FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Bruna Bedin Mattar Sartori

BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

SETE LAGOAS- MG

2021

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

Bruna Bedin Mattar Sartori

BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

Artigo científico apresentado ao Curso de especialização *Lato Sensu* da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial

Orientadora: Aline Elizabeth Batista

SETE LAGOAS- MG

2021

RESUMO

A pele sofre envelhecimento natural, por um processo fisiológico degenerativo e progressivo relacionado com a idade cronológica da pele. No mercado são encontradas substâncias que, quando administradas de forma correta, promovem a produção de colágeno natural, principalmente no tecido cutâneo próximo do local tratado. Esses tratamentos, na área da estética, geram resultados efetivos na sustentação tecidual e no preenchimento dos espaços dérmicos que surgem em consequência do envelhecimento. O objetivo desta revisão de literatura foi apresentar os principais bioestimuladores de colágeno que estão sendo utilizados, atualmente, na estética orofacial. Foi avaliado os diferentes mecanismos de ação e características físico-químicas dos bioestimuladores de colágeno, com enfoque nos benefícios de seu uso e da segurança. Para o estudo, foi feita a pesquisa bibliográfica nas bases acadêmicas: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed e SciELO (Scientific Eletronic Library Online). Os descritores utilizados foram: bioestimuladores de colágeno; envelhecimento; estética e seus respectivos análogos em inglês. Os artigos científicos de revisão, estudos de casos e clínicos foram selecionados dentre aqueles publicados entre os anos de 2015 a 2021. O critério de inclusão englobou aqueles com estudos clínicos e de revisão que, analisaram os bioestimuladores de colágeno e a harmonização orofacial. Dentre os bioestimuladores de colágeno biodegradáveis e de ação semipermanente mais comuns podemos citar a hidroxiapatita de cálcio, fio de polidioxanona, ácido poli-lático e policaprolactona. Estes, possuem diferentes características, permitindo ao profissional um leque maior de escolha de tratamento, de forma mais individualizada e mais adequada para cada caso.

Palavras-Chave: Bioestimuladores de Colágeno; Estética; Hidroxiapatita de Cálcio; Polidioxanona (PDO); Ácido Poli-L-lático (PLLA); Policaprolactona (PCL)

INTRODUÇÃO

Já é de conhecimento que a redução do colágeno começa por volta dos 18 a 29 anos de idade e apresenta aumento de queda acentuada de 1% ao ano depois dos 40 anos. Aos 80 anos, essa redução na produção do colágeno atinge por volta de 75% em relação ao adulto jovem (LEÓN-LÓPEZ *et al.*, 2019).

Portanto, neste contexto, na derme, ocorre a redução da síntese de componentes da matriz extracelular (MEC) como elastina e colágeno tornando o tecido conjuntivo mais rígido. O colágeno, é uma proteína estrutural produzida abundantemente no corpo humano. Atua na estabilidade e na resistência dos tecidos do corpo, através de redes de suporte por toda a extensão das estruturas celulares. No entanto, se danifica com o passar do tempo e, como consequência dá a pele o indesejável efeito de rugas (RODRÍGUEZ; BARROSO; SANCHEZ 2018). Deste modo, com o tecido conjuntivo não atuando normalmente, a camada de tecido adiposo deforma por falta de sustentação adequada, levando a diminuição da oxigenação e de nutrientes para a pele, desidratação, flacidez e formação de rugas (BARBARA *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2020; LIMA; SOARES, 2020).

Deste modo, podemos definir que o envelhecimento da pele é um processo fisiológico degenerativo e progressivo que, está relacionado com a idade cronológica da pele. Ocorre devido a diminuição da função biológica em consequência da alteração funcional, morfológica e bioquímica, prejudicando a homeostase corporal. Essas alterações ocorrem tanto sob a influência genética, denominada de fatores intrínsecos como de fatores ambientais ou extrínsecos (BARBARA et.al., 2017; FERREIRA *et al.*, 2020; LIMA; SOARES, 2020).

Existem diversos tratamentos que visam diminuir essa perda de colágeno. Podem ser do tipo invasivo, pouco invasivo, tópico e também oral. Neste sentido, a indústria cosmética tem feito grandes esforços para incorporar biomoléculas em diferentes produtos e em tratamentos disponíveis, principalmente aqueles que visam estimular a produção do colágeno a fim de colher resultados mais duradouros e efetivos, minimizando os efeitos do envelhecimento (FERREIRA *et al.*, 2020; SILVA; SILVA, 2015; ZOUBOULIS *et al.*, 2019; ZOUBOULIS; HOENIG, 2019).

