato. A aplicação do Sculptra - PLLA se faz em diferentes planos como o supraperiosteal, subcutâneo e subdérmico. As regiões mais tratadas são temporal e zigomática, sendo também em casos de uso no contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes.

Fitzgerald *et al.* (2018) descreveram sobre o uso do PLLA como um polímero sintético, biocompatível e biodegradável, utilizado para realizar o aumento de tecidos moles, sendo o tamanho e os atributos químicos das micropartículas de PLLA centrais para a capacidade de promover uma resposta inflamatória subclínica, a qual estimula a deposição de colágeno na matriz extracelular. Verificaram resultados sutis, naturais e de longa duração que poderiam ser obtidos com uma quantidade razoável de produto, utilizando os

conceitos emergentes da fisiopatologia do envelhecimento facial, com objetivo de otimizar as correções específicas do local da aplicação do PLLA. Os autores concluíram que os tratamentos feitos ao longo de várias sessões com PLLA, ou mesmo preenchimentos de HA, foram atraentes para muitos pacientes que preferiram uma abordagem mais lenta e sutil ao rejuvenescimento. Em adição, com o PLLA, a paciência necessária para passar por várias sessões foi recompensada pela durabilidade e longevidade do produto.

Lima e Soares (2020) apresentaram uma revisão da literatura em relação ao processo de envelhecimento facial. Os autores revisaram e discutiram a utilização dos bioestimuladores de colágeno visando o rejuvenescimento da face. Para realizarem a revisão da literatura, os artigos foram pesquisados nas bases de dados: SciELO, BIREME e PubMed, sendo utilizados como critérios de inclusão, artigos publicados até 2019. Os critérios de inclusão englobaram ainda artigos originais que analisaram ou discutiram sobre os preenchedores cutâneos com capacidade bioestimuladora e o processo de envelhecimento facial. Os autores selecionaram, baseados nos critérios de inclusão, 72 artigos. Dessa forma, os autores relataram que no mercado dermatológico existem quatro principais preenchedores cutâneos (ácido poli-L-láctico, hidroxapatita de cálcio, policaprolactona e poli-metilmetacrilato), responsáveis pelo estímulo da neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica do paciente. Segundo os autores, cada produto possui suas particularidades quanto à composição, tempo inicial de efeito e a durabilidade. De acordo com a literatura, todos os preenchedores cutâneos foram considerados eficazes e seguros, sendo o profissional de saúde o responsável pela seleção do mesmo. Concluíram que, mesmo os bioestimuladores de colágeno sendo excelentes materiais capazes de amenizar, reverter ou prevenir os efeitos do envelhecimento facial, não existe, porém, um bioestimulador dérmico perfeito, devendo o profissional de saúde saber selecionar o produto ideal para o tratamento de cada paciente, uma vez que todos os materiais podem gerar efeitos adversos.

Baumann *et al.* (2020) realizaram um estudo onde demonstrou-se que o tratamento imediatamente após uma reconstituição de dois minutos usando o maior volume de reconstituição (9 mL incluindo lidocaína) foi bem tolerado,

causou menos dor na injeção e foi comparável ao do grupo de referência (Sculptra 5 mL) na redução de rugas gravidade das dobras nasolabiais (NLF) na Semana 48 (n = 80). Além disso, a mudança média na escala de avaliação de rugas (WAS) da linha de base (avaliada pelo avaliador cego) foi semelhante em ambos os grupos de estudo Sculptra ao longo de 48 semanas e a melhora avaliada pelo investigador usando a Escala de Melhoria Estética Global (GAIS) foi > 90% em ambos Grupos de estudo Sculptra.



FIGURA 1 - Sculptra Aesthetic.

Fonte: www.contox.com.br

Sculptra[®]
aesthetic
injectable poly-L-lactic acid



FIGURA 2 - Indicações do Sculptra Aesthetic.

Fonte: www.priscilacartaxodermato.com.br

4.2 Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA)

A Hidroxiapatita de cálcio é um bioestimulador de colágeno injetável sintético, conhecido no Brasil pelos nomes comerciais de RADIESSE e RENOVA DIAMOND LIDO). Trata-se de uma substância biocompatível e biodegradável para aplicação em tecidos moles (ZERBINATI, CALLIGARO, 2018). É classificado como um preenchedor semipermanente, com duração média de 12 a 18 meses, podendo ser observado até 24 meses em alguns pacientes, porém, essa longevidade depende de vários fatores, como idade, movimento dinâmico da área injetada e metabolismo do paciente (SUNDARAM *et al.*, 2010).

