

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Simone Rodrigues Xavier

*Revisão da literatura sobre a utilização dos
bioestimuladores na harmonização orofacial*

São Luís
2021

Simone Rodrigues Xavier

*Revisão da literatura sobre a utilização dos
bioestimuladores na harmonização orofacial*

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial a obtenção do título de especialista em harmonização orofacial.

**Orientador: Prof. Diogo Souza Ferreira
Rubim de Assis**

Doutor em Odontologia - FACSETE (Orientador)

São Luís

2021

Rodrigues Xavier, Simone

Revisão da literatura sobre a utilização dos bioestimuladores na harmonização orofacial / Simone Rodrigues Xavier - São Luís, 2021.

29.p

Orientador: Prof. Diogo Souza Ferreira Rubim de Assis, *Dr.* -
Facsete

Monografia (Especialização) - Faculdade Sete Lagoas -
FACSETE, Curso de Odontologia, 2021.

1.Bioestimulador de colágeno 2.Harmonização orofacial
3.Preenchimentos dérmicos 4.Revisão de literatura. I.Título.

CDU xx:xxx



Simone Rodrigues Xavier

**REVISÃO DA LITERATURA SOBRE A UTILIZAÇÃO DOS BIOESTIMULADORES NA
HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Trabalho de conclusão de curso de especialização *Lato sensu* da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em harmonização orofacial.

Área de concentração: harmonização orofacial.

Aprovada em 22/07/2021 pela banca constituída dos seguintes professores:

Prof. Dr. Diogo Souza Ferreira Rubim de Assis

Prof. Me. Alberto Sabin Moura Borba

Prof. Dr. Tarcísio Jorge Leitão de Oliveira

Sete Lagoas 11 de agosto 2021

*Dedico esta monografia primeiramente à Deus,
minha família e orientador por ter me dado
todo o apoio necessário para que eu chegasse
aqui.*

Agradecimentos

A Deus por me proporcionar perseverança durante toda a minha vida.

Aos meus pais, pelo apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações, e por acreditarem que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou.

Sou grata a todo corpo docente da Pós-saúde, que sempre transmitiram seu saber com muito profissionalismo.

Agradeço ao meu orientador, por sempre estar presente para indicar a direção correta que o trabalho deveria tomar.

Gostaria de agradecer ao meu namorado que sempre me ajudou com sua vasta experiência desde o início deste projeto de pesquisa.

E não menos importante, também gostaria de agradecer à todos os meus colegas de curso, pela oportunidade do convívio e pela cooperação mútua durante estes anos.

“O maior erro que um homem pode cometer é sacrificar a sua saúde a qualquer outra vantagem.” (Arthur Schopenhauer).

Resumo

Diversos preenchimentos são cada vez mais utilizados na harmonização orofacial, a fim de aumentar a perda de volume e relaxar as rugas faciais. Os bioestimuladores de colágeno são os preenchimentos dérmicos considerados de última geração e possuem uma ascensão no mercado de harmonização. O trabalho em comento visa realizar uma pequena revisão da literatura, com o objetivo de apresentar uma pequena parte do estado da arte e as pesquisas mais relevantes relacionadas a utilização de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. Todos os artigos presentes no trabalho, foram selecionados na bases SciELO, BIREME e PubMed. Os critérios de inclusão, foram os seguintes: i) Artigos de 2017 até a presente data, que descrevessem o bioestimulador de colágeno aplicados na harmonização orofacial; e ii) Artigos que apontassem as indicações e as contraindicações de cada bioestimulador. Embora os bioestimuladores de colágeno sejam excelentes materiais eficazes, a fim de reverter ou prevenir os efeitos do envelhecimento facial, notou-se que não existe um bioestimulador dérmico perfeito. Portanto, os mesmos podem gerar efeitos adversos, sendo assim o profissional necessita selecionar o produto ideal para o tratamento de cada paciente.

Palavras-chave: Bioestimulador de colágeno, Harmonização orofacial, Preenchimentos dérmicos, Revisão de literatura.

Abstract

Numerous fillers are increasingly used in orofacial harmonization in order to increase volume loss and relax such as facial wrinkles. Collagen biostimulators are considered to be cutting edge dermal fillers and have a rise in the matching market. The work under discussion aims to carry out a small literature review, aiming to present a small part of the state of the art and the most relevant researches related to the use of collagen biostimulators in orofacial harmonization. All articles present in the work were selected from the SciELO, BIREME and PubMed databases. The inclusion criteria were as follows: i) Articles from 2017 to the present date, which describe the collagen biostimulator informed in the orofacial harmonization; and ii) Articles that indicated indications and contraindications for each biostimulator. Although collagen biostimulators are excellent effective materials, in order to reverse or prevent the effects of facial aging, it was noted that there is no perfect dermal biostimulator. Therefore, they can generate adverse effects, so the professional must select the product ideal for the treatment of each patient.

Keywords: Collagen Biostimulator, Orofacial Harmonization, Dermal Fillers, Literature Review.

