Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ANIELE CRISTINA PERES TOMAZ

USO DE BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO TRATAMENTO DOS SINAIS DO ENVELHECIMENTO

RIO DE JANEIRO

2023

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ANIELE CRISTINA PERES TOMAZ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Amanda Rodrigues

Coorientadora: Sabrina Monteiro

RIO DE JANEIRO

2023

ANIELE CRISTINA PERES TOMAZ

UNIVERSIDADE UNIGRANRIO | Afya

USO DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO TRATAMENTO DOS SINAIS DO ENVELHECIMENO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza Herdy", como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Amanda Rodrigues

Coorientadora: Sabrina Monteiro

Aprovada em:

Barra da Tijuca 23 de Novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Amanda Pinto Rodrigues

Prof. Amanda Pinto Rodrigues

Juliana Amaral Santos

Prof. Juliana Amaral dos Santos

Rayane da S. Pereira

Prof. Rayane da Silva Pereira

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus que me permitiu que tudo isso acontecesse, ao longo da minha vida, e não somente nesses anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre de todos.

À minha família e amigos que me incentivaram e me fizeram chegar à conclusão do meu curso e início de uma nova carreira. Sou grata, em especial, á meu marido que foi o meu porto seguro, compartilhando comigo os inúmeros momentos de estresse e ansiedade e, certamente sem ele, nada disso seria possível.

A todos os professores por me proporcionar o conhecimento para o meu processo de formação profissional, por tanto que se dedicaram não só a ensinar como por terem me feito aprender. A palavra mestre nunca fará justiça aos professores dedicados, aos quais, sem nominar, terão os meus eternos e sinceros agradecimentos.

Às minhas orientadoras pelo suporte no pouco tempo que lhes coube, por suas correções e incentivos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Processo de envelhecimento 10
Figura 2- Escala de Glogau 11
Figura 3 – Restauração de volume com CaHa na face 17
Figura 4 - Aumento na espessura dérmica em 4 meses e em 7 meses 18
Figura 5 – Alterações nos níveis de expressão de colágeno e elastina 19
Figura 6 - Efeito após tratamento com Ácido Poli-L-Láctico 20
Figura 7 - PLLA em face para restaurar perda de volume na lipoatrofia 22
Figura 8- Técnicas de aplicação utilizadas no tratamento com PLLA 23
Figura 9- Efeito preenchedor em mãos com PCL 24
Figura 10 – Tratamento com Policaprolactona. 25
Figura 11 –Reação de corpo estranho 26
Figura 12 – Lâmina de tecido tratado com PLLA 27

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO..... 9

2- METODOLOGIA 13

3- RESULTADOS 14

4- DISCUSSÃO 25

5- CONCLUSÃO 29

USO DE BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO TRATAMENTO DOS SINAIS DO ENVELHECIMENTO

[1]Aniele Cristina Peres Tomaz

[1]Amanda Pinto Rodrigues

[2]Sabrina Nogueira Monteiro de Oliveira

RESUMO

A procura por procedimentos estéticos menos invasivos tem sido um atrativo para homes e mulheres que buscam uma melhora da qualidade e efeitos antienvelhecimento. Os sinais de envelhecimento são resultados de perdas volumétricas secundárias à remodelação óssea e à redistribuição da gordura facial, que resultam em rugas de expressão, trazendo um aspecto de envelhecimento. Visando diminuir esses sinais de envelhecimento, surgiram os bioestimuladores de colágeno, que têm a capacidade de ativar os fibroblastos, e assim estimular a produção de novas fibras colágenas, fornecendo à pele mais volume e preenchendo os locais de perda. Com o objetivo de trazer os principais bioestimuladores utilizados no processo de diminuição dos sinais de envelhecimento, esta pesquisa apresenta o efeito dos bioestimuladores, assim como suas características, indicações e contraindicações. Para elaboração, foram consultadas as plataformas de bases de dados da Pubmed, Scielo e Google Acadêmico utilizando a busca por: ”bioestimuladores de colágeno”, ”envelhecimento”, ” produção de colágeno”. Os bioestimuladores mais descritos foram o ácido poli-l-láctico (PLLA), Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) e Policaprolactona (PCL), que apresentaram capacidade de ativar os fibroblastos e produzirem colágeno como uma resposta inflamatória. Se demonstram seguros, biocompatíveis e bioabsorvíveis. Seus resultados são satisfatórios e duradouros para combater os sinais de envelhecimento, com poucos efeitos colaterais e rápida recuperação.

Palavras-chave: Bioestimuladores de colágeno. Envelhecimento. Produção de colágeno.

ABSTRACT

The search for less invasive aesthetic procedures has been an attraction for homes and women looking for improved quality and anti-aging effects. The signs of aging are the result of volumetric losses secondary to bone remodeling and the redistribution of facial fat, which bring about expression wrinkles, bringing an aging appearance. Aiming to reduce these signs of aging, collagen biostimulators have emerged, which have the ability to activate fibroblasts, and thus stimulate the production of new collagen fibers, providing the skin with more volume and filling in areas of loss. With the aim of bringing the main biostimulators used in the process of reducing signs of aging, this research presents the effect of biostimulators, as well as their characteristics, periodicity and contraindications. For elaboration, the Pubmed, Scielo and Google Scholar database platforms were consulted using the search for: “collagen biostimulators”, “aging”, “Aging process”, the most described biostimulators were poly-l-acid lactic acid (PLLA), Calcium Hydroxyapatite (CaHA) and Polycaprolactone (PCL), which have the ability to activate fibroblasts and produce collagen as an inflammatory response. They are proven to be safe, biocompatible and bioabsorbable. Its results are resistant and long-lasting to protect the signs of aging, with few side effects and quick recovery.

Keywords: Collagen biostimulators. Aging. Aging process

1. INTRODUÇÃO

O colágeno é uma proteína fibrosa insolúvel e tem como objetivo promover a integridade da pele, fornecendo-a força e elasticidade e participando do processo de cicatrização e regeneração de tecidos. Os colágenos tipo I e tipo III são os de maior interesse na área estética, pois são eles que conferem firmeza e elasticidade aos tecidos. Ele pode ser encontrado em várias estruturas do corpo, como unhas, ossos, pelos, derme cartilagens e tecido propriamente dito. Com o processo de envelhecimento, as proteínas de colágeno diminuem gradativamente, contribuindo para o aparecimento dos sinais do envelhecimento (Santos, 2023).

O colágeno tipo I é amplamente usado pelo corpo na engenharia dos tecidos, ajudando a compor ossos, dentina, tendões, cápsulas de órgãos, córnea, vasos sanguíneos e derme. O colágeno tipo III é o segundo menos abundante e pode ser encontrado na pele, útero, vasos arteriais e intestinos. É o primeiro a ter a produção natural diminuída ao longo do tempo (Pereira; Bastos, 2022)

Uma outra proteína importante na estética é a elastina. Uma proteína estrutural das fibras elásticas, que é produzida pelos fibroblastos e menos abundante que o colágeno. Consiste em fibras mais finas, comparadas com as fibras de colágeno, e é responsável por dar elasticidade aos tecidos. A presença da elastina na pele confere a mesma manutenção de uma pele jovem. Juntamente com o colágeno, ajudam a dar firmeza e sustentação à pele (Martins *et al*, 2019).

As células responsáveis pela produção dessas duas proteínas, colágeno e elastina, são os fibroblastos, que são as mais abundantes do tecido conjuntivo. São células jovens com intensa atividade de síntese e são as principais células da derme, tendo como função a produção de fibras colágenas (BWS Journal, 2022).

De forma lenta e progressiva, o processo de envelhecimento cutâneo surge a partir das alterações bioquímicas, morfológicas e fisiológicas do corpo humano. Esse processo pode ser de origem intrínseca ou extrínseca. Os fatores

intrínsecos ocorrem pela diminuição da capacidade de divisão celular, ação degradante dos radicais livres, encurtamento dos telômeros e aumento de enzimas destruidoras de colágeno; e o envelhecimento extrínseco ou fotoenvelhecimento, que são consequências do uso de tabaco e do álcool e exposição a poluição e radiação solar (Steiner, 2015).

Na derme, o envelhecimento é caracterizado pelo “efeito desabamento” ou “derretimento’; no tecido subcutâneo, há a perda dos coxins de gordura, e no tecido ósseo, se caracteriza pela reabsorção óssea (Santos, 2023).

Hábitos de vida podem acelerar ou retardar o processo de envelhecimento, aliados com a parte da genética de cada indivíduo, responsáveis pelas alterações metabólicas e fisiológicas que irão influenciar diretamente nesse processo (Steiner, 2015).

Figura 1 - Processo de envelhecimento

Fonte: adaptado de Amaral, Viviane, 2018

Uma das formas de classificar o envelhecimento cutâneo, é através da Escala de Glogau (figura 2), onde o mesmo é classificado em quatro tipos: tipo

I, tipo II, tipo III e tipo IV. O tipo I compreende as idades entre 20 e 30 anos, onde as rugas são mínimas, imperceptíveis. O tipo II compreende as idades entre 30 e 40 anos e são observadas linhas de expressão e rugas em movimento. O tipo III compreende as idades entre 50 e 60 anos e há presença de rugas estáticas, ou seja, rugas mesmo com o rosto em repouso. O tipo IV compreende as idades acima de 60 anos onde as rugas estão presentes por toda a face, mesmo em repouso (Velasco, 2021).

Figura 2: Escala de Glogau

Fonte: adaptado de Velasco, 2021

O aumento da procura por procedimentos estéticos relacionados ao rejuvenescimento facial e corporal nos consultórios e clínicas é bem significativo. Principalmente quando se trata de procedimentos que tenham relevantes critérios de segurança, rápida recuperação e pouco risco (Chammas *et al*, 2021).

Essa busca por procedimentos estéticos é muito comum em região da face, onde os sinais de envelhecimento se apresentam como uma perda fisiológica e natural do volume facial, pela diminuição de colágeno e de elasticidade, flacidez dos tecidos faciais, reabsorção óssea e alteração da distribuição dos tecidos gordurosos, que são achados naturais do processo de envelhecimento (Chammas *et al*, 2021)

De acordo com as estatísticas da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (ASPS), em 2018 foram realizados cerca de 2.671.130 procedimentos

estéticos injetáveis, que corresponde um expressivo aumento de 39% nos últimos 5 anos (Christen; Vercesi, 2020).

Procedimentos injetáveis têm demonstrado uma excelente opção para aqueles que buscam minimizar os sinais de envelhecimento. Onde substâncias conhecidas por bioestimuladores têm a capacidade de estimular a produção de colágeno, proporcionando uma pele mais rejuvenescida (Christen; Vercesi, 2020).

Considerando a estética um mercado em expansão, que traz um bom retorno financeiro, proporcionar tratamentos de custos inferiores a intervenções cirúrgicas, procedimentos eficazes, seguros e que estejam ao alcance de várias classes sociais, torna esse tratamento ainda mais visado e necessitando de uma maior exploração de sua técnica, insumos, substâncias, ações e reações, para obter resultados satisfatórios em sua administração (Christen; Vercesi, 2020).

Os bioestimuladores têm demonstrado aplicabilidade em rugas e linhas de expressão e também para devolver volume e, consequentemente, trazendo um efeito de rejuvenescedor (Lima; Soares, 2020).

Os bioestimuladores de colágeno ganharam um grande espaço no mercado estético quando se visa gerenciar o envelhecimento, há diversos benefícios ao se utilizar desses bioestimuladores, como tratar as linhas finas, rugas e corrigir a perda de volume, seu principal objetivo é melhorar o aspecto cutâneo através da indução da formação de um novo colágeno dérmico, agindo até mesmo nas camadas mais profundas da pele (Miranda LHS, 2015).

De acordo com Sito *et al*., 2019, em 2011 cerca de 1,6 milhão de pessoas utilizaram os bioestimuladores dérmicos; com um considerável aumento em 2013 onde aproximadamente 2,3 milhões de pessoas buscaram o tratamento e em 2014, 5,5 milhões. Sabendo que o envelhecimento é um processo progressivo e inevitável. Encontrar um tratamento eficaz para melhora do aspecto desses sinais seria de grande relevância para o mercado estético. Sendo assim, o objetivo desse trabalho é investigar por meio de uma revisão da literatura, a ação dos bioestimuladores de colágeno para tratamento dos sinais de envelhecimento, assim como descrever a relação produção de

colágeno X envelhecimento, os sinais de envelhecimento e conhecer o mecanismo de ação dos bioestimuladores.

O tratamento com bioestimuladores pode apresentar efeitos adversos por ser tratar de um procedimento injetável, onde eventos transitórios como desconforto local, eritema, edema ou hematoma, que que são em geral e se resolvem espontaneamente. Reações como pápulas, nódulos, infecções são pouco comuns e podem ser de origem de acúmulo de material, ou reconstituição inadequada. A realização correta da assepsia e antissepsia diminui o risco de infecções agudas ou tardias (Haneke E, 2014).

O ácido poli-l-láctico (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) são substâncias empregadas atualmente no meio estético como promotoras do rejuvenescimento cutâneo, devido às suas propriedades de estimular a neocolagênese e são as de maior ênfase nesse estudo (Breithaupt; Fitzgerald, 2015; Christen; Vercesi, 2020).

O uso de bioestimuladores é contraindicado no período da gravidez, amamentação, em uso de esteroides, doença autoimune, diabetes não tratada, síndrome metabólica e sinais de infeção localizada na região que receberá o tratamento (CORREIA, 2019).

Além disso, não é recomendado em áreas de grande movimentação muscular, como exemplo região periorbicular e lábios, devido ao aumento do risco de formação de nódulos, assim como região da glabela, pelo risco de vasos e obstrução arterial (Goldberg *et al*, 2013).

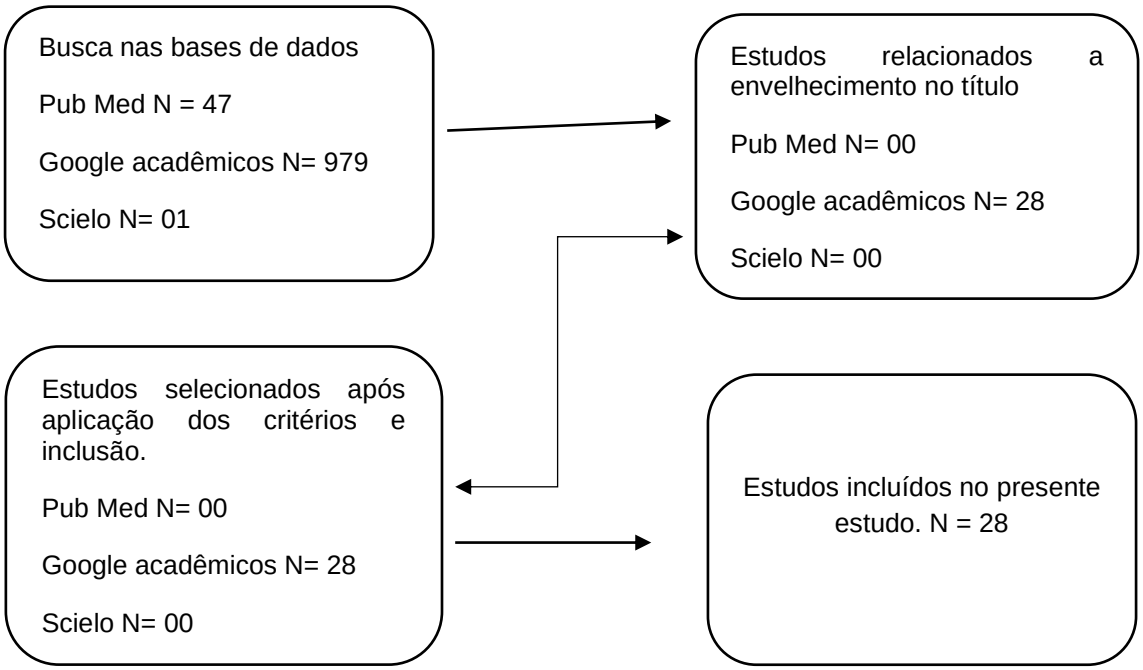
2. METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica e foi desenvolvido por meio de uma revisão da literatura, cuja busca de artigos para seu desenvolvimento foi através de plataformas de bases de dados: Scielo, Google Acadêmico e Pubmed, que são plataformas de acesso gratuito.

Essa busca foi feita por intermédio dos descritores: Bioestimuladores de colágeno; envelhecimento e produção de colágeno, onde os artigos relacionados

com envelhecimento e rejuvenescimento foram selecionados, tendo como critério de inclusão artigos completos, que estejam dentre os anos de 2013 a 2023, e que sejam relevantes para responder a proposta deste estudo. Sendo excluídos artigos que não apresentavam relevância para o estudo, artigos incompletos, de períodos inferior a 2013 ou pagos.

Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção das publicações com descritores “bioestimuladores de colágeno”; envelhecimento; " Processo de envelhecimento”.



Fonte: Autor, 2023

3. RESULTADOS

Os bioestimuladores de colágenos mais utilizados são os ácido poli-l-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e policaprolactona (PCL) e tem demonstrado significativa eficiência em estimular a produção de colágeno proporcionado uma melhora nos aspectos da pele, e consequentemente proporcionando a apresentação exterior de rejuvenescimento (Lima,2020).

Tabela 1- Características dos bioestimuladores de colágenos mais utilizados

Produto	Áreas tratadas	Mecanismo de ação	Classificação
Ácido Poli-L-láctico (PLLA)	Região temporal e zigomática; Sulcos nasolabiais; Ângulo mandibular; Região mentoniana; Correção de linhas de marionetes	As microesferas que compõem o produto, geram uma resposta inflamatória subclínica, induzindo a realizar a neocolagênese estimulando os fibroblastos a produzirem o colágeno, resultando no aumento da espessura dérmica	Biodegradáveis e Semipermanentes
Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA)	Região temporal e zigomática; Área nasal; Comissura labial; Rugas periorais; Ângulo mandibular; Região mentoniana; Terço médio da face.		
Policaprolactona (PCL)	Terço superior; Terço médio; Terço inferior da face.		

Fonte: adaptado de Lima, 2020.

Em um estudo realizado por Martins *et al* (2021), demonstra a atuação de CaHa em sustentar o tecido devido à sua capacidade de ser estável não se deslocando após a aplicação, preenchendo as áreas de perda de gordura e proporcionando um efeito mais jovem.

RELATOS DE CASOS

3.1 USO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO NA REESTRUTURAÇÃO FACIAL

A hidroxiapatita de cálcio é um bioestimulador biodegradável e biocompatível e o seu uso foi aprovado pelo FDA (Federal Drug Administration) em 2006 para tratamento em rugas e dobras nasolabiais e lipoatrofia associado ao HIV. Além de bioestimulador, também é um preenchedor dérmico de longa duração. É composto por 30% de microesferas de CaHa e 70% de gel transportador (carboximetilcelulose). Suas microesferas medem de 25 a 45 micrômetros que se degradam em íons de cálcio após a resposta inflamatória. Tem duração do efeito em torno de 18 meses (Herman *et al*., 2018)

Relato do caso com CaHa

Em um estudo realizado por Sousa; Cunha, 2023, uma paciente de 51 anos (figura 3) se queixa de flacidez. A paciente foi monitorada por avaliações clínicas, biópsia e ultrassonografias periódicas. As regiões tratadas foram temporal, zigomático e ângulo mandibular. Foram feitas retroinjeções de hidroxiapatita de cálcio diluída, no plano subdérmico utilizando agulha 27G de 19 mm.

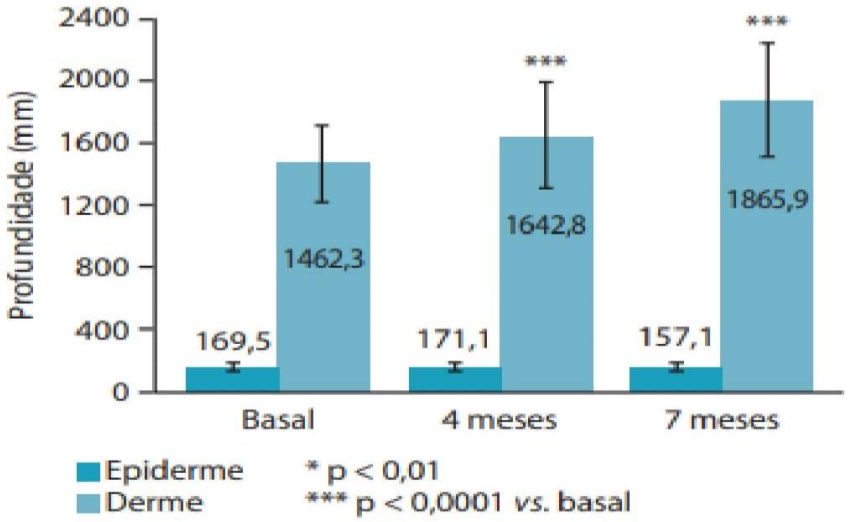
A ação do bioestimulador é capaz de ativar as células responsáveis pela produção de colágeno (os fibroblastos) e assim produzir novas fibras colágenas. Isso garante uma boa resposta ao tratamento de redução de linhas finas e rugas e perda de volume e elasticidade do tecido tratado (Machado; Carlos, 2021)

Figura 3 – Restauração de volume com CaHa em áreas da face

A figura mostra imagens de antes e depois do tratamento com hidroxiapatita de cálcio. Fonte: Sousa; Cunha, 2023

O mesmo autor, observou através de ultrassom após o procedimento (figura 4), um aumento de espessura dérmica. A epiderme se mantém sem grandes alterações, uma vez que a hidroxiapatita de cálcio agiu na camada mais profunda, a derme, onde houve um aumento de aproximadamente 0,4mm após 7 meses da aplicação.

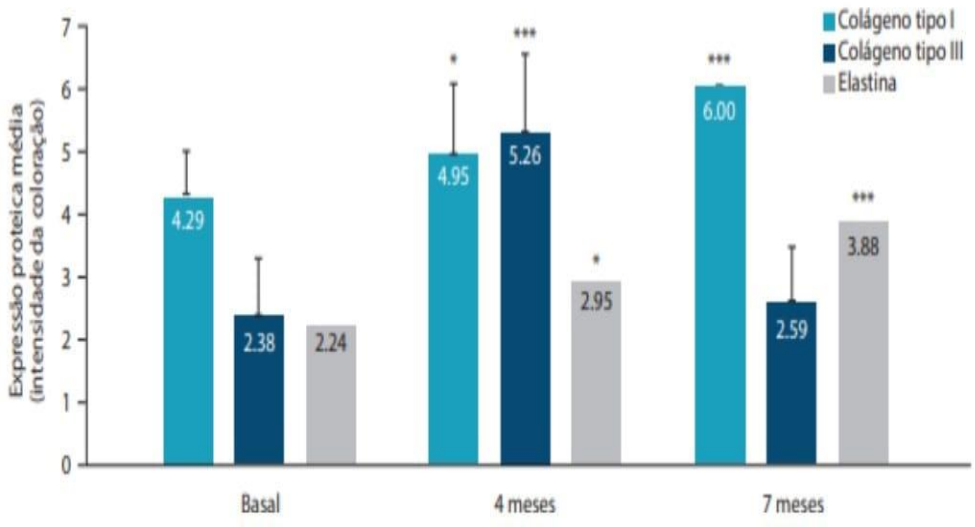
Figura 4 – Aumento na espessura dérmica em 4 meses e em 7 meses



O gráfico mostra o aumento da espessura dérmica ao longo do tratamento com hidroxiapatita de cálcio. Fonte: Sousa; Cunha, 2023.

Em uma outra avaliação feita através de biópsia (figura 5), foram constatadas que a expressão do colágeno tipo III aumentou significativamente 4 meses após o início do tratamento e diminuiu aos 7 meses. Já o colágeno tipo I aumentou significativamente aos 4 meses e continuou a aumentar nos 7 meses após a aplicação. A elastina seguiu um padrão semelhante de aumento a do colágeno tipo I.

Figura 5 – Alterações nos níveis de expressão de colágeno (tipos I e III) e elastina



Demonstração, através de biópsia do aumento das proteínas colágeno e elastina após o tratamento com hidroxiapatita de cálcio. Fonte: Sousa; Cunha, 2023.

O autor concluiu através desses resultados que houve um processo de neocolagênese após o tratamento com CaHA, isso porque ocorreu primeiramente uma substituição do colágeno tipo I gradualmente pelo colágeno tipo III, fazendo um remodelamento da matriz extracelular em condições fisiológicas, além do aumento da expressão de elastina. Seguido um aumento no fluxo sanguíneo, que favorece a nutrição das áreas da pele tratadas.

3.2 O ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO

Ácido poli-L-láctico tem a capacidade de estimular a neocolagênese, com degradação que se inicia em nove meses após a sua aplicação e tem apresentado resultados por até dois anos (Silva; Cardoso, 2013).

Tem se destacado pelo seu rápido resultado, onde já pode ser observado a partir de segundo dia, dependendo da quantidade injetada (Portela; Dutra, 2019).

É um polímero sintético injetável que se apresenta em forma de pó liofilizado em frasco estéril, contendo os seguintes componentes: manitol não pirogênico (melhora a liofilização das partículas), croscarmelose (ação emulsificante) e micropartículas de ácido poli-l-láctico (Haddad *et al*., 2017).

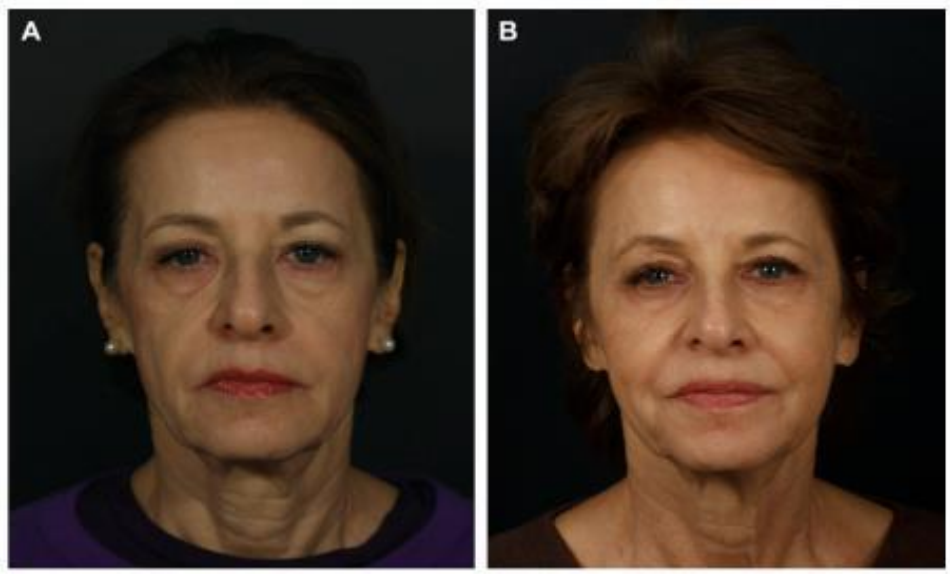
Sua aplicação, resulta em uma resposta inflamatória local, onde causa uma estimulação dos monócitos, macrófagos e fibroblastos, que posteriormente são hidrolisados em monômeros de ácido láctico, trazendo um aumento de colágeno local, onde visivelmente causa uma elevação da espessura dérmica e volume local (Cunha *et al*., 2016).

Tem indicação para região de dobras nasolabiais, correção de cicatrizes de acne, lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) além de defeitos dérmicos de tecidos moles e ósseos (Portela; Dutra, 2020).

Caso 1 com ácido poli-l-lático

Em um estudo feito por Fitzgerald *et* al., 2018 uma paciente de 68 anos (figura 6) foi tratada com 8 sessões de ácido poli-l-lático. Foram utilizados dois frascos do produto em cada sessão. Nos últimos 4 anos, as sessões tiveram intervalo de 6 meses.

Figura 6 – Efeito após tratamento com Ácido Poli-L-Láctico



A figura mostra as fotos de antes (A) e depois (B) após 8 sessões com o ácido poli-l-lático.

Fonte: Fitzgerald *et al*., 2018

Caso 2 com ácido poli-l-lático

Estudo da aplicação PLLA para lipoatrofia facial associada ao HIV realizado por Kates & Fitzgerald, 2008 em paciente masculino, 40 anos, soropositivo há mais de 10 anos, possui lipoatrofia na região da face (figura 7). Foi administrado PLLA diluído com 5 mL de água estéril após aplicação de lidocaína a 1%. Tratamento foi realizado na região de terço médio, têmporas e mento, onde a substância foi depositada na derme profunda/junção subcutânea usando as técnicas de retroinjeções, bolus e trama cruzada (figura 8).

Foram realizadas 5 administrações de PLLA 5 com intervalo de 4 semanas. Houve inchaço leve local por um curto tempo. Não foram observados hematomas.

Figura 7 – PLLA em face para restaurar perda de volume na lipoatrofia

A imagens A, C e E mostram fotos do antes e as imagens B, D e F mostram as fotos de depois do tratamento com PLLA. Fonte: Kates; Fitzgerald, 2008

Figura 8 - Técnicas de aplicação utilizadas no tratamento com PLLA

A legenda mostra as técnicas de aplicação na face, que foram utilizadas durante o tratamento com o PLLA. Fonte; Kates; Fitzgerald, 2008

De acordo com Silva RMSF; Cardoso GF, 2013 os resultados estéticos obtidos com o uso do ácido poli- -L-láctico são equivalentes aos observados com o enxerto de gordura autóloga, porém sem as preocupações e a demora que envolvem um procedimento cirúrgico e sem o comportamento imprevisível da gordura. O ácido poli-L-láctico pode ser utilizado como mais uma ferramenta para restaurar, corrigir ou amenizar deformidades faciais

3.3 POLICAPROLACTONA (PCL)

A PCL é um bioestimulador onde as microesferas têm a capacidade de estimular a neocolagênese que, a longo prazo, devolve espessura ao tecido (Christen; Vercesi, 2020).

Tem sido de primeira escolha entre os bioestimuladores, para pacientes que buscam resultados duradouro, onde a duração do seu efeito varia de um a

quatro anos. Pode apresentar efeitos adversos leves e temporários, comuns a aplicação, como edema, equimose e nódulos. Sem relatos de reações graves. Autores relatam a não possibilidade de remoção após aplicado o produto (Kim, 2014).

Em algumas regiões sua aplicação não é recomendada, como lábios, região periorbital, glabela, pois apresenta grande risco de eventos isquêmicos. Pacientes que apresentam alergias graves a composição do PCL, doença cutânea crônica ou aguda, tendência a queloides ou que já tenham realizado tratamento com outros preenchedores, são contraindicados (Goodwin, 2018).

Caso 1 com policaprolatona

Lowe; Ghanem, 2020 relatam o estudo do tratamento do dorso das mãos de 15 pacientes. Foram feitas aplicação de 1ml de PCL em cada uma das mãos e avaliadas em intervalos de 1, 4, 16 e 24 semanas após a aplicação. Foi observada melhora significativa e nenhum efeito adverso após 24 semanas. A foto abaixo mostra o resultado de um dos casos do estudo.

Figura 9 - Efeito preenchedor em mãos com PCL

A figura mostra fotos do antes (esquerda) e depois (direita) do efeito de preenchimento da PCL no dorso das mãos. Fonte: Lowe; Ghanem, 2020.

Caso 2 com policaprolactona

Kim, 2019 o estudo feito com 13 pacientes tratadas com PCL. A imagem abaixo mostra o resultado de uma paciente com 41 anos (figura 10) que foi avaliada através de biópsias e ultrassonagrafias, onde foi constatado resultado positivo para a formação de novas fibras de colágeno após um ano do início do tratamento.

Figura 10 - Tratamento com Policaprolactona

A figura mostra a foto do antes (esquerda) e depois (direita) após o tratamento com a PCL. Fonte: Kim, 2019

A neocolagênese é estimulada quando o produto está sendo absorvido e nesse momento microesferas auxiliam na deposição de colágeno (Melo *et al*. 2017).

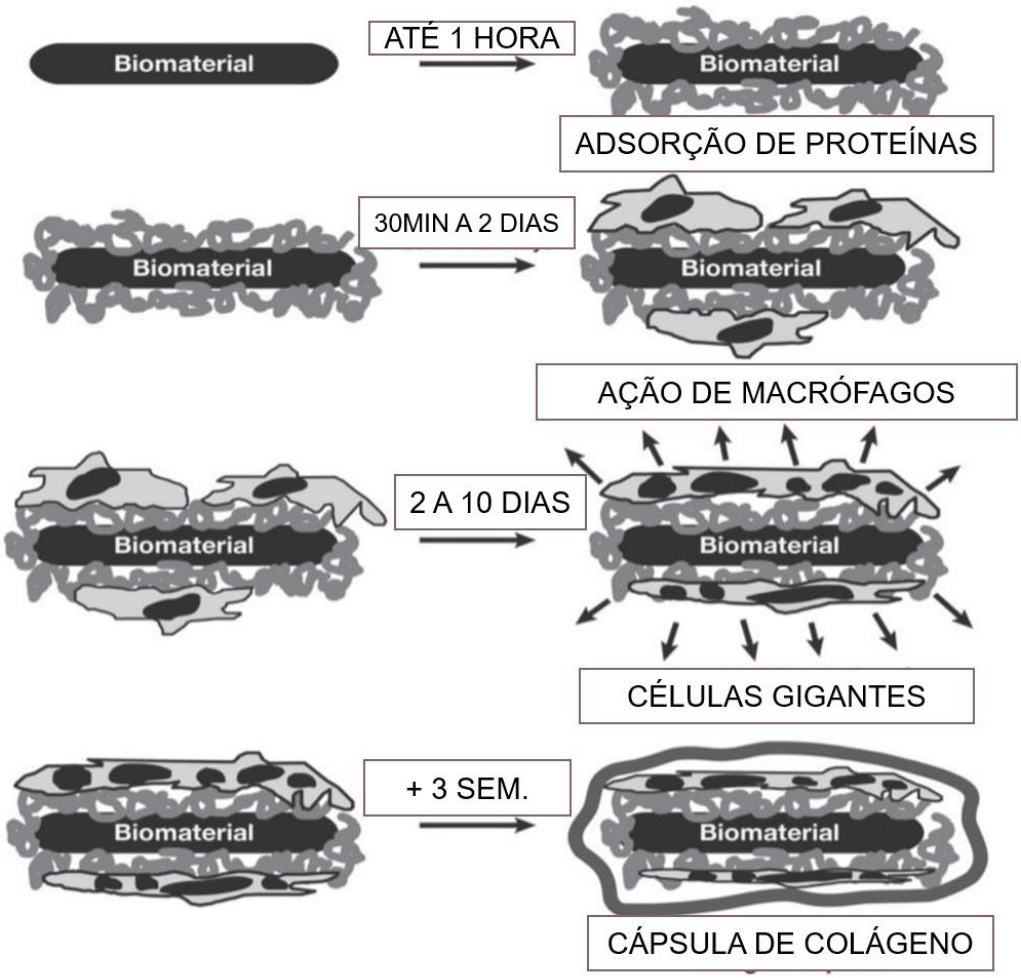
4. DISCUSSÃO

Quando as partículas do bioestimulador são reconhecidas pelos monócitos circulantes, há a liberação de proteínas que fazem o reconhecimento específico nos receptores da superfície celular, acontecendo assim, uma reação de corpo estranho. Essa reação recruta macrófagos para o local, provocando a

interação dos fibroblastos com as partículas dos bioestimuladores e, consequentemente, uma resposta inflamatória (figura 10), onde durante esse processo inflamatório as microesferas de bioestimulador são encapsuladas, e inicia a formação de colágeno tipo I e III resultante na matriz extracelular (Cunha *et al*, 2020).

Essa resposta inflamatória atua de forma controlada, seguida de encapsulamento de suas partículas e finalmente o processo de fibroplasia, trazendo o efeito de devolução de volume. Esse efeito ocorre de forma gradual, trazendo um resultado natural para a pele tratada (Vleggaar, Fitzgerald; Lorenc, 2014)

Figura 11 – Reação de corpo estranho

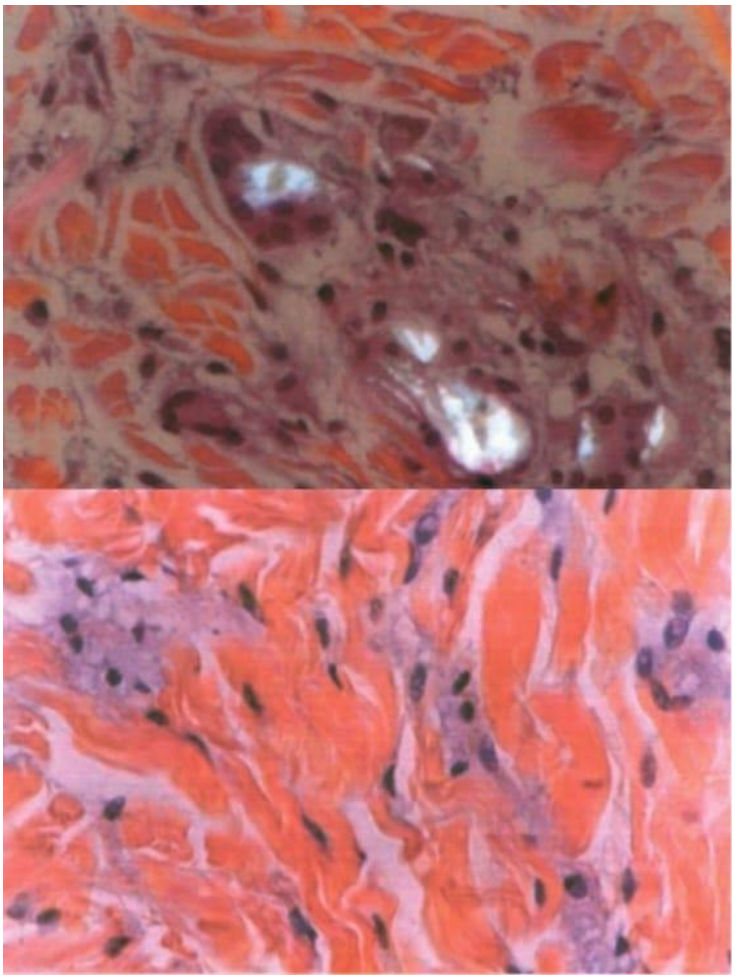


A figura mostra a fisiologia dos bioestimuladores, gerando uma resposta inflamatória

Fonte: adaptado de Vleggaar, Fitzgerald; Lorenc, 2014

São muitos resultados positivos relacionados aos bioestimuladores de colágeno. Ao analisar uma amostra de biópsia (figura 12) de pacientes que realizaram procedimento com bioestimulador, demonstrou-se que à medida que a partícula é absorvida, maior é a quantidade presente de colágeno (Vleggar; Fitzgerald; Lorenc, 2014).

Figura 12 – Lâmina de tecido tratado com PLLA



Exame histológico após 12 meses do tratamento com PLLA. Fonte: Vleggaar; Fitzgerald; Lorenc, 2014

A figura 12 ilustra a apresentação de amostra de biópsia de paciente que possui bioestimulador injetado. Demonstrou-se uma resposta inflamatória diminuída com o passar do tempo, com degradação das partículas do produto e crescente síntese de colágeno. Na primeira imagem (de cima), representa o

exame histológico 12 meses após a aplicação do bioestimulador, mostrando as micropartículas agregadas com células gigantes adjacentes, histiócitos e fibras de colágeno (coloração com hematoxilina- eosina; aumento original x 400). Na segunda imagem (de baixo), exame histológico 30 meses após a injeção do bi estimulador, mostrando uma ausência de micropartículas e uma abundância de colágeno (Vleggaar; Fitzgerald; Lorenc, 2014).

Outros autores também demonstraram resultados satisfatórios, conforme a tabela 2. Onde o uso dos bioestimuladores de colágeno semipermanentes, demonstra sua eficácia e segurança, estimulando a produção de colágeno durante todo o tempo de tratamento (Pavicic, 2015; Largura, 2019; Lima, 2020).

Tabela 2 - Ação dos bioestimuladores segundo outros autores

Pavicic, 2015	Largura, 2019	Lima, 2020
Absorção gradativa	Neocolagênese na quarta semana	Efeito volumizador imediato
Permanecem apenas as microesferas	Duração por até, pelo menos, 12 meses	Dissipação do gel carreador
Microesferas induzem produção de colágeno ao redor	Alta elasticidade e viscosidade conferem capacidade de ser moldada	Efeito alcançado de forma gradual e progressiva
Processo começa após 4 meses		

Tabela de discussão entre os estudos de três autores, comprovando a eficácia dos bioestimuladores. Adaptado de Pavicic, 2015; Largura, 2019; Lima, 2020

Os fibroblastos quando interagirem com as partículas dos bioestimuladores e desencadearem uma resposta fisiológica ao “corpo estranho” (figura 17), onde durante esse processo inflamatório as microesferas de bioestimulador são encapsuladas, se inicia a formação de colágeno tipo I resultante na matriz extracelular (Lima, 2020).

Essa resposta inflamatória atua de forma controlada, seguida de encapsulação de suas partículas e finalmente o processo de fibroplasia, trazendo o efeito de devolução de volume. Esse efeito ocorre de forma gradual, trazendo um resultado natural a pele tratada (Vleggaar, Fitzgerald;Lorenc, 2014).

A resposta positiva do bioestimulador está associada à sua viscoelasticidade. Quando é depositado no tecido não há migração, e as microesferas induzem os fibroblastos a produzirem novas fibras de colágeno (Van, 2015).

Essa característica presente no ácido poli-l-láctico (PLLA), na hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL), de não migrar pelo corpo humano, garante que não haja injúrias para o metabolismo, além de tempo limitado de ação (Lima e Soares, 2020).

Em todos os estudos apresentados, demonstram ação semelhantes dos bioestimuladores, havendo uma melhora significativa na qualidade dérmica diminuição de rugas e marcas de expressão e restauração de volume.

5. CONCLUSÃO

Os três bioestimuladores de colágeno apresentados neste trabalho de conclusão de curso, o ácido Poli-L-Lático (PLLA), a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) e a Poliprolactona (PCL), demonstram diversas características semelhantes. São sintéticos e biocompatíveis, e como demonstram os resultados apresentados, têm obtido efeitos satisfatórios quanto a estimulação da produção de colágeno e, consequentemente, devolvendo à pele volume e combatendo os sinais de perda óssea e gordura, que deixam a pele com sinais de envelhecimento, minimizando também as rugas, combatendo a flacidez cutânea, trazendo elasticidade e melhor qualidade a pele.

Têm demonstrado ótima durabilidade, mínimos efeitos colaterais, rápida aplicação, não tendo necessidade de internação como há nas cirurgias estéticas convencionais. Trazendo a possibilidade deste paciente voltar as suas atividades laborais rapidamente.

6. REFERÊNCIAS

Alessio, R; Rzany, B.; Eve L.; Grangier, Y.; Herranz P.; Olivier Masveyraud F. *et al*. European expert recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. Jornal of Drugs in Dermatology. 2014;13(9):1057-66

Almeida, E. C. B. Hidroxiapatita de cálcio na face: relato de caso clínico Calcium hydroxyapatite on the face: clinical case report. DOI:10.34117/bjdv9n8-10. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.9, n.8, p. 24865-24871, aug., 2023. Bartus, C., William Hanke, C., & Daro-Kaftan, E. A decade of experience with injectable poly-L-lactic acid: a focus on safety. Dermatologic Surgery, 39(5), 698-705. (2013).

Castro, R.G. Neocolagênese e propriedades mecânicas da pele melhoradas após injeção de hidroxiapatita de cálcio diluída no pescoço e colo: um estudo piloto. (Separata) Mar 2019

Chammas, S.M; Pereira, P.A. Uso de hidroxiapatita diluída para bioestimulação de colágeno para melhora da aparência de cicatrizes no terço inferior da face. AHOF. Vol. 01. n. 01.

Christen, M.; Vercesi, F. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, v. 13, p. 31–48, 2020.

Correia, G.V.O; Santos, P.I.S. Preenchimento Facial: Tipos e Características Dos Materiais Disponíveis (UNITSE), Aracaju, 2019.

Cunha MG, Daza F, Rezende FC, Filho CDAM. Aplicação de ácido poli-llático para o tratamento da flacidez corporal. Surg Cosmet Dermatol. 2016;8(4)322-7.

Dos Santos, V.S.M. RELATO DE CASO CLÍNICO DO USO DE ELLANSÉ® (POLICAPROLACTONA) EM PESCOÇO. (2021) *facsete*, Acesso em 18 de outubro de 2023. Disponivel em: http://www.ciodonto.edu.br/monografia/items/show/4485.

Galadari. H., Abel. D., Nuami, K.A., Faresi, F.A, Galadari, I. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. J Cosmet Dermatol. 2015 Mar;14(1):27-32. doi: https://doi.org/10.1111/jocd.12126.

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.

Goldberg DJ, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. Dermatologic Surgery. 2013; 39:915-22.

Breithaupt A, Fitzgerald R. Collagen Stimulators Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyl Apatite. Facial Plast Surg Clin North Am. 2015 Nov; 23(4):459-69. doi: 10.1016/j.fsc.2015.07.007

Haddad, A. et al. Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. Surg Cosmet Dermatol., v.9, n.1, p. 60-71, 2017.

Haneke E. Adverse effects of fillers and their histopathology. Facial Plast Surg. 2014;30(6):599-614.

Kates, L.C; Fitzgerald, R. PLLA Injection for HIV-Associated Facial Lipoatrophy Aesthetic Surgery JournalVolume 28 Number 4 July/August 2008 397. doi:10.1016/j.asj.2008.06.005

Kim, J.A., Abel, D.V. 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.

Lima, N.B. de; Soares, M.L. Uilização dos Bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. Clinical and Laboratorial Research in Dentistry, p. 1-18, 2020.

Lin, S.; Christen, M. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of treatments. Journal of Cosmetic Dermatology, 18 jun. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.13518. Acesso em: 10 out. 2023.

Lotaif, S. C. S. (2021). Bioestimuladores de colágeno em combate aos sinais de envelhecimento facial. (Monografia de Especialização). Faculdade Sete Lagoas-FACSET, São Paulo, SP, Brasil.

Machado F; Carlos D. Ácido PoliLLáctico: um agente bioestimulador. Surgical & Cosmetic Dermatology, 2013. 5(4):345-350. Disponível em:

https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265530933015. Acesso em: 10 out. 2023.

Martins, N. M. M., Martins, R. M., Ferreira, G. R., & De Oliveira Silva, R. (2021). Ação Dos Bioestimuladores Ácido Poli-L-Láctico, Hidroxiapatita de Cálcio e Policaprolactona no Rejuvecimento Cutâneo. Nbc-Periódico Científico Do Núcleo De Biociências, 11(22).

Melo, F *et al*. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen

stimulator (Ellansé®). Clinical, cosmetic and investigational dermatology, v. 10, p. 431, 2017.

Miranda, L.H.S. Àcido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In; Lyon S, Silva RC. Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética. p.267- 80. Rio de Janeiro; 2015.

Largura, L. A versatilidade da hidroxiapatita de cálcio. Revista A face, setembro 2019

Miranda, T.P; Lopes, C.C.F. Bioestimuladores no Rejuvenescimento Facial. ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer – Jandaia-GO, v.20 n.43; p. 41 2023.

Portela, D. P. B; Dutra, R. Inovações Terapêuticas Para Rejuvenescimento Facial: Uma Abordagem Biomédica. Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia E Saúde, V. 12, N. 23, P. 27-38, 2019.

Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: an MRI study. Dove Press Journal, 9, February, 2015:8 19-2

Santos, P.S.P. Bioestimuladores de colágeno na harmonização facial: Ellansé–Sculptra–Radiesse. 2021.

Silva RMSF & Cardoso GF. Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial, Rev Bras Cir Plást. 2013;28(2):223-6

SINCLAIR PHARMA TRAINING. Sinclair College, Brasil, 2019. 1ª Ed. Disponível em: https://sinclairpharma.com.br/wpcontent/uploads/2021/02/26776_Apostila_Treinamento_Pocket_C_online.pdf . Acesso em: 18 out. 2023.

Sousa, G.C DE O; Cunha, M.E.M. O USO DA HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO NA REESTRUTURAÇÃO FACIAL E ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. Unusociesc.Jaraguá do Sul 2023.

Steiner, D. Envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento. Cosmiatria e laser: prática no consultório médico. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015.

Van, L. Hidroxiapatita de cálcio ao longo de uma década de experiência clínica. The Journal Of Clinical And Aesthetic Dermatology.2015.8(1):38-49. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610523/. Acesso em: 01 out. 2023.