O volume inicial do gel é gradualmente substituído pelo colágeno neoformado, sendo que as pequenas microesferas de CaHA depositadas agem como um alicerce, que ativa os fibroblastos por estiramento e sustenta o novo tecido em formação, com subsequente neoformação de colágeno. Este processo inicia-se em até quatro semanas e perdura por cerca de 12 meses. Porém, os efeitos clínicos da CaHA podem durar de um a três anos (JACOVELLA, 2006).

A CaHA foi aprovada pelo FDA, nos EUA, em 2006, como um preenchedor para ser utilizado no tratamento de dobras nasolabiais moderadas e graves ou em casos de lipoatrofia facial em pacientes com HIV. Essa substância, apresenta-se semelhante em composição à porção mineral dos ossos e dentes, o que faz com que ela não provoque reações imunológicas consideráveis (HERRMANN *et al.*, 2018).

A seguir após o procedimento com a CaHA os resultados já começam a ser visíveis, o gel carreador é absorvido pelo organismo ao longo dos meses, restando apenas as microesferas de hidroxiapatita de cálcio que formam uma base para o crescimento de fibroblastos. A formação de fibras de colágeno no local alinha as microesferas e impede o deslocamento do preenchedor. A degradação das microesferas em metabólitos (cálcio e fósforo) ocorre ao longo de vários meses e anos (TANSAVATDI, MANGAT, 2011).

Por ser um produto biodegradável, não causa reação inflamatória crônica ou imune. Os eventos adversos mais comuns são leves hematomas, edema,

eritema e dor, os quais são resolvidos espontaneamente em 1 a 5 dias, estando relacionados à injeção. Outros efeitos adversos, como formação de nódulos, granulomas, celulite e necrose foram reportados por Loghem *et al.* (2015) em casos de tratamento com a CaHA, e assim como em todos os preenchedores dérmicos, sendo que muitos desses eventos adversos poderiam ser evitados com um adequado planejamento e técnica.

As técnicas de aplicação variam conforme 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, como por exemplo (TANSAVATDI, MANGAT, 2011).

Um dos locais de aplicação de preenchedores a base de CaHA são as mãos. Shono *et al.* (2012) reportaram um caso clínico com uma amostra composta de 16 pacientes que apresentavam perda de volume no dorso das mãos e que foram tratadas com um volume de 1,3ml de CaHA em cada mão. Observaram que os resultados foram bastante satisfatórios, com aumento de volume e melhora global do aspecto das mãos. Nessa investigação clínica, apenas duas pacientes realizaram um retorno após 12 meses de aplicação e os resultados satisfatórios mostraram-se presentes mesmo após esse período.

Outra indicação é a correção de cicatrizes de acne. A eficácia do uso da CaHA e do ácido hialurônico (AH) no tratamento de 40 pacientes com diferentes graus de atrofia da acne foi investigada por Treacy (2013). 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.

Com relação aos efeitos adversos e complicações, os sinais mais normalmente encontrados após a aplicação de CaHA incluem edema, eritema e equimoses. Porém, esses efeitos costumam ser inofensivos e desaparecem, normalmente, até 2 semanas após as aplicações (VAN LOGHEM, 2018). De acordo com 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 reforçaram que a aplicação de CaHA nos lábios não seria recomendada, pois, nesses casos, a formação de nódulos é muito comum. Além do mais, a aplicação também não deve ser realizada em locais com sinais de inflamação ou infecção.

Daines e Williams (2013) divulgaram por meio de uma revisão retrospectiva de 2.089 tratamentos com preenchedores injetáveis de tecidos moles, que a CaHA foi o agente preenchedor mais associado a complicações, cerca de 2,6% dos casos tratados, com 6 casos de complicações, o que de certa forma, pode ser considerado um índice baixo. Destes, três pacientes (1,7%) apresentaram celulite no local da aplicação, tendo um dos pacientes desenvolvido dois episódios diferentes de celulite na bochecha após sessões com intervalo de 7 meses. Um paciente (0,4%) desenvolveu um nódulo submucoso visível abaixo da mucosa bucal, e uma paciente (0,4%) apresentou necrose parcial após a injeção do produto nas pregas nasolabiais.