Lista de Figuras

2.1	Fases e atividades do processo de uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL). Fonte: (NAKAGAWA ELISA YUMI; SCANNAVINO, 2017)	12
-----	---	----

Conteúdo

Lista de Figuras	7
1 Introdução	9
1.1 Objetivos	9
1.1.1 Objetivo Geral	9
1.1.2 Objetivo específico	10
2 Metodologia	11
2.1 Metodologia da pesquisa	11
2.2 Questões de pesquisa	11
2.3 Bases de dados	12
2.4 Critério de seleção de estudo	13
3 Bioestimuladores	14
3.1 ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO	14
3.2 POLICAPROLACTONA	16
3.3 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO	19
3.4 Comparação entre os bioestimuladores de colágeno	21
4 Conclusão	23
Bibliografia	24

1 Introdução

O envelhecimento da pele pode ser dividido em envelhecimento intrínseco e extrínseco. O primeiro se dá por fatores genéticos dos indivíduos à medida que envelhecem, já o segundo é provocado por raios ultravioleta, irritação por substâncias externas e outro tipo de estresse oxidante (UITTO; BERNSTEIN, 1998).

A principal causa do envelhecimento extrínseco é a exposição ultravioleta repetida. Os raios ultravioleta produzem fator de necrose tumoral - α , fator de necrose tumoral - γ , óxido nítrico e interleucinas que inibem a síntese de colágeno e aumentam a expressão de enzimas que quebram o colágeno. Essas alterações características exibem aspectos clínicos como formação precoce de rugas, ressecamento da pele, descoloração e telangiectasia.

Preenchimentos dérmicos têm sido utilizados para preencher rugas e aumentar a perda de volume do tecido mole, por causa de doenças ou envelhecimento da pele. Os enchimentos podem ser divididos em biodegradáveis (como ácido hialurônico), estimulador de colágeno biodegradável (como hidroxilapatita de cálcio [CaHA], poli-ácido láctico [PLLA], policaprolactona [PCL]) e produtos não biodegradáveis (como silicone e polimetilmetacrilato) (KONTIS, 2013; KIM; Van Abel, 2015).

Os estimuladores de colágeno biodegradável são os preenchimentos dérmicos de última geração que estimulam o tecido cutâneo circundante a sintetizar um novo colágeno (KRUGLIKOV, 2013).

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Selecionar e avaliar pesquisas, através de uma revisão da literatura, baseada nos guias de Kitchenham e Charters (KITCHENHAM; CHARTERS, 2007), com o propósito de apresentar uma pequena parte do estado da arte e as pesquisas mais relevantes relacionadas a utilização de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial.

1.1.2 Objetivo específico

- Identificar as principais características de cada bioestimulador;
- Conhecer o mecanismo de ação do produto;
- Determinar as indicações e as contraindicações dos diferentes bioestimuladores.

2 Metodologia

Nesse capítulo serão abordados os diferentes bioestimuladores de colágeno utilizados para a harmonização orofacial. A metodologia de pesquisa utilizada no TCC é visto nesse capítulo.

2.1 Metodologia da pesquisa

A metodologia dessa revisão da literatura foi desenvolvida em diferentes estágios, como visto na figura 2.1. O primeiro estágio foi adequação de questões relevantes com base na definição previamente definida. Em seguida, foram extraídas as palavras-chave. Além de várias combinações, a fim de criar a melhor string de busca.

A pesquisa foi elaborada com a finalidade de incorporar os trabalhos relacionados com a utilização de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. Todas as strings de busca foram testadas de forma exaustiva em três principais bases de dados: *i)* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>; *ii)* (<https://www.scielo.org/>; e *iii)* <https://bvsalud.org/>, além da leitura dos títulos e resumos. Apesar de ser uma pequena revisão da literatura, foram selecionados alguns critérios de inclusão e exclusão, a fim de selecionar apenas os artigos relevantes.

Com a leitura dos artigos, tornou-se possível identificar que a utilização de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial possui um enorme crescimento na odontologia, sendo assim palavras-chave foram adicionadas na string final. As etapas foram repetidas nas três bases de dados até que todas as possibilidades fossem exploradas e todos os artigos extremamente relevantes extraídos.

2.2 Questões de pesquisa

Foram elaboradas apenas 3 questões de pesquisas, pois a revisão proposta nesse TCC não é uma revisão sistemática da literatura. Entretanto, mesmo com apenas três questões, já nos estágios iniciais da pesquisa, foi possível identificar que a utilização de

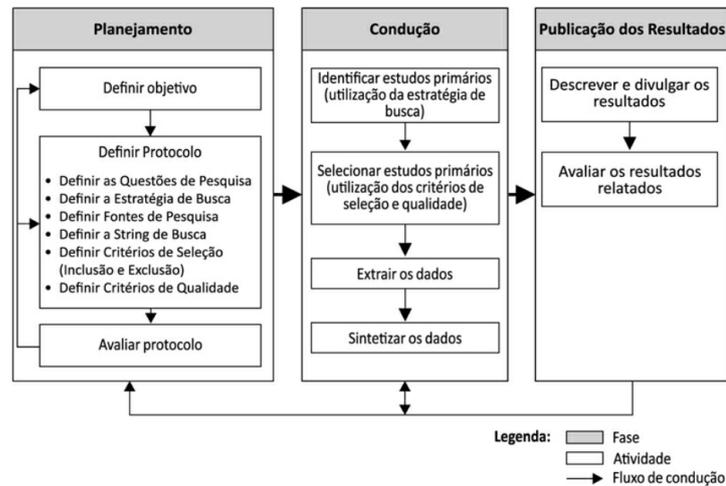


Figura 2.1: Fases e atividades do processo de uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL). Fonte: (NAKAGAWA ELISA YUMI; SCANNAVINO, 2017)

Questões de pesquisa	Motivação
Quais são as principais características dos bioestimuladores de colágeno?	Os preenchedores dérmicos podem tratar das linhas finas e rugas, mas também a correção da perda de volume e o aumento do envelhecimento da face.
Quais são os diferentes mecanismos de ação de cada produto?	
Quais são as indicações e as contraindicações dos diferentes bioestimuladores?	