Portanto, já existe no mercado algumas substâncias capazes de modular a produção de colágeno, principalmente no tecido cutâneo próximo do local tratado.

Esses tratamentos prometem, principalmente na estética, resultados efetivos em relação a sustentação tecidual e, também do preenchimento dos espaços dérmicos que surgem em consequência do envelhecimento (FERREIRA *et al.*, 2020; SILVA; SILVA, 2015; ZOUBOULIS *et al.*, 2019; ZOUBOULIS; HOENIG, 2019).

Sendo assim, o objetivo desta revisão de literatura foi discorrer sobre os principais bioestimuladores de colágeno utilizados atualmente, na estética orofacial. Foram destacados os diferentes mecanismos de ação e características físico-químicas dos bioestimuladores de colágeno, dando enfoque aos benefícios de seu uso e segurança.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão de literatura realizada a partir de artigos científicos. Foram seguidas seis etapas para seu desenvolvimento: Para o estudo, foi feita a pesquisa bibliográfica nas seguintes bases acadêmicas: 1. Identificação do tema e seleção da hipótese; 2. Determinação de critérios de inclusão e exclusão dos estudos; 3. Definição das informações e categorização dos estudos encontrados; 4. Avaliação dos estudos incluídos; 5. Interpretação dos resultados; 6. Síntese de conhecimento e dados da revisão.

O critério de inclusão englobou artigos científicos completos com estudos clínicos e de revisão, que analisaram os bioestimuladores de colágeno. Foram selecionados artigos científicos disponíveis tanto na língua portuguesa quanto inglesa, todos publicados entre os anos de 2015 a 2021. Foram excluídos teses, dissertações, monografias, resumos, artigos repetidos ou que não contribuam para o objetivo desse estudo.

O levantamento bibliográfico foi feito nas bases de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), PubMed e SciELO (Scientific Eletronic Library Online). Os descritores utilizados foram: bioestimuladores de colágeno; envelhecimento; estética e seus respectivos análogos em inglês.

DESENVOLVIMENTO

A ciência tem evoluído no entendimento e elucidação do mecanismo de ação desencadeador do envelhecimento da pele e, também no desenvolvimento de produtos e de estratégias antienvelhecimento, que visam combater os sinais e as disfunções relacionadas ao envelhecimento (RODRÍGUEZ; BARROSO; SÁNCHEZ, 2018; ZOUBOULIS *et al.*, 2019; ZOUBOULIS; HOENIG, 2019).

O envelhecimento fisiológico é o resultado, de processos intrínsecos determinados geneticamente e por fatores extrínsecos, relacionados a hábitos e eventos nocivos como por exemplo, alimentação inadequada, tabagismo, consumo excessivo de álcool, exposição ao sol, estresse, falta de sono e também a poluição ambiental (ZOUBOULIS; HOENIG, 2019).

A pele envelhecida apresenta afinamento além da perda de elasticidade, tom irregular e rugas, podendo desenvolver doenças e distúrbios devido a alteração de suas funções, que podem colocar em risco a qualidade de vida ou, até mesmo a própria vida (Figura 1) (ZOUBOULIS; HOENIG, 2019).

Mesmo que o envelhecimento seja determinado geneticamente, os fatores extrínsecos precisam ser evitados. Sendo assim, a dermatologia estética poderá contribuir efetivamente para o envelhecimento saudável através da prevenção, retardo e regeneração da pele envelhecida, com uso de cosméticos e de procedimentos invasivos ou não e, pela combinação de conhecimentos de possíveis terapias locais. Zouboulis *et al*., (2019) sugerem algumas formas de prevenção do envelhecimento da pele, que estão descritas na tabela 1.

Tabela 1. Condutas de prevenção do envelhecimento da pele

Cuidados cosmetológicos	**Agentes medicamentosos tópicos**	**Procedimentos minimamente invasivos**	**Agentes sistêmicos**	**Medicina preventiva**
Cuidado diário da pele; Proteção solar adequada; Procedimentos estéticos não invasivos	Antioxidantes; Reguladores celulares	Peelings químicos; Restauração (redistribuição) de perda de gordura e volume, aumento da pele e contorno; Dispositivos de luz visível; Luz intensa pulsada (iPL); **Bioestimulação** e rejuvenescimento da pele; Foto-rejuvenescimento a laser ablativo e não-ablativo; Radiofrequência (rF); Prevenção de rugas dinâmicas; Correção de rugas anatômicas estáticas	Terapia de reposição hormonal; Antioxidantes	Tabagismo; Poluição; Irradiação UV solar; Controle do estresse; Nutrição, restrição alimentar e suplementação alimentar; Atividade física; Controle de saúde geral