Courderot-Masuyer *et al.* (2016) investigaram a diferença entre a força contrátil dos fibroblastos naturais e envelhecidos e dos fibroblastos de sulcos e rugas, na presença ou não da hidroxiapatita de cálcio, e para isto realizaram uma pesquisa *in vitro*. Verificaram que na ausência do bioestimulador, a força contrátil dos fibroblastos naturais, porém envelhecidos é significativamente maior que os fibroblastos presentes em rugas e sulcos. Quando utilizada a hidroxiapatita de cálcio, os fibroblastos naturais e envelhecidos que sofreram a ação do bioestimulador apresentaram força contrátil maior que na ausência deles. O mesmo acontecendo com os fibroblastos presentes em rugas e sulcos que também apresentaram uma força contrátil maior quando submetidos aos efeitos da hidroxiapatita de cálcio. Concluíram que, houve um efeito positivo da hidroxiapatita de cálcio no envelhecimento pois observaram que na presença deste estimulador houve um aumento das forças de contração dos fibroblastos presente em rugas e sulcos.

Fabi *et al.* (2017) reportaram sobre os avanços atuais da Medicina Estética com enfoque nas intervenções combinadas para a prevenção, rejuvenescimento da pele envelhecida, aspectos multiculturais e expectativa dos

pacientes. Entre as intervenções associadas, o uso da hidroxiapatita de cálcio foi considerado um efetivo tratamento para melhorar contorno e firmeza em braços superiores, além do uso em face, pescoço, colo e mãos. Concluíram que, a hidroxiapatita de cálcio diluída melhora as propriedades mecânicas da pele.

Oliveira *et al.* (2017) avaliaram o efeito da CaHA no tratamento da perda de volume das mãos em comparação com o ácido hialurônico. Os autores acompanharam o caso de 12 pacientes que foram tratadas com um desses dois preenchedores e analisaram os efeitos ao longo de um até 18 meses após as aplicações. Os resultados demonstraram um maior número de efeitos adversos da CaHA em relação ao ácido hialurônico. De acordo com os autores, os efeitos benéficos foram similares para ambos os preenchedores e mostraram-se mais duradouros quando foram aplicadas dosagens maiores dos produtos.

Yutskovskaya e Kogan (2017) avaliaram as imagens ao ultrassom e verificaram um aumento estatisticamente considerável na espessura da derme relevante, de 1462,3mm na *baseline* para 1642,8mm após quatro meses ($p < 0,01$), com crescimento progressivo após segundo tratamento, alcançando a valores de 1865,9mm aos sete meses.

Tratando-se dos cuidados pós procedimento com CaHA, é indicada a aplicação de gelo no local tratado por 15 minutos para evitar a formação de edemas e equimose nos tecidos e uma massagem manual feita pelo próprio profissional após o procedimento. Van Loghem (2018) ressaltou que os procedimentos com CaHA não são indicados a serem realizados por profissionais menos experientes, pois não há um agente reversor como no caso do ácido hialurônico, onde em caso de necessidade, a hialuronidase promove a degradação do preenchedor.

De Almeida *et al.* (2019) realizaram um estudo a partir de um questionário entregue e respondido por 10 especialistas que atuavam nas áreas de dermatologia e cirurgia plástica para ser desenvolvido as recomendações que fossem consenso entre a maioria deles quanto à segurança e eficácia da CaHA hiperdiluída, ou seja, como bioestimulador. Concluíram que Radiesse (CaHA) possui um alto perfil de segurança e efetividade para aumento da qualidade e

firmeza da pele, sendo um produto recomendado para esta busca cada vez mais crescente de soluções rejuvenescedoras e minimamente invasivas.

Os procedimentos a base de colágeno são capazes de oferecer os resultados esperados que são a firmeza da pele, elasticidade e a sustentação. Neste sentido, Pedrosa *et al.* (2021) avaliaram na literatura os efeitos descritos de bioestimuladores de colágeno na pele para combater o envelhecimento. Os autores realizaram uma revisão integrativa da literatura que iniciou em agosto de 2020 e terminou em abril de 2021, onde foram utilizados estudos disponíveis nas bases de dados Lilacs, Pubmed e Scielo publicados no período de 2015 a 2021. Verificaram que o colágeno é capaz atingir as camadas mais profundas da pele, de forma a promover a firmeza e hidratação para quem deseja realizar o procedimento. Várias substâncias à base de colágeno são capazes de combater o envelhecimento, o que se torna necessário uma avaliação do profissional. Concluíram que as substâncias poderiam apresentar efeitos adversos precoces, tardios ou retardados, o que é de suma importância que o profissional informe ao paciente. Porém, as publicações que abordam esta temática são escassas, o que é importante que os profissionais divulguem por meio de estudos científicos as suas experiências no que diz respeito ao tema em questão.

