

O ESTADO ATUAL DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NA HARMONIZAÇÃO OROFACIAL
THE CURRENT STATUS OF COLLAGEN BIO-STIMULATORS IN OROFACIAL HARMONIZATION

Solange Campos Ragnolli GUIMARÃES¹

Kenedy Vinícius Batista KUHN²

Nivea Marques RIBEIRO³

Marília Teixeira COSTA⁴

RESUMO

Introdução: Um aumento exponencial na demanda e no número de procedimentos estéticos realizados nos últimos anos levaram ao desenvolvimento de novos biomateriais para a utilização no tratamento anti-idade. **Objetivo:** Investigar acerca dos biomateriais estimuladores de colágeno como o ácido poli-L-láctico, (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a polycaprolactona (PCL) utilizados na harmonização orofacial. **Metodologia:** Revisão da literatura nos portais de periódicos Pubmed, Lilacs e Google acadêmico, de trabalhos publicados nos últimos 15 anos acerca do assunto, utilizando para a pesquisa as palavras chaves: bioestimuladores de colágeno, hidroxiapatita de cálcio (CaHA), ácido poli-L-láctico (PLLA), polycaprolactona (PCL). **Resultados:** Os estudos mostraram que os bioestimuladores de colágeno (CaHA, PLLA e PCL) têm um papel de extrema importância no tratamento do rejuvenescimento facial, já que atuam diretamente nos fibroblastos e na sua função colagênica. A atuação combinada com outros biomateriais, promoveram efeitos aditivos e sinérgicos aos tratamentos, otimizando resultados. A forma de manipulação, quantidade do produto e forma de aplicação exerceram influência direta no resultados do tratamento. **Conclusão:** Os bioestimuladores de colágeno (CaHA, PLLA e PCL) se mostraram fundamentais nos tratamentos anti-envelhecimento com visão terapêutica tridimensional. Sua atuação direta na bioengenharia tecidual foi capaz de proporcionar resultados muito mais longevos comparados a outros biomateriais utilizados na terapêutica anti-envelhecimento, em virtude da propriedade colagênica do material. Complicações com bioestimuladores foram pouco frequentes e a utilização de rotinas pré-estabelecidas para o manejo das mesmas foi recomendada.

PALAVRAS-CHAVE: Colágeno, estética, envelhecimento.

ABSTRACT

Introduction: An exponential increase in demand and in the number of aesthetic procedures performed in recent years has led to the development of new biomaterials for use in anti-aging treatment. **Objective:** To investigate collagen-stimulating biomaterials such as poly-L-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA) and polycaprolactone (PCL) used in orofacial harmonization. **Methodology:** Literature review in the portals of Pubmed, Lilacs and Google academic journals, of works published in the last 15 years on the subject, using the keywords for research: collagen biostimulators, calcium hydroxyapatite (CaHA), poly-L-lactic (PLLA), polycaprolactone (PCL). **Results:** Studies have shown that collagen biostimulators (CaHA, PLLA and PCL) have an extremely important role in the treatment of facial rejuvenation, since they act directly on fibroblasts and their collagen function. The performance combined with other biomaterials, promoted additive and synergistic effects to the treatments, optimizing results. The form of manipulation, product quantity and form of application had a direct influence on the treatment results. **Conclusion:** Collagen biostimulators (CaHA, PLLA and PCL) proved to be fundamental in anti-aging treatments with a three-dimensional therapeutic vision. Its direct role in tissue bioengineering was able to provide much more long-lasting results compared to other biomaterials used in anti-aging therapy, due to the collagenic property of the material. Complications with biostimulators were uncommon and the use of pre-established routines for their management was recommended.

KEYWORDS: Collagen, esthetics, aging.

¹Aluna do Curso de Especialização em Harmonização Orofacial – Instituto Praxis (Pós-graduação em Saúde-Brasília-DF) / Faculdade Herrero - Curitiba - PR.

² Professor e Coordenador do Curso de Especialização em Harmonização Orofacial - Instituto Praxis (Pós-graduação em Saúde- Brasília-DF) / Faculdade Herrero - Curitiba - PR.

³ Professora do Curso de Especialização em Harmonização Orofacial – Instituto Praxis (Pós-graduação em Saúde-Brasília-DF) / Faculdade Herrero - Curitiba - PR.

⁴ Doutora em Ciências da Saúde - UFG-GO.