Tabela 2.1: Questões de pesquisa

bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial ajuda em vários fatores, como por exemplo o aumento da autoestima dos pacientes. As questões de pesquisas aliadas com suas motivações, encontram-se descritas na tabela 2.1.

2.3 Bases de dados

A três plataformas utilizadas como fonte de pesquisa foram:

1. PubMed - (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
2. SciELO - (<https://www.scielo.org/>)
3. BIREME - (<https://bvsalud.org/>)

2.4 Critério de seleção de estudo

Um grande número de artigos foram encontrados quando a string de busca final foi utilizada, entretanto uma quantidade muito menor foi realmente relevante para a pesquisa. Com a metodologia, explicada anteriormente, chegou-se a um total de 1300 artigos foram selecionados, dos quais 20 artigos foram incluídos na pesquisa com base nos critérios de seleção do estudo, pois a pesquisa em comento não se trata de uma revisão sistemática da literatura e sim de uma pequena revisão. Isso se deve aos seguintes motivos:

1. Alguns dos trabalhos de pesquisa foram eliminados porque seu foco era simplesmente a análise comercial do produto. A revisão em comento visa cobrir os preenchedores cutâneos com capacidade bioestimuladora e o processo de envelhecimento facial.
2. Trabalhos de pesquisa no domínio da saúde também incluíram artigos que utilizaram bioestimuladores em diferentes partes do corpo. Tais artigos não contribuem diretamente para a harmonização orofacial e, portanto, foram excluídos desta revisão.

3 Bioestimuladores

3.1 ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO

O *Poly-L-lactic acid* (PLLA) é uma molécula sintética descoberta pelo *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS), em Lyon, França, em 1954. É derivado do ácido láctico, que é produzido naturalmente pela contração muscular. O produto é comercializado como um pó liofilizado em um frasco estéril contendo manitol apirogênico, croscarmelose sódica e micropartículas de PLLA (97,5% de água) (ALIJOTAS-REIG et al., 2009).

O mesmo mede 40-63 microns de diâmetro e pertencentes à família dos alfa-hidroxiácidos (FITZGERALD; VLEGGAR, 2011; APIKIAN et al., 2007). Ele é produzido a partir da fermentação do milho e o tamanho das partículas impede que sejam fagocitadas por macrófagos na derme ou atravessem as paredes dos capilares. Entretanto, eles são pequenos o suficiente para serem injetados com uma agulha 26G (FITZGERALD; VLEGGAR, 2011).

O mecanismo de ação ocorre por meio da estimulação dos fibroblastos em resposta a uma inflamação tissular subclínica (LOWE et al., 2009; FITZGERALD; VLEGGAR, 2011; BEER, 2009). É essa fibroplasia que produz o resultado cosmético desejado (FITZGERALD; VLEGGAR, 2011). O novo colágeno começa a se formar após um mês e continua a aumentar por nove meses a um ano. No sexto mês, muitas partículas tornam-se porosas e rodeadas por macrófagos. Após esse período, não há evidência de fibrose e as partículas de PLLA desaparecem (LOWE, 2008; LACOMBE, 2009).

A degradação do mesmo ocorre por meio de hidrólise não enzimática em monômeros de ácido láctico que são metabolizados em CO₂, H₂O ou incorporados em glicose (THIOLY-BENSOUSSAN, 2006; BURGESS, 2008; LAM et al., 2006). Com a vida estimada em 31 dias, o PLLA é totalmente eliminado do organismo em cerca de 18 meses (RENDON, 2012).

Segundo (FITZGERALD; VLEGGAR, 2011), a melhor indicação para o produto é usá-lo como bioestimulador tridimensional 1,20 em pacientes que buscam uma aparência

natural sem a aparência de cansaço. O PLLA não é injetado diretamente em rugas ou sulcos, mas difusamente em áreas côncavas ou sombreadas, causado por perda de gordura hipodérmica e / ou subcutânea devido ao envelhecimento, perda de peso, trauma, lipoatrofia secundária a doenças, injeção de corticosteroide e após a cirurgia de lifting (SHERMAN, 2006).

O uso dessa substância deve ser evitado em determinadas áreas faciais, como perioral e periorbital, pois são regiões de hipermobilidade muscular e não é indicado para preenchimento dos lábios (Machado Filho et al., 2013; LAM et al., 2006). Ela Promove melhora de contorno facial, incluindo linhas da mandíbula, dobras nasolabiais, região temporal, região malar e a correção das linhas de marionete, além de restaurar a forma harmônica da face (BEER, 2009).

Em 2009, Sadick e Palmisano (SADICK; PALMISANO, 2009) relataram o caso de uma mulher de 60 anos com cicatrizes de acne que foi submetida a vários procedimentos anteriores, com sucesso após sete sessões de PLLA, corroborando o estudo de Beer (BEER, 2007) , que publicou até 16 casos de cicatrizes de acne moderada e grave, além de cicatrizes de varicela, em que o mesmo motra uma redução significativa medida nas cicatrizes distensíveis (2-3mm) após o número semelhante de sessões.