Segundo Merz Pharma (2021), é o volume de produto mais do que o tipo de produto injetado que produzirá efeitos deletérios, o especialista deve ser alertado de que vários tipos de eventos adversos podem ocorrer e que o profissional deve estar treinado para reconhecê-los e tratá-los. A compreensão da anatomia facial e das características de cada produto de preenchimento são fatores essenciais. Reações adversas têm sido cada vez mais relatadas desde inflamações e nódulos até necrose, cegueira e acidente vascular cerebral. Os eventos adversos mais comuns observados em estudos clínicos de Radiesse usados na face incluem hematomas, vermelhidão, inchaço, dor, coceira e outros efeitos colaterais locais. Radiesse é contra-indicado em pacientes com alergias graves manifestadas por uma história de anafilaxia, com uma história ou presença de múltiplas alergias graves). os procedimentos que envolvem uma injeção através da pele, existe o risco de infecção, não utilizar Radiesse se tiver uma infecção de pele até que esteja curada. As microesferas em Radiesse podem ser

vistas em raios-X e tomografias computadorizadas, informar ao profissional de saúde esta situação. Histórico de herpes, pode ter um surto após receber Radiesse. Por aproximadamente 24 horas após o tratamento: Colocar gelo nas áreas injetadas, para reduzir e limitar o edema e os hematomas;

- Evitar movimento significativo ou massagem da área tratada;
- Não usar maquiagem;
- Evitar exposição extensa ao sol ou calor.