E-mail: solragnolli@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A engenharia tecidual e a estética são duas áreas da biomedicina que tiveram um dos maiores crescimento nos últimos anos, mostrando avanços significativos e grandes perspectivas futuras. Ambas compartilham de procedimentos baseados em biomateriais, especialmente os polímeros. No caso da estética, chama a atenção o desenvolvimento de um novo material de preenchimento, cujo principal componente é a Policaprolactona (PCL), um polímero biodegradável e reabsorvível, que possui uma propriedade estimuladora de colágeno¹.

De acordo com as últimas estatísticas da Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (ASPS), em procedimentos estéticos não cirúrgicos, foram executados 2.671.130 eventos injetáveis no ano de 2018, mostrando um crescimento de 39% nos últimos 5 anos².

Nesse contexto, carecterizam-se como procedimentos minimamente invasivos (MIP's), aqueles que visam obter resultados estéticos otimizados com mínima invasividade, rápida recuperação, redução de cicatrizes, estresse limitado e maior satisfação do paciente. Esses procedimentos representaram aproximadamente 90% das intervenções estéticas realizadas nos Estados Unidos entre os anos de 2018 e 2020³.

Os MIP's incluem uma grande variedade de agentes injetáveis, instrumentos e técnicas que devem ser executados para suas devidas indicações. Os mais comuns dos agentes injetáveis são a toxina botulínica derivada do *Clostridium botulinum* (BoNTx), que induz um relaxamento temporário dos músculos; e o ácido hialurônico (HA), que é um preenchedor de tecidos moles biodegradável. Alguns outros preenchedores reabsorvíveis apresentam também propriedades estimuladoras de colágeno, são elas a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), a policaprolactona (PCL), e o ácido poli-L-láctico (PLLA).

A combinação de tratamentos estéticos minimamente invasivos pode ser considerada o novo "padrão de tratamento". Esses procedimentos combinados têm mostrado uma melhora significativa nos resultados clínicos. Isso se dá em virtude dessa combinação proporcionar uma resposta otimizada ao envelhecimento facial, que é multifatorial. O processo envolve mudanças estruturais em várias camadas (ossos, músculos, ligamentos, tecido adiposo e pele), e também promove interações dinâmicas entre esses tecidos¹⁵.

Conseqüentemente, o conceito moderno do rejuvenescimento natural e harmonioso está baseado em procedimentos tridimensionais que atuam nas diversas camadas de tecidos, combinando diversos agentes e técnicas com o objetivo de atingir vários resultados, como o relaxamento muscular, a volumização, o reposicionamento tecidual, a remodelação e a obtenção de novas formas e contornos; tudo isso baseado na queixa e nas necessidades de cada paciente⁵.

Portanto, estudos clínicos atuais têm se baseado em procedimentos multimodais para o rejuvenescimento facial e do pescoço. Observa-se que a combinação de procedimentos proporcionam efeitos aditivos e sinérgicos aos tratamentos, proporcionando resultados melhores e mais duradouros quando comparados a protocolos de tratamento que usam agente único. Dentro desse processo multimodal, os bioestimuladores de colágeno (PCL, PLLA e CaHA) têm um papel muito importante, pois vão atuar diretamente nas células responsáveis pela produção de colágeno.

O Ellansé[®] é um bioestimulador de colágeno reabsorvível composto por microesferas de PCL suspensas em um gel carreador (carboxi-metilcelulose). Essas microesferas, além da capacidade e efeito de preenchimento, possuem também a capacidade estimuladora de produção de colágeno. Em resposta à injeção do produto, é criado um processo de reparo tecidual. A produção de colágeno induzida pelo PCL segue a cascata da cicatrização caracterizada por três fases principais: inflamação, proliferação e remodelação. Nesse processo a formação de tecido de granulação e aparecimento precoce de colágeno tipo III é seguida pela produção e deposição prolongada de colágeno tipo I. Sendo assim, esse biomaterial tem apresentado bons resultados não somente no rejuvenescimento facial e do pescoço, como também em outras partes do corpo como as mãos¹.

Um segundo bioestimulador de colágeno, o PLLA, é um material biocompatível, biodegradável e imunologicamente inerte. Aplicado na derme reticular e em planos de tecido subcutâneo, com tempo de reabsorção estimado em 2 anos ou mais, tem a capacidade de estimular os fibroblastos locais a promoverem a neocolagênese. A eficácia desse produto tem sido demonstrada para o tratamento estético da face, pescoço, mãos e colo⁶.

Por fim, a CaHA também não antigênica, não irritante e atóxica, tem sua composição química idêntica ao componente inorgânico do osso e do dente. A natureza semisólida do produto é criada pela suspensão de microesferas de hidroxiapatita de cálcio em um transportador gel de carboximetilcelulose. Após 2 a 3 meses, a carboximetilcelulose é reabsorvida e substituída por colágeno. As micropartículas de CaHA são fixadas ao local, via tecido conjuntivo, sem causar reações indesejadas nas áreas circunjacentes. Após aproximadamente 18 meses, as microesferas começam a ser degradadas em metabólitos que consistem de íons cálcio e fosfato. Esse biomaterial é considerado uma indicação viável para o tratamento estético restaurador da perda de volume tecidual para a face, pescoço e mãos, apresentando um resultado suave e natural de preenchimento⁷.

Sabe-se que eventos adversos como equimose, edema, dor, prurido, inflamação, nódulos e hematomas podem ocorrer após o tratamento de pacientes tratados com preenchedores estimuladores de colágeno. Portanto, o conhecimento das técnicas, indicações e materiais se faz de extrema importância para a administração de eventuais intercorrências.

Grande interesse tem sido demonstrado nos procedimentos estéticos minimamente invasivos, principalmente no tratamento do envelhecimento da face. Em virtude disso, esse trabalho visa discorrer sobre os materiais bioestimuladores de colágeno utilizados atualmente na harmonização orofacial, suas indicações, características, técnicas de utilização e eventuais intercorrências da sua utilização.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada nos portais de periódicos Pubmed, Lilacs e Google acadêmico, de trabalhos publicados nos últimos 15 anos acerca do assunto, utilizando para a pesquisa as palavras chaves: “colágeno”, “estética” e “envelhecimento”.

Sessenta e sete trabalhos foram previamente selecionados e o critério de seleção foi que abordassem acerca dos biomateriais estimuladores de colágeno como o ácido poli-L-láctico, (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) utilizados na harmonização orofacial. Desses, foram escolhidos 20 artigos escritos entre o período de 2006 a 2020, em língua portuguesa e inglesa, nas bases de dados selecionadas do tipo caso controle,

artigos originais, relato de caso, caso clínico, revisões de literatura, revisões sistemáticas e meta análises.

Foram utilizados como critério de exclusão artigos que não apresentavam os materiais de interesse na pesquisa e as técnicas inadequadas para o tratamento para o rejuvenescimento facial humano e fora das datas estipuladas para a pesquisa. Foram excluídos livros, capítulos de livros, resumos e cartas ao leitor.

3. DISCUSSÃO

A perda de volume relacionada ao envelhecimento facial é resultante tanto da remodelação craniofacial quanto da perda da gordura facial superficial e profunda, e logicamente essas mudanças significativas no volume do esqueleto craniofacial têm um impacto profundo na estrutura e estética da face e seus componentes, já que é ele a base para todos os tecidos moles que compõem a estrutura facial.⁶ Sendo assim, o entendimento das complexas e dinâmicas alterações que acontecem com o envelhecimento facial deram a base para a adoção de procedimentos precoces e holísticos para o tratamento de rejuvenescimento facial. Apesar de estratégias preventivas serem comuns em muitas áreas da medicina, a prevenção do envelhecimento facial, particularmente o tratamento precoce dos sinais da idade, é um tratamento relativamente novo que tenta prevenir procedimentos cirúrgicos mais invasivos.^{3,6,7.}

Entende-se que as mudanças relacionadas à idade acontecem em todos os tecidos e estruturas da face e a mudança em uma área específica pode causar uma cascata de eventos adversos em áreas adjacentes.⁶ Além disso, compreende-se também a complexa combinação entre a remodelação da estrutura crânio-facial, perda de volume e mudanças na pele relacionadas ao envelhecimento¹⁶. Consequentemente, métodos que consideram a face por completo e toda sua dinâmica estrutural, além de utilizar múltiplas tecnologias disponíveis, vêm sendo utilizados para oferecer tratamentos anti-envelhecimento mais abrangentes e preventivos.^{3,6,15,19.}