Fonte: adaptado de (ZOUBOULIS *et al.*, 2019)

A maioria das estratégias antienvelhecimento disponíveis no mercado convergem para atuar na produção ou reposição do colágeno na pele. O colágeno é uma proteína fibrilar estrutural sendo a mais abundante do corpo humano. Tem a função de dar suporte conectivo a estruturas biológicas como a pele, tendões e ossos. Participa do processo de cicatrização e/ou remodelamento tecidual e, hidratação corporal. As fibras elastinas e as glicosaminoglicanos junto com o colágeno, são responsáveis por dar a característica elástica e de tonicidade da pele. E é devido a essas características de elasticidade, força, abundância e também de sua relação direta com o envelhecimento da pele, que essa proteína tem sido destaque na indústria cosmética (RODRÍGUEZ; BARROSO; SÁNCHEZ, 2018; ZOUBOULIS *et al.*, 2019; ZOUBOULIS; HOENIG, 2019).

São 26 tipos diferentes de colágenos. Estão agrupados em 8 famílias de acordo com sua estrutura, ligação e local onde se encontra no corpo humano. São classificados como formadores de membrana basal; fibrilas e microfibras; rede hexagonal; transmembrana; multiplexinas e aquelas associados a fibrilas com tripla hélice interrompida (FACIT). As moléculas de colágeno mais comuns são as colágeno tipo I que são as formadoras de fibrilas, colágeno tipo IV formadoras de membrana basal, colágeno tipo VI que é microfibrilar e de fibrilas de ancoragem, colágeno tipo XIII do tipo FACIT e de transmembrana (RODRÍGUEZ; BARROSO; SÁNCHEZ, 2018).

Como descrito acima, o colágeno está presente de forma abundante no corpo

humano. Na pele é o maior componente da matriz extracelular (MEC), capaz de interagir em diferentes níveis celulares. Na MEC estão presentes, juntamente com o colágeno, os glicosaminoglicanos como o ácido hialurônico (AH) e os proteoglicanos. O AH forma agregados de proteoglicanos e, sua reticulação com o colágeno e outras proteínas da MEC, são responsáveis pela formação de estruturas supermoleculares com função de aumentar a rigidez do tecido (LEE; OH; CHUNG, 2016).

Encontram-se na pele 10% do colágeno tipo III e 85% de colágeno tipo I. Com o envelhecimento há a desorganização e fragmentação do colágeno que alteram as características da pele juntamente com mudanças dos componentes da MEC. A fragmentação do colágeno piora a interação entre colágeno e fibroblastos (responsáveis por sua produção) e, de fatores de crescimento, associado ao aumento de metaloproteinases (MMP) de matriz. As MMPs são enzimas responsáveis pela fragmentação e degradação do colágeno da MEC (CHRISTEN; VERCESI, 2020). Também, o envelhecimento reduz a quantidade de fibras elásticas e do AH. Deste modo, ocorre alteração no tamanho, orientação e deposição do colágeno, vistos pela diminuição da elasticidade da pele e surgimento de rugas (CHRISTEN; VERCESI, 2020; LEE; OH; CHUNG, 2016).

Devido à baixa imunogenicidade do colágeno, a possibilidade de ocorrer reação ou de não ser aceito após sua ingestão ou aplicação estão diminuídas. Por isso, essas moléculas são escolhidas para múltiplas aplicações e tratamentos. Já foi descrita como grânulos e células de ancoragem para culturas celulares, como biomaterial pra próteses vasculares, como molécula de regeneração pra tecidos, como micropartículas para injeções, como matéria prima para gelatinas, cosméticos e colas e para hidrolisados de uso oral, entre muitas outras aplicações (RODRÍGUEZ; BARROSO; SÁNCHEZ, 2018).

Portanto, o colágeno tem sido muito utilizado pela indústria cosmética como ingrediente para os diferentes tratamentos os quais visam manter a juventude e o bem-estar do cliente. Podemos encontrar o colágeno em suplemento nutricional para regeneração cartilaginosa e óssea, cremes, reconstrução vascular e cardíaca, regeneração e preenchimento dérmico, entre outros. (RODRÍGUEZ; BARROSO; SÁNCHEZ, 2018; ZOUBOULIS *et al.*, 2019; ZOUBOULIS; HOENIG, 2019).