FIGURA 3 - Radiesse

Fonte: www.contox.com.br

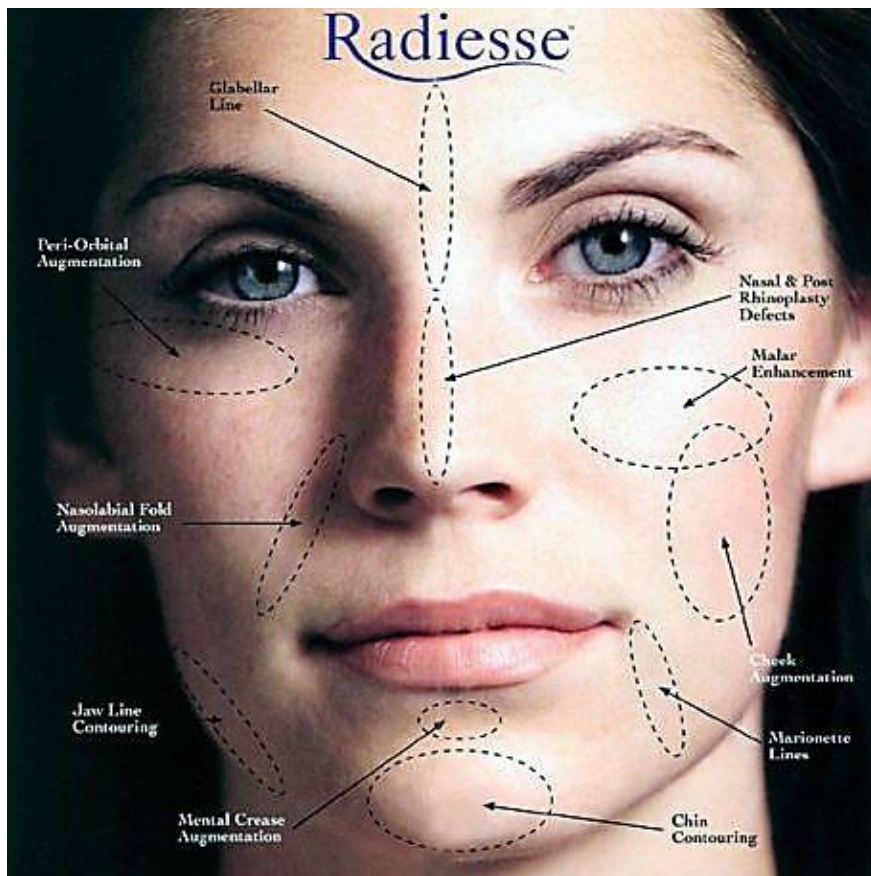


FIGURA 4 - Aplicação de Radiesse na face.
Fonte: www.radiesse.com

5 DISCUSSÃO

O colágeno compõe a estrutura e o suporte da pele, sua perda provoca envelhecimento facial, flacidez e rugas, para ajudar recuperar os bioestimuladores de colágeno ajuda na produção do próprio colágeno, sendo um tratamento minimamente invasivo, seguro e eficiente com resultados visíveis ao longo dos meses (MILANI *et al.*, 2005; TOBIN, 2016; DE MELO *et al.*, 2017).

O uso de bioestimuladores de colágeno mudam a visão dos tratamentos de bidimensional para tridimensional, demonstrando ganhos na face como um todo, melhorando os aspectos gerais da pele. São ótimas opções para o rejuvenescimento facial, que ocorre através de um processo inflamatório ocasionando formação de um novo colágeno (LIMA; SOARES, 2020).

O ácido poli-l-lático (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) são classificados como preenchedores semi permanentes, onde as microesferas que compõe o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica, resultando o aumento das fibras colágenas pelos fibroblastos, servindo também como arcabouço para novos tecidos (DE MELO *et al.*, 2017).

Todos os bioestimuladores de colágeno PCL, PLLA e o CaHA possuem a capacidade de reparar e volumizar a pele da face através de preenchimento com obtenção de excelentes resultados, satisfazendo a previsibilidade tanto do cirurgião-dentista harmonizador como o do paciente (DE MELO *et al.*, 2017).

O ácido - poli-lático tem o objetivo principal de restaurar o volume e não de tratar linhas e dobras específicas (HADDAD *et al.*, 2017). O PLLA injetado no subcutâneo superior reduz as deformidades do contorno facial, um estudo demonstrou aumentos de 4 a 6 mm na espessura dérmica nas bochechas de pacientes que receberam PLLA em injeção bilateral. São biodegradáveis e biocompatíveis, poucos adventos colaterais são observados, sendo o mais comum a formação de nódulos (DE MELO *et al.*, 2017; LIMA, SOARES, 2020). Não são diretamente aplicados sobre rugas e linhas, e sim, nas áreas côncavas e que perderam gordura, buscando um efeito tridimensional, atuando na perda de volume (LIMA, SOARES, 2020).

A maioria dos produtos são comercializados em seringas prontas para o uso, e é comum fazer o uso do produto misturados com anestésico para controle do dor, todos devem ser bem homogeneizados antes do uso, sendo o PLLA o único que deve ser reconstituído 24 a 48 horas antes do uso para evitar formação de nódulos e obstrução de cânulas/agulhas. São contraindicados para áreas de grande movimentação muscular, como região periorbicular, perioal e lábios, devido ao maior risco de formação de nódulos nessas regiões, e também contraindicados em região de glabella devido ao risco de ocorrer a obliteração de vasos e artérias (LIMA, SOARES, 2020).

Os autores Beer (2009); Schierle e Casas (2011); Haddad *et al.* (2017); Fitzgerald *et al.* (2018); Baumann *et al.* (2020) por unanimidade relataram que o Sculptra – PLLA foi mais aplicado nas regiões temporal e zigomática, e também

casos de uso no contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes e que as reações adversas apareceram principalmente nos locais de injeção do produto, como equimoses, hematomas, edema, pápulas, nódulos e granulomas.

A aplicação do Sculptra – PLLA tem um detalhe importante e inovador a considerar, recentemente mais precisamente em Março/2021 na convenção anual da Galderma adotou um novo protocolo de reconstituição/diluição por várias pesquisas indicando que pode ser usado imediatamente em 2 minutos e anteriormente, os profissionais tinham que esperar de vinte e quatro à setenta e duas horas (24hs-72hs) após a reconstituição para administrar o produto. Este protocolo permite ser célere, economizando no tempo e trazendo conforto ao paciente (LIMA, SOARES, 2020).

O uso da hidroxiapatita de cálcio para aumento em tecidos moles foi bem documentado, especialmente para região média da face e usada com eficácia para restaurar o volume perdido (BEER, 2009).

O Radiesse – CaHA tem também sua recomendação de aplicação das melhores áreas faciais a serem tratadas como as linhas de sorriso, linhas de marionete, cantos da boca, prega pré-maxilar, rugas do queixo e rugas, dobras faciais. Os eventos adversos mais comuns observados na face são hematomas, vermelhidão, inchaço, dor, coceira e outros efeitos colaterais locais (VAN LOGHEM, 2018). Daines e Williams (2013) em seu estudo verificaram que um dos pacientes apresentou dois episódios diferentes de celulite na bochecha após sessões com intervalo de 7 meses. Um paciente (0,4%) desenvolveu um nódulo submucoso visível abaixo da mucosa bucal, e uma paciente (0,4%) apresentou necrose parcial após a injeção do produto nas pregas nasolabiais.

Existem diferenças em relação ao tempo de duração de cada um deles, o PLLA demonstrou efeitos duradouros em estudos clínicos prospectivos por pelo menos 2 anos. A CaHA foi o que demonstrou menor tempo de durabilidade, entre 12 a 18 meses. Assim, o Radiesse - CAHA pode durar até um ano ou mais em muitos pacientes. O Sculptra – PLLA e o Ellansé – PCL tem duração maior podendo chegar a 24 meses (De ALMEIDA *et al.*, 2019).

Um fato muito relevante e dica de ouro para evitar efeitos adversos é recomendado pela Sinclair Pharma no seu canal de divulgação científica Sinclair-College na aplicação do Ellansé – PCL como realizar a injeção devagar, moldar delicadamente, não corrigir excessivamente o volume, injeções em bolus nunca devem ser mais de 0,1 ml a 0,2 ml e orientar o paciente a não massagear a área. Essas dicas são muito importantes para o profissional e podem ser modeladas para aplicação tanto do Sculptra como do Radiesse, de acordo com os estudos de Loghem *et al.* (2015).

Portanto, os produtos para preenchimento e biestimuladores devem possuir algumas características para ser usados com segurança, incluindo origem não-animal, biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo risco de reação alérgica, não ser permanente e apresentar baixa incidência de efeitos colaterais, como edema, infecções, migração e reações tissulares, são pontos favoráveis e todas estas especificações são encontradas no Ellansé, Sculptra e Radiesse.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os bioestimuladores oferecem uma alternativa minimamente invasiva, eficaz e segura à cirurgia estética. Funcionam gerando novo volume por meio de uma reação de corpo estranho, com a extensão e a duração dependendo do material. No mercado dermatológico existem quatro preenchedores cutâneos (ácido poli-L-láctico, hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona e polimetilmetacrilato) que possuem a faculdade de estimular a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada por parte do corpo do paciente. Cada produto possui suas particularidades quanto à composição, o tempo de início do efeito, e a durabilidade. De acordo com a literatura, todos os preenchedores cutâneos são considerados eficazes e seguros, podendo ser utilizados por profissionais devidamente capacitados e resultará em uma boa

correção da flacidez facial. Devemos levar em consideração a área a ser tratada, a individualidade de cada paciente, a experiência do injetor, e a expectativa do paciente para a obtenção de bons resultados, 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.

REFERÊNCIAS

ALIJOTAS-REIG, J.; GARCIA-GIMENEZ, V.; VILARDELL-TARRES, M. Late-onset immune-mediated adverse effects after poly-L-lactic acid injection in non-HIV patients: clinical findings and long-term follow-up. **Dermatol**; v.219, n. 4, p.303-308, 2009.

BAUMANN, K. et al. Immediate use after reconstitution of a biostimulatory poly-L-lactic acid injectable implant. **J Drugs Dermatol**. v.19, n. 12, p. 1199-1203, 2020.

BEER, K. Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. **Dermatol Clin**, v.27, n. 4, p. 427-432, 2009.

COURDEROT-MASUYER, C. et al. Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. In vitro quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblastos treated with calcium hydroxylapatite. **J Cosmetic Dermatol**, v.15, n.3, p. 260-268, 2016.

CUNHA, M.G. et al. Aplicação de ácido poli-L-lático para o tratamento da flacidez corporal. **Surg Cosmet Dermatol**, v. 8, n. 4, p. 322-327, 2016.

DAINESI, S.M.; WILLIAMS, E.F. Complications associated with injectable soft-tissue fillers. **JAMA Facial Plast Surg**; v.15, n. 3, p. 226-231, 2013.

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, p.1-9, 2019.

DE MELO, F. et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone –based collagen stimulator (ELLANSE). **Clin, Cosmectic Invest Dermatol**; v.10, p. 431-440, 2017.

FABI, S. et al. Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and restoration and beutification of face and body. **Clin Cosmetic Inves Dermatol**, v.10, p.423-429, 2017.

FITZGERALD, R.; BASS, L. M.; GOLDBERG, D. J.; GRAIVIER, M. H.; LORENC, Z. P. Physiochemical characteristics of poly-L-lactic acid (PLLA). **Aest Surg J**, v.38(suppl_1), p. S13-S17, 2018.

FLORES, I.C.; GONZÁLEZ, J.L.M. Materiales de Relleno em Dermatología. **Dermatología CMQ.**; v.9, n. 4, p. 275-283, 2011.

HADDAD, A. et al. Current concepts in the use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects. **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, P.F. Calcium Hydroxylapatite Facial Filler (Radiesse): indications, technique, and results. **Clin Plastic Surg**; v. 33, n. 4, p. 511-523, 2006.

LIMA, N.B; SOARES, M.L. Utilização dos Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Orofacial. **Clin Lab Res Den**; p.1-18, 2020.

LOGHEM, J.V.; YUTSKOVSKAYA, Y.A.; WERSCHLER, P. Calcium hydroxylapatite:over a decade of clinical experience. **J Clin Aesthet Dermatol**; v.8, n. 1, p. 38-49, 2015.

LOWE, N. Optimizing poli-l-lactic acid use, **J Cosmectic Laser Therapy**; v.10, p. 43-46, 2008.

MERZ PHARMA.www.merz.com.br.2021.

MILANI, G. B. et al. Fundamentos da Fisioterapia dermatofuncional: revisão de literatura **Grounds Aesthetic Physical Therapy**, 2005.

OLIVEIRA, G.B. et al. Correção do envelhecimento volumétrico de mãos: estudo comparativo entre preenchimento com hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico. **Surg Cosmet Dermatol.**, v. 9, n. 4, p. 285-289, 2017.

PEDROSA, J.; DIAS, N.; R SANTOS, R. Uso de bioestimuladores de colágeno e seus efeitos no combate ao envelhecimento da pele, **Repositorio.Anima Educação**. v.1, n.1, p. 1-14, 2021.

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. p. 267-80, 2015.

REQUENA, L. et al. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. **J Am Acad Dermatol**; v.64, n. 1, p. 1-34, 2011.

SCHIERLE, C.F.; CASAS, L.A. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. **Aesthet Surg J**; v.31, n.1, p. 95-109, Jan. 2011.

SHONO, M.M.; NIWA, A.B.M.; OSÓRIO, N.E.S. Tratamento para rejuvenescimento das mãos com hidroxiapatita de cálcio. **Surg Cosmetic Dermatol**, v. 4, n. 2, p. 186-188, 2012.

SUNDARAM, M.D.H.; FAGIEN, M.D.D.E. **Dermatologia, Cosméticos e Laser Surgery; e prática cirúrgica privada**. Private Practice. Agosto. 2015.

SUNDARAM, H.; VOIGTS, B, BEER, K.; MELAND, M. Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. **Dermatol Surg**; v.36(Suppl 3), p.1859-1865, 2010.

TAKANO, D. Microagulhamento: estudo experimental e classificação de injúria provocada – **Surg Cosm Dermatol**, v.5, n. 2, 2016.

TANSAVATDI, K.; MANGAT, D.S. Calcium Hydroxyapatite Fillers. **Facial Plastic Surg**, v. 27, n. 6, p. 510-516, 2011.

TOBIN, D.J. Introduction to SKIN aging. **J Tissue Viability** – JTV; v.3, p. 2, 2016.

TREACY, P. J. Dermal filler treatment for atrophic acne scarring. **Prime [Internet]**. v.1, n.1, p. 1-6, 2013.

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 Dermatol**, p. 1-6, 2018.

YUTSKOVSKAYA, Y.A.; KOGAN, E.A. Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite in the neck and décolletage: a pilot study. **J Drugs Dermatol**; v.16, n. 1, p. 68-74, 2017.

ZERBINATI, N.; CALLIGARO, A. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: evidence of collagen turnover through picosirius red staining and circularly polarized microscopy. **Clin, Cosmet Invest Dermatol**, v. 11, p. 29-35, 2018.