Grimald et al. (DONIS et al., 2015) utilizou o produto em três sessões com o objetivo de aumentar a espessura da pele em um paciente portador da síndrome de *Parry-Romberg*, através de um procedimento que seguiu a técnica de Coleman para reconstruir a projeção tridimensional da face ou áreas de assimetria, conforme referido por Burgess (BURGESS, 2008). Outras áreas têm sido tratadas, incluindo pescoço (??), mãos (SADICK et al., 2008; PARK et al., 2012; RENDON et al., 2010), mama e cicatrizes atróficas (LAM et al., 2006; PETERSON; GOLDMAN, 2011).

É importante ressaltar que Vleggaar (FITZGERALD; VLEGGAAR, 2011) melhorou a aparência e o contorno de um paciente com *pectus excavatum* com três sessões de PLLA (VLEGGAAR, 2006). Shulman et al. descreveram a correção de deformidade torácica secundária à reconstrução mamária após mastectomia, em uma mulher magra de 63 anos. A etapa formada entre o implante e a pele foi corrigida com dois frascos por sessão, totalizando quatro sessões (SCHULMAN et al., 2008).

Hamilton e Burgess (HAMILTON; BURGESS, 2010) publicaram uma discussão sobre o uso do produto em pacientes melanodérmicos (Fitzpatrick IV a VI), com

modificações da técnica— como tempo prolongado entre as sessões e injeção do produto em diferentes camadas, como o subcutâneo e pequenas quantidades sobre o osso da maxila e zigoma, e com isso alcançando melhores resultados estéticos. O procedimento se mostrou seguro naquelas pacientes.

As contra-indicações ao uso do produto são: áreas previamente tratadas com preenchimentos permanentes como silicone ou polimetilmetacrilato. Além de pacientes em uso de aspirina, vitamina E, cápsulas de óleo de peixe, anti-inflamatórios não esteroidais e anticoagulantes, estes últimos que devem ser interrompido dez dias antes do procedimento (KIM; Van Abel, 2015; Machado Filho et al., 2013; SADICK et al., 2008).

O uso de PLLA também não é aprovado em crianças e mulheres grávidas ou lactantes. Outras contra-indicações são: uso de imunossupressores, tabagismo pesado e pacientes ansiosos por resultados imediatos (KIM; Van Abel, 2015). Pacientes em uso crônico de imunossupressores e antiinflamatórios, como corticosteroides, devem ser tratados com extrema cautela, pois a supressão da resposta inflamatória durante o tratamento com prednisona pode levar a uma resposta subterapêutica. Após a descontinuação ou interrupção da prednisona, pode ocorrer uma resposta exagerada ao PLLA (SHERMAN, 2006).

3.2 POLICAPROLACTONA

O Policaprolactona (PCL) é um polímero biocompatível, biodegradável, bioreabsorvível, um poliéster alifático pertencente ao grupo poli--hidroxiácido, no mesmo grupo químico dos ácidos polilático e poliglicólico. Foi sintetizado pela primeira vez no início dos anos 1930 por polimerização de abertura de anel do monômero cíclico de ϵ -caprolactona (WOODRUFF; HUTMACHER, 2010; LABET; THIELEMANS, 2009).

Uma outra característica, é que o mesmo é feito de uma cadeia de sequência de unidade única repetida de ϵ -caprolactona $(C_6H_{10}O_2)_n$. O comprimento (n) da cadeia PCL ou o peso molecular correspondente do polímero determina o tempo de sua degradação via hidrólise esterbond e sua persistência.

Além disso, ele é um polímero hidrofóbico semicristalino, com temperatura de transição vítrea de 60°C e baixo ponto de fusão variando de 59°C a 64°C. Possui também propriedades viscoelásticas melhores do que outros polímeros biodegradáveis, portanto de

fácil de fabricação e manipulação. Sendo assim, ele permite uma grande variedade de estruturas (microesferas, fibras, micelas, filmes, nanofibras, espumas, etc.). Ele também pode ser facilmente misturado com outros polímeros para produzir copolímeros que exibem diferentes propriedades físico-químicas e biodegradabilidade (MOHAMED; YUSOH, 2015).

A biodegradação e a biorreabsorção do polímero, correspondem à degradação do produto e à eliminação total do corpo, respectivamente. A degradação dos dispositivos PCL implantados envolve a hidrólise das ligações éster das cadeias poliméricas (HEIMOWSKA et al., 2017). A degradação hidrolítica é um processo de 2 fases.

Na primeira fase, ao penetrar na massa do polímero, a água causa a cisão da cadeia. Esta fase mostra um padrão linear de primeira ordem controlado e previsível, dependente da permeabilidade à água e do comprimento do polímero.

Já a segunda fase começa quando o polímero é altamente cristalino e atinge um comprimento de cadeia de baixo peso molecular em torno de 3.000 a 5.000 Da, permitindo que pequenos fragmentos se difundam através da matriz polimérica. Os produtos finais da degradação (CO_2 e H_2O) são totalmente eliminados do corpo (WOODWARD et al., 1985).

As inúmeras vantagens e ampla gama de funções dos sistemas PCL levaram ao desenvolvimento de produtos e estimularam cientistas e médicos a usar o polímero em uma ampla gama de aplicações, principalmente biomédicas (ULERY et al., 2011). As aplicações biomédicas dele, particularmente aquelas que se concentram nas novas oportunidades oferecidas pelos dispositivos PCL, apoiam a segurança do mesmo, como usado no estimulador de colágeno baseado em PCL recentemente desenvolvido (WOODRUFF; HUTMACHER, 2010).

As suturas estavam entre os primeiros dispositivos feitos de polímeros sintéticos absorvíveis, incluindo o PCL, pois possuem a vantagem de degradação lenta reproduzível em tecido biológico. O copolímero de policaprolactona e poliglicólido entra na composição da conhecida como sutura monofilamentar Monocryl™, amplamente utilizado em vários campos cirúrgicos por muitos anos (PARADISO; JAMES, 2008). Além de manter alta resistência à tração e induz mínima reação tecidual após o implante em favor de sua segurança.

O PCL é adequado para entrega de medicamentos a longo prazo devido à sua alta permeabilidade a muitos medicamentos, excelente biocompatibilidade,

biodegradabilidade lenta e bioreabsorvibilidade. Ele é frequentemente utilizado em implantes em vários tecidos, extensivamente em andaimes 3D, afim de promover o reparo e regeneração no osso, pele ou outros tecidos (HE et al., 2013) e na engenharia de enxertos autólogos (AVOLIO et al., 2015). Da mesma forma, o PCL é um ator chave devido às suas propriedades físico-químicas (baixo ponto de fusão), propriedades mecânicas (moldabilidade) e longevidade. A impressão 3D produz estruturas por meio de deposição de camadas sucessivas, por meio de processo computadorizado, com o intuito de reparar e substituir tecidos e / ou órgãos.

A degradação do PCL ocorre por meio de hidrólise e é caracterizada por um processo de degradação em massa quando a água penetra nas microesferas, causando hidrólise progressiva das ligações éster de dentro para fora de toda a matriz polimérica.

Primeiro, o comprimento e o peso molecular da cadeia do polímero diminuem com o tempo, enquanto a massa, o volume e a forma do implante permanecem inalterados. Mais tarde, quando a hidrólise produz cadeias de baixo peso molecular, ocorre a difusão dos pequenos fragmentos de polímero (WOODRUFF; HUTMACHER, 2010). Nas microesferas, o PCL apresenta regiões amorfas e cristalinas, em que as regiões amorfas são mais facilmente hidrolisadas do que as regiões cristalinas.

A longevidade das microesferas está diretamente ligada em última análise, da degradação hidrolítica das regiões cristalinas do PCL. A diferença distintiva na linha de produtos Ellansé é o comprimento da cadeia, ou seja, o peso molecular das cadeias PCL iniciais dentro das microesferas.

O colágeno, a proteína mais predominante no corpo humano e na pele, e um dos principais componentes da matriz extracelular (ECM), não tem apenas um papel estrutural essencial de suporte, mas é uma proteína funcional que interage em diferentes níveis celulares. Na pele, o colágeno tipo I (85%) e tipo III (10%) são predominantes.

No envelhecimento, afetando gordura, ossos, músculos e ligamentos, perda de colágeno, sua desorganização e fragmentação desempenham um papel central nas alterações cutâneas associadas com também alterações em outros componentes da MEC (UITTO, 2008) A fragmentação das fibras de colágeno prejudica sua interação com os fibroblastos, induzindo modificação da morfologia celular, reduzindo assim as forças mecânicas. A diminuição do colágeno é acompanhada por um aumento nos níveis de metaloproteinase. O processo de envelhecimento relacionado ao colágeno foi

extensivamente investigado e revisado (SHIN et al., 2019).

O PCL é um estimulador de colágeno, conforme demonstrado em animais e humanos tratados com os produtos S-PCL e / ou M-PCL. As biópsias examinadas em histologia usando coloração específica (*Picro-Sirius Red*) mostraram um aumento do colágeno e permitiram a determinação de subtipos de colágeno. Ambos os produtos S e M induziram a produção de colágeno.

Em animais, o produto M induziu colágeno tipo III e tipo I na fase inicial, e mais tarde predominantemente colágeno tipo I, que se deposita em torno das microesferas PCL (NICOLAU, 2020), de acordo com a sequência do processo de cicatrização. A produção de colágeno foi confirmada pela primeira vez em humanos em biópsias feitas 13 meses após a injeção do produto M no nível da têmpera de pacientes dispostos a se submeter à cirurgia de levantamento das têmporas (KIM; Van Abel, 2015).

Em um estudo recente, a produção de colágeno foi evidenciada em humanos na biópsia da têmpera, após o tratamento com o produto M usando uma técnica de injeção diferente. Novas fibras de colágeno foram demonstradas por colorações específicas e imunohistoquímica em 1 ano após o tratamento. Muitos fibroblastos foram encontrados perto das microesferas PCL.

Curiosamente, novas fibras de elastina também foram formadas e a neovascularização com novos capilares também observada (KOURBETI et al., 2014). A produção de colágeno tipo I induzida por PCL também foi demonstrada por imuno-histoquímica em biópsias humanas.

3.3 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

A CaHa ou hidroxiapatita de cálcio é um bioestimulador de colágeno sintético injetável. No Brasil ele possui dois nomes comerciais, que são Radiesse® e Rennova® Diamond Lido, os mesmos são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (ANVISA, 2021).

A sua principal substância é a CaHa, em que 30% são microesferas sintéticas de hidroxiapatita de cálcio e 70% é gel transportador aquoso, composto por água estéril, glicerina e carboximetilcelulose de sódio (WERSCHLER, 2010).

Em 2014, (WERSCHLER, 2010) o autor realizou um estudo com 24 mulheres, a fim de comparar a produção de elastina e a neocolagênese produzida pela CaHA e pelo ácido hialurônico (HA). Esse estudo tratou essas mulheres com dose únicas de produtos, em que as mesmas foram avaliadas através de biopsia. Após 4 e 9 meses da aplicação, os resultados revelaram uma remodelação tecidual menos ativa nas pacientes tratadas com o HA, nas que foram tratadas com CaHa (YUTSKOVSKAYA et al., 2014).

O CaHa também é considerado um produto biocompatível e alto grau de segurança, pois o mesmo é produzido pelo corpo humano (dentes e ossos). Sendo assim, ele possui uma baixa resposta inflamatória, determinada pelo tamanho regular das micropartículas e característica de superfície lisa (MAAS, 2010).

Uma outra característica é que ele é classificado como um preenchedor semipermanente, pois tem a duração média de 12 a 18 meses. Entretanto, em alguns casos pode chegar até 24 meses em alguns pacientes. O tempo depende de vários fatores, tais como movimento dinâmico da área injetada, metabolismo e até mesmo a idade do paciente (JACOVELLA, 2010).

Além de todas essas características citadas acima, ele possui a vantagem de ser biodegradável. Portanto, é eliminado pelo organismo através fagocitose por macrófagos, que decompõem as microesferas em íons de cálcio e fosfato, eliminados na urina (Machado Filho et al., 2013).

Em relação a aplicação, a CaHa necessita ser injetado na derme profunda ou média, com o objetivo de estimular o colágeno seja eficiente. Sendo assim, não são recomendadas as injeções superficiais ou dérmicas intradérmicas, pois podem causar nódulos visíveis na derme superficial (MAAS, 2010).

As principais indicações desse bioestimulador são duas: *i*) criar volume; e *ii*) preencher locais que necessitam de reparo. Isso só será possível através da bioestimulação de um novo colágeno do próprio paciente (Machado Filho et al., 2013).

Em 2016, a hidroxiapatita de cálcio recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA), com a finalidade de tratar pacientes com lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Um estudo realizado em 2013 com 26 pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV (RAUSO et al., 2013), em que foi avaliado a eficácia e segurança da reabilitação em uma única etapa. Nesse estudo, houve uma boa tolerância as sessões de reabilitação em uma etapa, em que, de forma unânime,

foi relatada uma alta satisfação com os resultados.

O CaHA tem eficácia na reparação em áreas que necessitam de volume e preenchimento. Suas principais indicações são para correção de sulcos entre graves e moderados na área nasal, área da face, rugas peribucais, comissura labial, malar/zigomático, região temporal, terço médio da face, contorno mandibular, prega mentoniana e mãos (DONIS et al., 2015).

Apesar de ser indicada para várias áreas da face, algumas regiões são contraindicadas, tais como área periorbicular, lábios e glabella. Além disso, existem outras contraindicações para a utilização da CaHa, como por exemplo silicone, as combinações de tratamentos com preenchedores permanentes e polimetilmetacrilato (JACOVEILA, 2008).

Outras adversidade, tais como granulomas, celulite, necrose e formação de nódulos, também foram revelados nos casos de tratamento com o bioestimulador. Alguns autores afirmam que grande parte desses eventos podem ser mitigados com técnica e planejamento apropriado (YUTSKOVSKAYA et al., 2014).

3.4 Comparação entre os bioestimuladores de colágeno

Na literatura, os bioestimuladores classificam-se da seguinte forma: i) permanentes; e ii) semipermanentes. Uma outra característica são os mecanismos de ação, ou seja, de que forma eles agem no organismo e por fim as indicações e contraindicações de cada produto. É possível observar com mais detalhes na tabela 3.1.

Produto	Classificação	Mecanismo de ação	Indicações	Contraindicações
PLLA	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para os novos tecidos.	<ul style="list-style-type: none"> • Região temporal, malar, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes; • Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; • Correção de cicatrizes de acne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lábios; • Região perioral; • Região periorbitária; • Região frontal; • Combinação com preenchedor permanente.
CaHa	Semipermanente		<ul style="list-style-type: none"> • Áreanasal, comissura labial, rugas peribuciais, malar/zigomático, contorno mandibular; • Região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento; • Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; • Correção de cicatrizes de acne. 	<ul style="list-style-type: none"> • Glabella; • Área periorbicular; • Lábios; • Combinação com preenchedor permanente.
PCL	Semipermanente		<ul style="list-style-type: none"> • Áreas superior, média e inferior da face. • Correção de dobras nasolabiais; 	<ul style="list-style-type: none"> • Região periórbita (pálpebras, olheiras e “pés de galinha”); • Glabella; • Lábios.

Tabela 3.1: Comparação dos preenchedores dérmicos bioestimuladores. Baseado em (LIMA; SOARES, 2020)

4 Conclusão

Esta compacta revisão examina os bioestimuladores de colágeno, inicialmente extraindo 2190 artigos de diferentes áreas usando termos de pesquisa e, em seguida, eliminando e finalizando 4 artigos. Como explicado em capítulos anteriores, o número enxuto de artigos é porque não se trata de uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL) e sim de uma pequena revisão. Apesar de existir uma abrangente literatura sobre o assunto, entrou-se em consenso que apenas 3 artigos seriam o suficiente para mostrar a relevância que o assunto possui.

O objetivo foi realizar um levantamento dos principais bioestimuladores de colágeno injetáveis. Esta pesquisa visa cobrir trabalhos significativos realizados de 2017 até a presente data.

A revisão mostra uma síntese das características, os mecanismos de ações, indicações e contraindicações dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. O trabalho exclusivo neste domínio vai facilitar o aprendizado das técnicas de utilização, como os mesmos devem e podem agir. Além das partes que podem ser ou não aplicadas. O trabalho em comento funciona como manual dos três bioestimuladores presentes no mesmo.

Bibliografia

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. *Dermatology*, v. 219, n. 4, p. 303–308, 2009. ISSN 10188665.

ANVISA. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)*. 2021. <https://consultas.anvisa.gov.br>. Acessado em: 07-07-2021.

APIKIAN, M.; ROBERTS, S.; GOODMAN, G. J. Adverse reactions to poly-lactic acid injections in the periorbital area. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 6, n. 2, p. 95–101, 2007. ISSN 14732130.

AVOLIO, E.; CAPUTO, M.; MADEDDU, P. Stem cell therapy and tissue engineering for correction of congenital heart disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 3, n. JUN, p. 1–17, 2015. ISSN 2296634X.

BEER, K. A single-center, open-label study on the use of injectable poly-L-lactic acid for the treatment of moderate to severe scarring from acne or varicella. *Dermatologic Surgery*, v. 33, n. SUPPL. 2, p. 159–167, 2007. ISSN 10760512.

BEER, K. Dermal Fillers and Combinations of Fillers for Facial Rejuvenation. *Dermatologic Clinics*, Elsevier Ltd, v. 27, n. 4, p. 427–432, 2009. ISSN 07338635. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2009.08.011>>.

BURGESS, C. M. Treatment of facial asymmetry with poly-L-lactic acid: A case study. *Aesthetic Plastic Surgery*, v. 32, n. 3, p. 552–554, 2008. ISSN 0364216X.

DONIS, A. A.; GUTIÉRREZ, P. G.; DOMÍNGUEZ, N. R.; MORENO, G. S.; Ruiz Ávila, J. Revisión de materiales de relleno. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, v. 13, n. 1, p. 54–64, 2015. ISSN 16654390.

FITZGERALD, R.; VLEGGAR, D. Facial volume restoration of the aging face with poly-l-lactic acid. *Dermatologic Therapy*, v. 24, n. 1, p. 2–27, 2011. ISSN 13960296.

HAMILTON, T.; BURGESS, C. Considerations for the use of injectable poly-l-lactic acid in people of color. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, v. 9 5, p. 451–6, 2010.

HE, Y.; KILSBY, S.; TUCK, C.; WILDMAN, R.; CHRISTIE, S.; EDMONSON, S.; YANG, H. Processing biodegradable polycaprolactone through 3d printing. *24th International SFF Symposium - An Additive Manufacturing Conference, SFF 2013*, p. 200–214, 01 2013.

HEIMOWSKA, A.; MORAWSKA, M.; BOCHO-JANISZEWSKA, A. Biodegradation of poly(-caprolactone) in natural water environments. *Polish Journal of Chemical Technology*, v. 19, n. 1, p. 120–126, 2017. ISSN 18994741.

JACOVEILA, P. F. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse®) for facial augmentation. *Clinical Interventions in Aging*, v. 3, n. 1, p. 161–174, 2008. ISSN 11769092.

JACOVELLA, P. F. Calcium hydroxylapatite. *Reactions Weekly*, n. 1295-1296, p. 11, 2010. ISSN 0114-9954.

KIM, J. A.; Van Abel, D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, v. 17, n. 2, p. 99–101, 2015. ISSN 14764180. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/14764172.2014.968586>>.

KITCHENHAM, B.; CHARTERS, S. *Guidelines for performing Systematic Literature Reviews in Software Engineering*. 2007.

KONTIS, T. C. Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plastic Surgery*, v. 15, n. 1, p. 58–64, 2013. ISSN 21686076.

KOURBETI, I. S.; ZIAKAS, P. D.; MYLONAKIS, E.; DIVISION, I. D.; HOSPITAL, R. I.; DISEASES, I. Us Cr Ip Ce Pt Cr Ip Pt. p. 1–27, 2014.

KRUGLIKOV, I. L. Neocollagenesis in Non-Invasive Aesthetic Treatments. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, v. 03, n. 01, p. 1–5, 2013. ISSN 2161-4105.

LABET, M.; THIELEMANS, W. Synthesis of polycaprolactone: A review. *Chemical Society Reviews*, v. 38, n. 12, p. 3484–3504, 2009. ISSN 14604744.

LACOMBE, V. Sculptra: A stimulatory filler. *Facial Plastic Surgery*, v. 25, n. 2, p. 95–99, 2009. ISSN 07366825.

LAM, S. M.; AZIZZADEH, B.; GRAIVIER, M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): Technical considerations in soft-tissue contouring. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 118, n. 3 SUPPL., p. 55–63, 2006. ISSN 00321052.

LIMA, N. B. de; SOARES, M. D. L. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*, p. 1–18, 2020. ISSN 2357-8041.

LOWE, N. J. Optimizing poly-L-lactic acid use. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, v. 10, n. 1, p. 43–46, 2008. ISSN 14764172.

LOWE, N. J.; MAXWELL, C. A.; LOWE, P.; SHAH, A.; PATNAIK, R. Injectable poly-L-lactic acid: 3 Years of aesthetic experience. *Dermatologic Surgery*, v. 35, n. SUPPL. 1, p. 344–349, 2009. ISSN 10760512.

MAAS, N. H. A. C. S. Calcium hydroxylapatite. *Reactions Weekly*, n. 1295-1296, p. 11, 2010. ISSN 0114-9954.

Machado Filho, C. D. S.; SANTOS, T. C. dos; RODRIGUES, A. P. L. J.; CUNHA, M. G. da. PolyLlactic acid: A biostimulating agent. *Surgical Cosmetic Dermatology*, v. 5, n. 4, p. 345–350, 2013. ISSN 1984-5510.

MOHAMED, R. M.; YUSOH, K. A Review on the Recent Research of Polycaprolactone (PCL). *Advanced Materials Research*, v. 1134, p. 249–255, 2015.

NAKAGAWA ELISA YUMI; SCANNAVINO, K. R. F. F. S. C. P. F. F. F. C. *Revisão sistemática da literatura em engenharia de software : teoria e prática*. first. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

NICOLAU, J. M.-H. P. J. Neocollagenesis after injection of a polycaprolactone based dermal filler in a rabbit. p. 19–26, 2020.

PARADISO, A.; JAMES, R. O. Lepreon and Phyrkos in 421-420. *Klio*, v. 90, n. 1, p. 27–35, 2008. ISSN 00756334.

PARK, T. H.; YEO, K. K.; SEO, S. W.; KIM, J. K.; LEE, J. H.; PARK, J. H.; RAH, D. K.; CHANG, C. H. Clinical experience with complications of hand rejuvenation. *Journal of*

Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Elsevier Ltd, v. 65, n. 12, p. 1627–1631, 2012. ISSN 17486815. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2012.06.008>>.

PETERSON, J. D.; GOLDMAN, M. P. Rejuvenation of the aging chest: A review and our experience. *Dermatologic Surgery*, v. 37, n. 5, p. 555–571, 2011. ISSN 10760512.

RAUSO, R.; CURINGA, G.; RUSCIANI, A.; COLELLA, G.; AMORE, R.; TARTARO, G. Safety and efficacy of one-step rehabilitation of human immunodeficiency virus-related facial lipoatrophy using an injectable calcium hydroxylapatite dermal filler. *Dermatologic Surgery*, v. 39, n. 12, p. 1887–1894, 2013. ISSN 10760512.

RENDON, M. I. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-l-lactic acid: Observations and practical recommendations based on clinical experience over 5years. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 11, n. 2, p. 93–100, 2012. ISSN 14732130.

RENDON, M. I.; CARDONA, L. M.; PINZON-PLAZAS, M. Treatment of the aged hand with injectable poly-l-lactic acid. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, v. 12, n. 6, p. 284–287, 2010. ISSN 14764172.

SADICK, N. S.; ANDERSON, D.; WERSCHLER, W. P. Addressing volume loss in hand rejuvenation: A report of clinical experience. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, v. 10, n. 4, p. 237–241, 2008. ISSN 14764172.

SADICK, N. S.; PALMISANO, L. Case study involving use of injectable poly-L-lactic acid (PLLA) for acne scars. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 20, n. 5, p. 302–307, 2009. ISSN 09546634.

SCHULMAN, M. R.; LIPPER, J.; SKOLNIK, R. A. Correction of chest wall deformity after implant-based breast reconstruction using poly-l-lactic acid (Sculptra). *Breast Journal*, v. 14, n. 1, p. 92–96, 2008. ISSN 1075122X.

SHERMAN, R. N. Sculptra: the New Three-Dimensional Filler. *Clinics in Plastic Surgery*, v. 33, n. 4, p. 539–550, 2006. ISSN 00941298.

SHIN, J. W.; KWON, S. H.; CHOI, J. Y.; NA, J. I.; HUH, C. H.; CHOI, H. R.; PARK, K. C. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 9, 2019. ISSN 14220067.

THIOLY-BENSOUSSAN, D. A new option for volumetric restoration: Poly-l-lactic acid. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 20, n. SUPPL. 1, p. 12–16, 2006. ISSN 09269959.

UITTO, J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, v. 7 2 Suppl, p. s12–6, 2008.

UITTO, J.; BERNSTEIN, E. F. Molecular mechanisms of cutaneous aging: Connective tissue alterations in the dermis. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, Elsevier Masson SAS, v. 3, n. 1, p. 41–44, 1998. ISSN 10870024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/jidsymp.1998.10>>.

ULERY, B. D.; NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, v. 49, n. 12, p. 832–864, 2011. ISSN 08876266.

VLEGGAR, D. Soft-tissue augmentation and the role of poly-L-lactic acid. *Plastic and Reconstructive Surgery*, v. 118, n. 3 SUPPL., p. 46–54, 2006. ISSN 00321052.

WERSCHLER, J. V. L. Y. A. Y. W. P. Calcium hydroxylapatite. *Reactions Weekly*, NA;, n. 1295-1296, p. 11, 2010. ISSN 0114-9954.

WOODRUFF, M. A.; HUTMACHER, D. W. The return of a forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science (Oxford)*, v. 35, n. 10, p. 1217–1256, 2010. ISSN 00796700.

WOODWARD, S. C.; BREWER, P. S.; MOATAMED, F.; SCHINDLER, A.; PITT, C. G. The intracellular degradation of poly(ϵ -caprolactone). *Journal of Biomedical Materials Research*, v. 19, n. 4, p. 437–444, 1985. ISSN 10974636.

YUTSKOVSKAYA, Y.; KOGAN, E.; LESHUNOV, E. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, v. 13, n. 9, p. 1047–1052, September 2014. ISSN 1545-9616. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/25226004>>.