Atualmente, a biomolécula de colágeno pode ser conseguida a partir da extração de fontes naturais, tanto animais como vegetais, também pela técnica de produção de proteínas recombinantes, incluindo leveduras, bactérias, células de mamíferos, insetos ou plantas ou pela utilização de fibrilas sintéticas, que possuem as mesmas características do colágeno, como o polímero artificial denominado comercialmente de PDO (Polidioxanona) (KO *et al.*, 2016; SHIN *et al.*, 2019).

Sendo assim, os bioestimuladores de colágeno têm ganhado muita popularidade na área da dermatologia e estética, dentre os preenchedores faciais. Alguns dos bioestimuladores disponíveis no mercado apresentam variação em relação aos locais de aplicação e indicação que são, portanto, determinadas de acordo com suas características individuais. (ABBUD; PEREIRA; FIGUEIREDO, 2021; DE ALMEIDA et.al., 2019; GOLDMAN et al.., 2017).

Portanto, são classificados de acordo com sua capacidade de absorção e duração no organismo. Quando a absorção é feita pelo próprio organismo através de mecanismos de fagocitose natural, são denominados bioestimuladores biodegradáveis. Por outro lado, quando a duração no organismo está entre 18 meses a 5 anos, são denominados de bioestimuladores semipermanentes. Aqueles que não sofrem fagocitose, permanecendo indefinidamente no organismo são considerados bioestimuladores permanentes (BARATI *et al.*, 2020; LIMA; SOARES, 2020; ZOUBOULIS *et al.*, 2019). Dentro da categoria dos bioestimuladores semipermanentes estão a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), polidioxanona (PDO), policaprolactona (PCL) e L-láctico (PLLA) que estão descritos individualmente a seguir.

Bioestimuladores de colágeno

Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA)

A CaHA é uma substância volumizadora bioestimuladora de colágeno, semipermanente, biodegradável e biocompatível. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou as marcas comerciais Rennova® Diamond Lido e Radiesse®. Foi em 2003 que ocorreu a certificação da CaHA pela Conformité Europeúnn (CE) para aplicação subdérmica e dérmica na face e, em 2006 foi aprovada pela agência Americana de Alimentos e Medicamentos (FDA) para a

correção de rugas de moderadas a graves na face (CARVALHO, 2020; KADOUCH, 2017; ABBUD; PEREIRA; FIGUEIREDO, 2021).

No biomaterial injetável as microesferas de CaHA utilizadas, apresentam um excelente perfil de segurança. A CaHA é composta por 30% de microesferas uniformes (com 25 µm a 45 µm de diâmetro) de hidroxiapatita de cálcio sintética, semelhante as substâncias naturais encontradas nos dentes e ossos e, 70% de gel aquoso de carboximetilcelulose de sódio (CMC). Como as microesferas são semissólidas, são usados os géis carreadores para evitar que se colabem (ABBUD; PEREIRA; FIGUEIREDO, 2021).

As microesferas atuam desencadeando um processo inflamatório de baixa intensidade, mas que é suficiente para estimular a produção do colágeno e elastina. Após a injeção de CaHA ocorre a dissipação do gel de CMC que passa a ser substituído por tecido mole, enquanto a CaHA atua como âncora para a produção de novo colágeno e elastina. Portanto, a CaHA desencadeia uma resposta fibroblástica, ao redor do cristal de CaHA, que promove a neocolagênese e produção de elastina, em curto prazo. Portanto, a propriedade viscoelástica alta da CaHA garante uma correção imediata a qual, gradualmente passará para a formação de novo tecido, tanto pelo processo da neocolagênese e síntese de elastina, como da angiogênese e da proliferação celular dérmica.

A neocolagênese acontece na quarta semana da aplicação e, se estende por no mínimo 12 meses. A médio prazo, existe a infiltração dos fibroblastos no implante dérmico, havendo a absorção do gel CMC. Por volta do sexto mês, ocorre a variação do tamanho das microesferas, que são circundadas pelo tecido conjuntivo fibroso, sendo que em 24 meses, há a completa reabsorção dos cristais de CaHA pelos macrófagos (ABBUD; PEREIRA; FIGUEIREDO, 2021).

Entre quatro e sete meses, após a injeção de CaHA ocorre a maior produção de colágeno tipo I e III, da elastina e da neovascularização, promovendo aumento da espessura da derme. Portanto, a nova produção do colágeno dentro da MEC da derme, promove um bom suporte estrutural, levando ao aumento da firmeza e da elasticidade da pele. Sendo assim, a função das microesferas de CaHA é dar apoio para que os fibroblastos possam se fixar, assim como ocorre na pele jovem, e ativar a formação do novo tecido, através da síntese de colágeno e elastina (DE SOUZA,

2018; ABBUD; PEREIRA; FIGUEIREDO, 2021).

São bons os resultados e com baixo índice de complicações que tem sido apresentado na literatura do uso do CaHA. As reações adversas, classificadas como precoce (início nas duas primeiras semanas após a injeção) normalmente são devido ao preenchimento excessivo, irregularidades de contorno, injeção muito superficial, oclusões vasculares, infecções precoces, descolorações da pele e reações de hipersensibilidade. As reações tardias (após duas semanas da injeção) se apresentam como nódulos / granulomas, migração e infecções / biofilmes tardios. Já os efeitos adversos moderado e leve, são observados nódulos não inflamatórios, dor, eritema e hematomas e edemas. Os efeitos adversos graves incluem necrose e granulomas (KADOUCH, 2017).

Não é indicada a aplicação de CaHA para área periorbital, glabela, lábios e em combinação com preenchedores permanentes. Mas, é indicado para rugas malares/zigomático, mãos, região temporal, área nasal, correção de sulcos faciais, comissura labial, terço médio da face, contorno mandibular e do mento e prega mentoniana (DE ALMEIDA et.al., 2019; CARVALHO, 2020; DE SOUZA, 2018; KADOUCH, 2017; ABBUD; PEREIRA; FIGUEIREDO, 2021).

Dependendo do tratamento e efeito estético desejado, a aplicação de CaHA pode ser mais profunda (justa periósteo) (ABBUD; PEREIRA; FIGUEIREDO, 2021), na lâmina de gordura profunda ou subdérmica (DE ALMEIDA et.al., 2019), subcutânea e a fáscia superficial (GOLDMAN *et al*., 2017).

Em um consenso de recomendação do uso de CaHA como agente bioestimulador de colágeno, tanto para face como para o corpo, De Almeida *et al*., (2019), sugerem como técnica de aplicação a retroinjeção com cânulas, técnica de rosqueamento linear curto com agulhas ou técnicas de leque ou “asteriscos (DE ALMEIDA *et al*., 2019).

O produto, quanto mais diluído, menor será o efeito volumizador o que leva ao aumento da necessidade de mais sessões a fim de atingir o efeito desejado. No entanto, para o tratamento facial que visa a estimulação da produção de colágeno, os autores recomendam diluição de 1: 1 (1,5mL de diluente) aplicados em intervalos de 30 a 60 dias. Portanto, a diluição deve ser ajustada para as diferentes áreas do corpo, espessura da pele e grau de flacidez (DE ALMEIDA et.al., 2019). Na literatura

científica ainda faltam resultados confirmatórios, demonstrando a existência da relação entre menor diluição do CaHA e maior estimulação de colágeno. No entanto, as evidências apontam para que esta relação seja direta. Por outro lado, os estudos clínicos tem demonstrado que o CaHA promove efeito lifting para a correção e definição de estrutura, correção de volume e, melhora da viscosidade da pele (DE ALMEIDA *et al*., 2019).

Polidioxanona (PDO)

Polidioxanona é um polímero sintético, absorvível, monofilamentar não piogênico e não alergênico. É preparado a partir do poliéster poli (p-dioxanona). É biodegradável e com boa versatilidade e apresenta uma tênue reação a seu uso, se limitando apenas ao período de absorção (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; BORTOLOZO, 2017; LEE; OH; CHUNG, 2016). O fio de PDO tem sido bastante utilizado no rejuvenescimento, sendo seu uso indicado para auxiliar a sustentação tecidual. Deste modo, os fios de sustentação a base de PDO, possuem a capacidade de ancoragem e tração (SILVA; SILVA, 2015).

Possui tecnologia e design diferenciados, conferindo procedimento pouco invasivo e com efeitos imediatos, sem cicatrizes, eficazes e duradouros (6-8 meses), devido à baixa absorção por ter prolongada resistência (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; BORTOLOZO, 2017; PAPAZIAN *et al.*, 2018).

Os fios de PDO estão classificados nas seguintes categorias:

a) Fio mono PDO: são fios lisos com um único filamento de 5.0 espessura. Apresenta ótimo efeito de tração imediata, lenta absorção e duradouro devido sua espessura. Indicado para preenchimento de sulcos profundos e rugas; b) Fio de Mola: são dois fios mono trançados como uma mola. Visa melhor elasticidade e resistência para levantamento dos tecidos em direção as linhas naturais da derme; c) Fio gêmeo: dois fios mono que unidos apresentam espessura de 5.0. Quando aplicado na derme, os fios se separam formando redes e proporcionando maior síntese de colágeno e elastina. É indicado para melhora no aspecto da pele e redução de rugas; d) Fio com garras ou Roda dentada PDO: apresenta os melhores efeitos no lifting e maior durabilidade. Possui superfície serrilhada e diferentes direções das garras (unidirecional, bidirecional e multidirecional). Sua fixação aos tecidos é bastante

efetiva. Indicado para redução de flacidez, tratamento de rugas e melhora do contorno facial (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; BORTOLOZO, 2017; PAPAZIAN *et al.*, 2018).

O fio de sustentação a base de PDO produz efeito de lifting mecânico, com durabilidade prolongada pois, o fio estimula a neocolagênese. O novo colágeno forma uma rede entre a pele tratada e o músculo, dando sustentação para a pele. O fio é degradado devido a um processo inflamatório, que é desencadeado no procedimento de inserção feito com o auxílio de uma agulha. O trauma mecânico no local da aplicação e o processo inflamatório desencadeado, promovem o estímulo para a produção de tecido reparador e construção da neocolagênese. Depois, o fio identificado como um corpo estranho, é degradado por hidrólise e absorvido sendo substituído por tecido cicatricial de colágeno (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; PAPAZIAN *et al.*, 2018).

O plano indicado para fazer a inserção dos fios PDO é o tecido celular subcutâneo. A inserção não deve ser superficial para evitar que o fio fique visível e a região dolorida ao toque e a não estimulação da síntese de colágeno. No entanto, quando inserido mais profundamente, aumenta a chance de causar lesão nas estruturas mais profundas da face, artérias, veias ou mesmo o nervo facial (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; PAPAZIAN *et al.*, 2018; SUH *et al.*, 2015).

Como técnica não cirúrgica para lifting facial o uso do fio de PDO tem muitas vantagens. É pouco invasivo, podendo ser realizado no consultório apenas com anestesia local e também não há a necessidade de muitas restrições pelo paciente, permitindo retorno rápido as atividades cotidianas. Portanto é indicado para correção de ptose, rítides, pregas nasolbiais, sulco infraorbital, rugas e na rinoplastia não cirúrgica (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; BORTOLOZO, 2017; BRAUN *et al.*, 2020; SUH *et al.*, 2015)

Para portadores de doenças autoimunes, hepatite B ou C, obesos, pacientes HIV positivo e gestantes seu uso é contra indicado. Os efeitos adversos incluem dor, eritema, hematoma, infecções ou granulomas, migração de fios, equimose, inchaço, assimetria facial, sensação de desconforto, ondulações ou irregularidades na pele e formação de cicatrizes, alterações de sensibilidade, hemorragia, extrusão do fio e acentuação da eminência malar (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021; BORTOLOZO, 2017; BRAUN *et al.*, 2020; PAPAZIAN *et al.*, 2018; SILVA; SILVA, 2015; SUH *et al.*, 2015)

A segurança da técnica com fio de PDO foi analisada por Silva &Silva (2015) e não observaram complicações graves. Os autores observaram a presença de hematoma, equimose, assimetria facial, edema, eritema e desconforto que desapareceram rapidamente (SILVA; SILVA, 2015).

No estudo de Suh *et al*., (2015), 31 pacientes fizeram lifting facial com PDO e foram acompanhados durante 2 anos. Os resultados foram 43% de melhora na textura da pele, 62% de satisfação entre os pacientes e 36% melhora na flacidez e (SUH *et al.*, 2015).

Com relação ao tempo de duração do efeito lifting, Lopondina (2018) relata que o fio de PDO estimula a neocolagênese e é degradado em 180 a 240 dias sendo substituído pelo novo colágeno. Deste modo o efeito do lifting é garantido por 1,5 a 2 anos. Neste contexto, estudos demonstraram que o uso de múltiplos filamentos promovem estímulo de colágeno em apenas 15 dias e passam a apresentar revestimento por cápsulas fibrosas em 90 dias após a inserção. Fios de PDO do tipo multi estruturado tiveram neocolagênese em 12 semanas após a inserção (KO *et al.*, 2016; SHIN *et al.*, 2019).

Policaprolactona (PCL)

São preenchedores subcutâneos semipermanentes, biodegradável e bioestimuladores de colágeno. Está no mercado para fins estéticos desde 2009, sendo aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA). É composto por 70% de suspensão em meio aquoso de gel transportador (CMC) de carboximetilcelulose e 30% de microesferas (com 25-50 μm de diâmetro) de PCL, totalmente lisas e uniformes (CHRISTEN; VERCESI, 2020; LIMA; SOARES, 2020).

A degradação desses dispositivos PCL implantados está na hidrólise das ligações éster das cadeias poliméricas num processo de 2 fases. Uma fase compreende a cisão da cadeia do polímero pela água que, é dependente do tamanho e da permeabilidade do polímero e, a outra fase envolve a difusão de pequenos fragmentos através da matriz polimérica. São formados CO2 e H2O como produto final de degradação que são totalmente eliminados através da urina e fezes (CHRISTEN; VERCESI, 2020; LIMA; SOARES, 2020).

No mercado, existem quatro produtos (Ellansé®). Eles variam de acordo com sua longevidade que pode ser de 1, 2, 3 ou de 4 anos. Sua longevidade depende do comprimento inicial médio das cadeias poliméricas individuais presentes nas microesferas e, do número de ligações éster que, as quais irão se dividir até atingir o tamanho final de degradação. A absorção do PCL é lenta podendo durar 1,5 anos em média (CHRISTEN; VERCESI, 2020; GOODWIN, 2018; LIMA; SOARES, 2020).

O PCL tem duplo efeito. Um é imediato e o outro é a longo prazo. O mecanismo de ação, após a aplicação do PCL, se dá pelo imediato efeito preenchedor pelo gel de CMC e suas propriedades higroscópicas. A reabsorção do gel transportador e ativação dos fibroblastos ocorre entre 2 e 3 meses. As microesferas de PCL são reabsorção durante todo o processo resultando na correção natural e suave da região tratada. Deste modo, observamos que o efeito imediato é seguido por um efeito sustentado, devido ao colágeno produzido e ao arcabouço 3D formado. Esse ambiente é formado pelas microesferas de PCL, saturadas em fibras de colágeno. Estas, interagem com o ambiente celular prevenindo a formação de aglomerados e garantindo a distribuição uniforme. É a deposição do colágeno que promove a sustentação da longevidade do efeito (CHRISTEN; VERCESI, 2020). Como O PCL se apresenta em microesferas uniformes de superfície lisa e tamanho que não permite a fagocitose, o grau de reação inflamatória ao produto é baixo. Existe uma facilidade para que haja a incorporação das fibras recém formadas de colágeno tipo I, garantindo a formação de uma rede regular e fixa, mantendo o efeito de sustentação (CHRISTEN; VERCESI, 2020; GOODWIN, 2018; LIMA; SOARES, 2020)

A força mecânica realizada durante a aplicação do PCL também é fator importante na bioestimulação do colágeno. Com o aumento da tensão mecânica gerada na região de aplicação, há a distensão dos fibroblastos e alteração das interações celulares nessa região, levando a neocolagênese. Esse processo é chamado de mecanotransdução e se caracteriza pela conversão de uma força mecânica em sinais intracelulares e respostas biológicas (GOODWIN, 2018).

O uso de PCL é indicado para correção de dobras nasolabiais e para as áreas superior média e inferior da face. A aplicação nas regiões do lábio, glabela e periorbital (olheira, pálpebras e “pés de galinha”) devem ser evitadas. Pessoas com histórico de anafilaxia, infecção ou inflamação cutânea aguda ou crônica; suscetibilidade para a

formação de queloides; usuários de cortisona e aqueles tratados previamente com preenchedores permanentes, também não devem utilizar o PCL como tratamento (GOODWIN, 2018; LIMA; SOARES, 2020).

O estimulador de colágeno a base de PCL apresenta menos de 0,05% de efeitos adversos. Os efeitos leves mais comuns observados são edema e equimose sendo relacionados ao processo de aplicação do produto. Os eventos adversos mais graves relatados foram formação de corpo estranho e de granuloma (LIMA; SOARES, 2020; SKRZYPEK *et al.*, 2019)

Estudos clínicos utilizando o PCL tem demonstrado bons resultados de segurança, eficácia, duração de ação e satisfação. No estudo envolvendo 56 indivíduos apresentando flacidez, rugas e perda de volume na testa, devido ao envelhecimento, foram tratados com injeções de PCL. Já no primeiro e terceiro mês houve melhora do volume e contornos, com permanência de melhora por até 24 meses (BYUNGGI *et al.*, 2016).

No estudo de revisão, realizado por diferentes especialistas, os quais contribuíram com sua experiência particular gerou, por meio de análises cruzadas do documento compilado, as recomendações para a publicação do bioestimulador de colágeno a base de PCL para aumento de volume e rejuvenescimento da face e mãos. Os autores demonstram que o estimulador de colágeno à base de PCL é seguro para correção das perdas de volume devido ao envelhecimento e tem longa duração. Além disso, apontam que o produto pode ser usado para diferentes indicações. Os resultados estéticos primários são: a restauração de volume; redefinição de contornos e, redução de rugas; e efeito positivo na qualidade da pele. Os autores concluem que o perfil de segurança apresentado, foi um facilitador na aplicação do produto com possibilidade de ajustes na longevidade, garantindo altos níveis de satisfação do paciente (MELO *et al.*, 2017).

Em um outro estudo randomizado, os autores compararam a eficácia, segurança e duração do PCL e AH, no tratamento de dobras nasolabiais. O desenho experimental do estudo foi o de face dividida, com duração de 12 meses. Os resultados mostraram superioridade do estimulador baseado em PCL em comparação com AH, em termos de eficácia e longevidade (GALADARI *et al.*, 2015).

Ácido poli-L-láctico (PLLA)

O PLLA (Sculptra® ou New-Fill®) é um polímero biocompatível sintético, injetável que atua na estimulação do colágeno e neogênese a partir do estímulo desejado de uma resposta inflamatória controlada. Esta, promove lentamente a degradação do material levando à deposição de colágeno no tecido. Possui micropartículas rugosas e pontiagudas (40-63 µm de diâmetro) que são reabsorvíveis e biodegradáveis. Seu uso foi aprovado para o tratamento da lipodistrofia facial de pacientes com HIV, em 2004 pelo FDA (*Food and Drug Administration,* USA) e, em 2009 a aprovação foi também para o tratamento estético de pacientes imunocompetentes. No Brasil, está disponível deste 2005 (HADDAD *et al.*, 2017; LIMA; SOARES, 2020). Sua comercialização ocorre na forma liofilizada. Possui manitol não pirogênico usado para a melhora do processo de liofilização; um emulsificante (croscarmelose) para garantir a distribuição das partículas depois da reconstituição e, micropartículas de ácido poli-l-láctico (HADDAD *et al.*, 2017). Sua degradação é por hidrólise não enzimática. Forma monômeros de ácido lático, que são eliminados entre 9 e 30 meses, pelo sistema renal e respiratório. Apresenta bioestimulação continua por pelo menos dois anos (LIMA; SOARES, 2020).

Com as micropartículas implantadas na pele, é desencadeado, localmente, uma resposta inflamatória subclínica, com recrutamento de macrófagos, monócitos e fibroblastos. Ocorre a formação de uma cápsula ao redor de cada uma das microesferas, formando um aglomerado celular multinuclear gigante. Concomitantemente à metabolização do ácido poli-l-láctico, observa-se a deposição de colágeno, que está aumentada por conta da produção do fibroblasto, levando ao aumento da espessura dérmica. É a fibroplasia que determina os resultados cosméticos. Em torno do décimo dia da aplicação, inicia-se a produção de colágeno do tipo I que continua de oito a vinte e quatro meses, enquanto ocorre a degradação do produto e diminuição da resposta inflamatória subclínica (ANTONIO; TRÍDICO, 2019).

O uso do PLLA tem indicação de tratamento para perdas volumétricas secundárias, harmonização facial, tratamento de sulcus e rugas e de flacidez tissular. Sua aplicação pode ser feita nos planos subcutâneo, subdérmico e supraperiosteal. A aplicação do PLLA não é indicada em áreas com musculaturas dinâmicas como o

terço superior da face (regiões frontal e periorbital). Na fossa temporal, é necessário cuidado com a artéria temporal superficial. Pacientes com preenchedor permanente, lupus, artrite reumatóde entre outras, não devem usar o PLLA (HADDAD *et al.*, 2017; LIMA; SOARES, 2020).

Esses preenchedores dérmicos com PLLA normalmente são bem tolerados. Os efeitos indesejáveis são transitórios como desconforto, eritema ou edema, hematomas na região da injeção. São descritos os eventos adversos como: presença de nódulos, granulomas, pápulas e eventos vasculares, sendo que as complicações sistêmicas são muito raras (LIMA; SOARES, 2020).

Kim *et al*.. (2019), utilizando cultivo de fibroblastos, analisaram o efeito biológico do PLLA na síntese de colágeno. Demonstraram a atuação do PLLA de maneira direta nos fibroblastos dérmicos, com regulação positiva na expressão dos genes e proteínas de colágeno tipo I.

Bravo & Carvalho, (2020) utilizaram injeções de PLLA em mulheres de 27 a 80 anos, que apresentavam flacidez facial e, receberam acompanhamento durante noventa dias. