



**FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE  
ESPECIALIZAÇÃO DE HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

Roberta Wander Rosa

**BIOESTIMULADORES: A NOVA ERA DA  
HARMONIZAÇÃO FACIAL – REVISÃO DE LITERATURA**

Uberlândia - MG

2022



Roberta Wander Rosa

## **BIOESTIMULADORES: A NOVA ERA DA HARMONIZAÇÃO FACIL – REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: PhD Dra. Alida Lúcia Cardoso

Uberlândia – MG

2022



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

**TERMO DE APROVAÇÃO**

A aluna, Roberta Wander Rosa, matriculada no Curso de Especialização em Harmonização Orofacial, apresentou e defendeu a presente Monografia, tendo sido considerada ( )

UBERLÂNDIA \_\_/\_\_/\_\_.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho para todos da minha família, amigos e professores da especialização que viveram comigo esta jornada.

## RESUMO

A demanda em procedimentos estéticos aumentou, tornando o desenvolvimento de novos procedimentos que auxiliam na prevenção e reestruturação facial, cada vez mais frequentes. Sabemos que o envelhecimento já é algo esperado, porém ele pode ser acelerado por alguns fatores extrínsecos e intrínsecos, como o sol, e até mesmo alguns alimentos. Com isso, o procedimento de bioestimulação de colágeno surgiu para aumentar a produção de colágeno e suavizar as expressões faciais, causadas pelo envelhecimento. Seu uso pode deixar a pele mais firme, com um contorno mais definido, textura e brilho, por meio de uma leve resposta inflamatória na derme, causada pelo princípio ativo do bioestimulador, que ativa os fibroblastos a produzirem colágeno novamente, preenchendo áreas lipoatróficas. Para que possa abranger todas as queixas dos pacientes, foi desenvolvido diversos ativos diferentes de bioestimuladores no mercado estético. Entre eles, o ácido poli-l-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL). Desse modo, com base na relevância dos bioestimuladores para o mercado estético atual, o objetivo deste trabalho foi avaliar a ação e as propriedades do ácido poli-l-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e policaprolactona (PCL) e, por fim, realizar uma análise comparativa entre as três substâncias.

**Palavras-chave:** bioestimuladores, ácido poli-l-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL).

## **ABSTRACT**

The demand for aesthetic procedures has increased, making the development of new procedures that help in the prevention and facial restructuring, increasingly frequent. We know that aging is already expected, but it can be accelerated by some extrinsic and intrinsic factors, such as the sun, and even some foods. With this, the collagen biostimulation procedure emerged to increase collagen production and soften facial expressions, caused by aging. Its use can make the skin firmer, with a more defined contour, texture and shine, through a slight inflammatory response in the dermis, caused by the active principle of the biostimulator, which activates fibroblasts to produce collagen again, filling lipoatrophic areas. In order to cover all patient complaints, several different active biostimulators were developed in the aesthetic market. Among them, poly-l-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA) and polycaprolactone (PCL). Thus, based on the relevance of biostimulators for the current aesthetic market, the objective of this work was to evaluate the action and properties of poly-l-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA) and polycaprolactone (PCL) and, finally, perform a comparative analysis between the three substances.

**Keywords:** collagen biostimulators, poly-l-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA) and polycaprolactone (PCL).

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
2. METODOLOGIA .....	09
3. DESENVOLVIMENTO.....	09
4. CONCLUSÃO .....	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	13

## 1. INTRODUÇÃO

Hoje a grande queixa entre os pacientes da Harmonização Orofacial (HOF) é pelo envelhecimento facial, assim para uma eficaz recuperação ou manutenção dos contornos faciais, é necessário entendermos como ocorre o envelhecimento da face. O mesmo é consequência de diversos fatores intrínsecos e extrínsecos, que são interrelacionados e que contribuem de forma significativa para a manifestação dos principais sinais do envelhecimento, como as rugas, as manchas, alterações de textura, flacidez, sulcos ou queda da pálpebra superior, entre outros.