Em virtude da alta demanda em procedimentos estéticos, a qual apresentou um crescimento drástico nos últimos 5 anos^{2,3} procedimentos estéticos minimamente invasivos, ou seja, aqueles que visam resultados estéticos otimizados com procedimentos pouco invasivos e

de rápida recuperação, têm sido cada vez mais estudados e utilizados para o tratamento do envelhecimento facial³. Dentro desses procedimentos pode-se considerar os mais comuns a toxina botulínica derivada do *clostridium botulinum* (BoNTx), que induz um relaxamento muscular temporário^{3,15}, o ácido hialurônico, que é um preenchedor de tecidos moles biodegradável^{5,15}, a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) que é um preenchedor reabsorvível estimulador de colágeno^{7,18}, o ácido poli-L-láctico, agente injetável estimulador de colágeno^{3,10,11,12,13,16} e por fim a policaprolactona, agente injetável preenchedor e também com capacidade de bioestimulação de colágeno.^{1,3}

Atualmente, tem sido considerado o "padrão ouro" dos tratamentos estéticos anti-envelhecimento aquele que combina diferentes técnicas minimamente invasivas. Esses tratamentos combinados proporcionam melhores resultados clínicos pois atuam em diferentes campos, considerando que o envelhecimento facial é multifatorial.¹⁵ Sendo assim, o conceito moderno do rejuvenescimento facial está baseado em procedimentos tridimensionais que vão atuar em diversas camadas de tecidos, utilizando diferentes agentes, com diferentes objetivos; tudo isso no intuito de promover o relaxamento muscular, o ganho de volume, o reposicionamento tecidual e a bioestimulação de colágeno, resultando em um rejuvenescimento facial natural e harmonioso.⁵

Os bioestimuladores de colágeno têm demonstrado um papel de extrema importância nesses tratamentos multimodais para o rejuvenescimento. Esse protagonismo se dá principalmente porque esses agentes vão atuar diretamente nas células responsáveis pela produção de colágeno.^{1,3,7,10,11,12,13,16,18}

A CaHA (Radiesse®) foi apresentada para a correção de rugas e pregas faciais e mostrou-se segura para o preenchimento e rejuvenescimento facial. Fatores importantes relacionados à sua utilização foram a sua atuação longa e também o custo-benefício do produto⁷. Por sua vez, um consenso de recomendações realizado em 2019, definiram a CaHA como um agente bem estabelecido na estimulação de colágeno, e recomendaram sua forma hiperdiluída, que tem sido amplamente utilizada, para um tratamento com maior efeito de bioestimulação que volumização. Recomendaram também uma injeção mais superficial para o tratamento do rejuvenescimento dérmico.^{6,7,18}

A técnica da injeção do PLLA (Scuptra®) e também a quantidade de produto utilizado em cada paciente se mostraram muito importantes para o sucesso do tratamento^{3,6,10}, acrescentando a esses fatores técnicos, a forma de preparação do produto também foi diretamente relacionada à obtenção de resultados positivos^{11,12}. A atuação tecidual local do produto e sua forma de ação gradual foram relacionados a um resultado muito favorável na neocolagênese^{3,13,16}, sendo assim muitos estudos têm sido congruentes em mostrar resultados bastante promissores do PLLA como material importante no tratamento do envelhecimento, pelo papel bioestimulador exercido pelo mesmo.^{3,10,11,12,13,16}

A policaprolactona (Ellanse®) tem sido um material de bastante interesse e apresenta novas e boas perspectivas na engenharia tecidual no combate ao envelhecimento. Isso se dá pelo efeito tanto na volumização imediata quanto na bioestimulação subsequente.^{1,3} Com base na anatomia particular de cada área tratada, foram estabelecidas técnicas de injeção do produto, a quantidade do produto a ser injetado e também a profundidade para penetração do material³. Para a segurança e otimização dos resultados com a PCL, devem sempre ser seguidas as recomendações de publicações de equipes com expertise¹. Adicionalmente, em termos de eficácia e segurança, a PCL tem se apresentado como um produto viável para a utilização na clínica rotineira no tratamento anti-envelhecimento da face.^{1,3}

Apesar de eventos adversos severos com os bioestimuladores serem raros, é mandatório que os profissionais que atuam na área saibam como lidar com essas intercorrências, caso elas ocorram.^{1,8} Alguns trabalhos apresentam painéis que guiam o profissional com recomendações para o tratamento das complicações.^{1,14,17} Como ultimamente os tratamentos multimodais têm sido amplamente utilizados, a ultrassonografia tem sido utilizada como forma de ajudar no diagnóstico do problema, auxiliando na identificação de qual produto utilizado estaria sendo o responsável pela intercorrência.

É consenso que a atual situação do tratamento anti-envelhecimento com o uso de bioestimuladores de colágeno tem bases consistentes de evidência, porém mais estudos sobre os produtos existentes hoje no mercado e também o desenvolvimento de novos produtos de bioengenharia tecidual se fazem necessários para o aprimoramento da ciência acerca dos preenchedores e bioestimuladores utilizados no tratamento anti-idade.^{1,3,7,9,10,11,12,16,18}

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais, a busca constante pelo rejuvenecimento facial tem trazido vários tipos de tratamentos antienvhecimento. Entre eles estão os bioestimuladores de colágeno, que são materiais biocompatíveis, reabsorvíveis a longo prazo, que podem substituir o colágeno perdido.

Entre os principais tipos de bioestimuladores estão o PLLA, a CaHA e a PCL. Todos eles se mostraram seguros e efetivos nos casos cosméticos em que foram aplicados para o rejuvenescimento dérmico.

Um bom planejamento de caso, associado ao correto preparo de produto, juntamente o uso de boas e seguras técnicas de aplicação bem executadas, alcançam altos níveis de satisfação do paciente e poucos efeitos adversos decorrentes dessas aplicações.

REFERÊNCIAS

1. Christen MO, Vercesi F. Policaprolactona: como um polímero bem conhecido e futurista se tornou um estimulador de colágeno inovador na estética. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:31-48.
2. US Food & Drug Administration (FDA). Dermal Fillers (soft tissue fillers). Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers>. Acessado Março 15,2021.
3. Melo F, Carrijo A, Hong K, Trumbic B, Vercesi F, Waldorf HA, Zeneker S. Minimally invasive aesthetic treatment of the face and neck using combination of PCL Based collagen stimulator, PLLA/PLGA suspense sutures, and crosslinked hyaluronic acid. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:333-344.
4. Melo F, Nikolau P, Piovano L, Lin S-L, Fernandes TB, King MI *et al*. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone- based collagen stimulator (Ellansé). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:431-440.
5. Carruthers J, Burgess C, Day D, Fabi S, Goldie K, Kerscher M *et al*. Consensus Recommendations for Combined Aesthetic Interventions in the Face Using Botulinum Toxin, Fillers, and Energy-Based Devices. *Dermatol Surg*. 2016; 42:586–597.
6. Sadick NS, Bhutani SM, Krueger N. A novel approach to structural facial volume replacement. *Aesth Plast Surg*. 2013; 37: 266-276.
7. Jacovella, PF. Uso de hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) para aumento facial. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):161-174.
8. Lam SM, Azizzadeh B, Graivier M. Injectable Poly-L-Latic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118:55-63
9. Lacombe V. Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg* 2009; 25: 95-99.
10. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable Poly-L-Latic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesth Surg J*. 2010; 31: 95-109.

11. Lorenc ZP. Techniques for the optimization of facial and nonfacial volumization with injectable Poly-L-Lactic acid. *Aesth Plast Surg.* 2012; 36: 1222-9.
12. Machado Filho CAS, Santos TC, Rodrigues APLJ, Cunha MG. Ácido Poli-L-Lático: um agente bioestimulador. *Surg Cosmet Dermatol.* 2013;5(4):345-350.
13. Santini RM, Silva F, Cardoso GF. Uso do ácido poli-L-lático como restaurador do volume facial. *Rev. bras cir plást.* 2013;28:223-226.
14. Ozturk CN, Li Y, Tung R., Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications Following Injection of Soft-Tissue Fillers. *Aesth Surg J.* 2013; 33(6): 862–877.
15. Fabi S, Pavicic T, Braz A, Green JB, S K, van Loghem JA. Combined aesthetic interventions for prevention of facial aging, and restoration and beautification of face and body. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017; 10:423-429.
16. Haddad A, Bogdana VK, Guarnieri C, Noviello JS, Cunha MG, Parada MB. Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-lático para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. *Surg Cosmet Dermatol.* 2017; 9 (1):60-71.
17. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A *et al.* Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesth Plast Surg.* 2018;42(2): 498-510.
18. 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. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;(7):1-9.
19. Kerscher M, Nurrisyanti AT, Eiben-Nielson C, Hartmann S, Lambert-Baumann J. Clinical and Biophysical Outcomes of Combining Microfocused Ultrasound with Visualization and Cálcio Hydroxylapatite Filler for Facial Treatment. *J. Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(1):135-142.
20. Goldberg, BJ. Stimulation of collagenesis by poly-L-lactic acid (PLLA) and glycolide polymer (PLGA)-containing absorbable suspension suture and parallel sustained clinical benefit. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(5):1172-117.