O envelhecimento extrínseco, também chamado de fotoenvelhecimento, ocorre devido as exposições aos raios ultravioletas (UVA, UVB e luz visível), que estimulam junto com outros fatores como poluição, tabagismo, álcool e hábitos nutricionais a formação de radicais livres. Já o envelhecimento intrínseco ou cronológico é influenciado por fatores genéticos, por tanto inevitável. Com a idade, há um declínio das funções vitais do corpo, a redução das renovações celulares, os déficits hormonais, a diminuição de melanócitos, a deformação das fibras elásticas e redução da síntese da principal proteína responsável pela sustentação da pele, o colágeno, resultando em uma pele mais fina, com rugas e linhas (FRAZZEN, JM et al., 2013).

Para atender a queixa da maioria dos pacientes, nas últimas décadas foi desenvolvido um produto com maior segurança, eficácia e duração, uma nova geração de preenchedores, conhecidos como estimuladores de colágeno, caracterizam-se por sua longa duração de ação e propriedades bioestimulantes. Possuindo as características de serem biocompatíveis, terem migração mínima, fácil aplicação, biodisponibilidade, não carcinogênicos e não alergênicos, efeito duradouro e degradação lenta, estáveis, aplicação indolor, tempo mínimo de recuperação e seguro. (GOLDBERG et al., 2013).

Os preenchedores e bioestimuladores de colágeno possuem três classificações, temporários, semi-permanentes ou permanentes. As diferenças entre eles estão nos diversos mecanismos de ação e no tempo de permanência do material no tecido. Atualmente, os utilizados com maior frequência são os temporários, visto que o processo de envelhecimento é dinâmico, fato que torna viável corrigir o defeito estético à medida que surge (SÁNCHEZ-CARPINTERO et al., 2010).

Foi desenvolvido diversos ativos diferentes de bioestimuladores no mercado estético. Entre eles, o ácido poli-l-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) são agentes sintéticos indutores da produção de colágeno que têm ganhado destaque no meio estético. Esses bioestimuladores atuam no local de aplicação promovendo um aumento na produção de colágeno endógeno e prometem efeitos rejuvenescedores duradouros.



## 2. METODOLOGIA

O presente estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão da literatura. Para atender ao objetivo proposto, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados: Portal CAPES, Google Acadêmico, Scielo e Pubmed. Foram selecionados artigos científicos e livros publicados nos idiomas, português ou inglês no período entre os anos de 2000 e 2022. Os termos utilizados na busca foram: “ácido poli-L-láctico”, “hidroxiapatita de cálcio”, “policaprolactona”, “rejuvenescimento facial” e “bioestimulador de colágeno”.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO

O ácido poli-l-láctico (PLLA), é um polímero sintético injetável que possui as propriedades de ser biocompatível e biodegradável, conhecido comercialmente como SCULPTRA®. O produto se apresenta na forma de um pó liofilizado em frasco estéril, contendo componentes como: manitol não pirogênico (uma substância que melhora a liofilização das partículas), croscarmelose (uma substância com ação emulsificante) e micropartículas de ácido poli-l-láctico. O mesmo deve ser diluído em 8ml de água destilada de 24 a 72 horas antes da sua utilização. (HADDAD et al., 2020)

O bioestimulador PLLA atua de forma dependente da resposta do organismo, com isso, seus efeitos não são imediatos, e sim graduais, aparecendo ao longo dos meses após a aplicação. No entanto, apesar de ter um efeito demorado, os resultados são duradouros, podendo permanecer por até dois anos, prazo esse que é superior aos nove meses que leva para a sua degradação tecidual (CUNHA et al., 2016; SANTINI et al., 2013).

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

Um fator crítico para o sucesso do tratamento, é o plano de aplicação. O material pode ser aplicado em três planos diferentes, supraperiosteal, subdérmico e subcutâneo. A escolha em qual será o plano de aplicação do PLLA depende da condição do paciente. É aplicado no plano supraperiosteal em áreas com suporte ósseo, no subcutâneo onde não houver alicerce ósseo, e subdérmico em casos de frouxidão da pele. Promovendo assim, a melhora no contorno facial, incluindo as

linhas mandibulares, sulcos nasogenianos, região temporal, região malar e a correção de linhas de marionetes, restaurando a harmonia da face (BEER, 2009).

O uso do PLLA deve ser evitado em áreas faciais como regiões perioral e periorbitais, que são regiões de hiper mobilidade, e não está indicado para a região frontal e preenchimento de lábios. A aplicação não é realizada também diretamente em rugas, linhas e sulcos. Possui contraindicação em crianças, gestantes, lactantes e em pacientes que fazem o uso de imunossuppressores, tabagismo pesado e ansiosos por resultados imediatos, além de evitar o seu uso em pacientes que apresentem hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes (VOCHELLE, 2004).

### **Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA)**

A hidroxiapatita de cálcio é utilizada em Otorrinolaringologia, Odontologia e Radiologia há muitos anos, mas atualmente está ganhando popularidade na estética facial em forma do produto Radiesse (Merz Pharmaceuticals GmbH – Frankfurt, Alemanha), usado para repor o volume perdido na face média e inferior. Radiesse foi aprovado pelo FDA no final de 2006 para uso no tratamento de rugas moderadas a graves, como rítmicas nasolabiais, e no tratamento da lipoatrofia facial associada ao vírus HIV (SILVERS et al., 2006; GRAIVIER et al., 2007).

O Radiesse é considerado um dos preenchimentos dérmicos semipermanentes sintéticos de longa duração, preenchedor e estimulador de colágeno à base de hidroxiapatita de cálcio (CaHA), suspenso em um carreador de gel de carboximetilcelulose aquoso. As partículas de CaHA atuam como um suporte para a formação de novos tecidos e estimulando a formação de colágeno ao redor das microesferas, levando ao espessamento da derme ao longo do tempo. As partículas esféricas de CaHA são fagocitadas, degradadas como cálcio e fosfato e eliminadas pelo sistema renal. O CaHA é biocompatível com uma composição idêntica aos ossos, possui um baixo potencial de antigenicidade, reação de corpo estranho e resposta inflamatória mínima. (GOLDBERG, et al., 2018; LEE & LORENC, 2016; COURDEROT-MASUYER, et al., 2016; WOLLINA, et al., 2020; LOGHEM, et al., 2015).

As microesferas podem estimular a produção endógena de colágeno, sendo um produto que fornece reposição de volume e bioestimulação de colágeno como o mecanismo principal de ação. O aumento inicial é proporcionado pelo preenchimento CaHa altamente viscoelástico usado não diluído ou ligeiramente diluído fornece correção imediata que é gradualmente seguida pela formação de colágeno, é bem adequado para colocação supraperiosteal e subdérmica. O resultado é uma melhoria estética duradoura, maior ou igual a 18 meses. Quando usado na forma hiperdiluída (ou seja, 1,5ml de produto mais 1,5 ml de diluente) possui um efeito volumizador imediato mínimo ou ausente, devido a dispersão do gel de carboximetilcelulose, gerando apenas remodelação tecidual ao longo prazo pelas microesferas de CaHA e permitindo sua injeção mais superficial para rejuvenescimento dérmico e tratamento de maiores áreas (ALMEIDA AT, et al. 2019).

No plano periosteal, a CaHA se comporta como preenchedor nos compartimentos de gordura, fornecendo sustentação aos tecidos sobrepostos. Pelo fato de ter alta viscosidade permite que a CaHA seja estável e não se desloque após a aplicação. Logo após o procedimento os resultados já começam a ser visíveis, o gel carreador é absorvido pelo organismo ao longo dos meses, restando apenas as microesferas de hidroxapatita 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 logo de vários meses e anos (TANSAVATDI; MANGAT, 2011).

Dado o alto nível de segurança associado ao uso do preenchedor de CaHA, existem poucas contraindicações absolutas. Estes incluem: infecções cutâneas agudas ou crônicas ou a presença de corpos estranhos (por exemplo, silicone) envolvendo o local a ser tratado, doenças sistêmicas do colágeno, gravidez, amamentação e expectativas irreais do paciente. História de cicatriz quelóideana, distúrbio hemorrágico ou uso contínuo de retinóides orais são contraindicações relativas, e o paciente deve ser consentido adequadamente. (GOLDBERG, et al., 2018).

### **Policaprolactona (PCL)**

Assim como o PLLA e a CaHA que são preenchedores cutâneos biodegradáveis e bioestimuladores de colágeno, a policaprolactona (PCL) (Ellansé®) é um novo estimulador de colágeno biodegradável, introduzido no mercado estético em 2009. Pertence a uma nova geração, possuindo exclusiva mecânica de ação, oferece dois benefícios sinérgicos: a volumização imediata da área por meio da Carboximetilcelulose e o estímulo de colágeno, por meio das Microesferas de Policaprolactona. Sendo considerado o 2 em 1, possuindo a maior durabilidade do mercado, além disso, o produto é bem prático, já vem pronto para uso, sem necessidade de diluição. São 12 anos do uso de Ellansé no mundo e sua segurança é cientificamente comprovada. Em uma análise de eventos adversos desde o lançamento em 2009 até 2020 a taxa foi de 0,0572%, ou seja, 1 evento em 1.780 seringas (SINCLAIR PHARMA, 2021).

A PCL é possui uma composição de 70% de um gel carreador e 30% de microesferas sintéticas de PCL. As microesferas possuem um tamanho de 25 a 50µm de diâmetro, impedindo-as de serem fagocitadas. Além disso, elas são degradadas em produtos não tóxicos que são metabolizados em CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O e eliminados por vias normais. (LIN; CHRISTEN, 2020)

Em relação a sua durabilidade, comercialmente existem quatro versões de preenchimento dérmico à base de PCL: Ellansé-S®, Ellansé-M®, Ellansé-L®, Ellansé-E®; com longevidade esperada de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente. A única característica diferente entre elas, que resulta na diferença de longevidade dos produtos, é o comprimento médio inicial das cadeias poliméricas individuais nas microesferas e o número de ligações éster, que aumentam em cada um dos produtos, e que se dividem progressivamente até o tamanho final de degradação. Somente

nesse momento que as microesferas colapsam, perdendo o efeito de andaime e, portanto, o volume ligado à neocolagênese. (KIM, et al.,2015; GOODWIN P., 2018).

Embora a PCL seja uma opção de tratamento para várias áreas da face, existem algumas regiões que são contraindicadas, como na região periorbital (pálpebras, olheiras, “pés de galinha”), glabella, devido risco de eventos isquêmicos oculares que podem levar à perda da visão, e lábios. Também são contraindicados pacientes com alergias graves manifestadas por histórico de anafilaxia; doença cutânea aguda ou crônica (infecção ou inflamação); pacientes suscetíveis à formação de quelóides ou cicatrizes hipertróficas; pacientes usuários de cortisona, devido possibilidade de inibição do crescimento do tecido conjuntivo; e pacientes tratados anteriormente com preenchedores permanentes. (GOODWIN P., 2018).

#### **4. CONCLUSÃO**

O Ellansé, Sculptra e o Radiesse são preenchedores e bioestimuladores de colágeno disponíveis para volumizar os tecidos moles da face. São considerados uma tecnologia que exercem seu efeito estético promovendo a neocolagênese. O Ellansé estimula o colágeno à base do policaprolactona - PCL volumizando a face, corrige linhas de expressão, rugas, atua profundamente sob a pele para tratar as verdadeiras causas do envelhecimento facial, estimulando a produção natural de colágeno, fornecendo correção segura e duradoura e é indicado em várias situações clínicas. O Sculptra – ácido poli-L-lático – PLLA é um bioestimulador de colágeno biodegradável absorvida pelo organismo, é muito utilizado para tratamento estéticos, quando injetado melhora a qualidade da pele, restaura a firmeza perdida ao longo do tempo e traz de volta a sustentação. O Radiesse ajuda restaurar o volume da face, suaviza os sinais de envelhecimento, deixa a pele mais lisa, tornando uma aparência mais natural e estimula o processo de colagenase.

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

O uso desses bioestimuladores de colágeno e com as técnicas atuais utilizada na clínica de harmonização facial permite uma abordagem mais global para rejuvenescimento da face, levando a efeitos duradouros de melhora dos contornos e da flacidez facial. Por fim, um conjunto de situações se faz necessário para obter sucesso com a utilização dos bioestimuladores de colágeno como ter a visão de profundidade, volume e distribuição, realizar avaliação facial, indicação adequada do

tratamento, emprego da técnica correta, profissional capacitado para aplicar e relevância das características individuais do paciente.

## Referência

- ALMEIDA AT, FIGUEIREDO V, CUNHA, ALG, CASABONA G, FARIA JRC, ALVES EV, et al. **Recomendações de consenso para uso de hidroxiapatita de cálcio hiperdiluída (Radiesse) como agente bioestimulador facial e corporal.** Rev Cirur Plás Recons -Global Open. 2019;7(3):2160. Doi: 10.1097 / GOX.0000000000002160
- BEER K, AVELAR R. **Relationship between delayed reactions to dermal fillers and biofilms: facts and considerations.** Dermatol Surg. 2014;40:1175-9 doi <https://doi.org/10.1097/01.DSS.0000452646.76270.53>.
- 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.
- FRANZEN JM, SANTOS JMSR, ZANCANARO V. **Colágeno: uma abordagem para a estética.** RIES. 2013 Sept;2(2):49-61. doi:10.33362/ries.v2i2.161.
- GOLDBERG, D. GUANA, A.; VOLK, A.; DARO-KAFTAN, E. **Estudo de braço único para a caracterização da resposta do tecido humano ao ácido poli-L-lático injetável.** Dermatol Surg . 39 (6): 915–922. 2013.
- GOLDBERG DJ (ed): **Preenchimentos dérmicos.** Estética Dermatol. Basileia, Karger, 2018, vol 4, pp 47-80 DOI: 10.1159/000479136
- GOODWIN P. **Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers.** JAN. 2018 Out;7(Suppl 2):22-8. doi:<https://doi.org/10.12968/joan.2018.7.Sup2.22>
- HADDAD, A;KADUNC, B. V.; GUARNIERI, C; NOVIELLO, J.S; CUNHA, MG;PARADA, M.B. **Conceitos atuais no uso do ácido poli-lático para rejuvenescimento favel: revisão e aspectos práticos.** Surgical e Cosmetic Dermatology, v. 9, n.1, p. 60-71,201. Disponível em: [http://www.surgicalcosmetic.org.br/exportar-pdf/9/9\\_n1\\_552\\_pt/Conceitos-atuais-no-uso-do-acido-poli-lactico-para-rejuvenescimento-faciel--revisao-e-aspectos-praticos](http://www.surgicalcosmetic.org.br/exportar-pdf/9/9_n1_552_pt/Conceitos-atuais-no-uso-do-acido-poli-lactico-para-rejuvenescimento-faciel--revisao-e-aspectos-praticos).
- KIM JA, ABEL DV. **Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler.** J Cosmet Laser Ther. 2015;17(2):99-101. doi: 10.3109/14764172.2014.968586
- LEE, J.C.; LORENC, Z.P. **Synthetic Fillers for Facial Rejuvenation.** Clin Plastic Surg.,v. 43, p. 497–503, 2016.

- LIN, S.; CHRISTEN, M.O. **Polycaprolactone-based dermal filler complications: Aretrospective study of 1111 treatments.** Journal of Cosmetic Dermatology, v. 19, p.1907-1914, 2020.
- SÁNCHEZ-CARPINTERO, I.; CANDELAS, D.; RUIZ-RODRIGUES, R.; **Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones.** Actas Dermosifiliogr, v. 101, n. 5, p. 381-393. 2010.
- SANTINI, R.M.; SILVA, F.S.; CARDOSO, G.F. **Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial.** Rev Bras Cir Plást., v. 28, n. 2, p. 223-226, 2013.
- SINCLAIR PHARMA. **Relatório de supervisão pós-mercado ELLANSÉ.** 2020.
- TANSAVATDI, K.; MANGAT, D.S. **Calcium Hydroxyapatite Fillers.** Facial Plastic Surgery, v. 27, n. 6, p. 510-516, 2011.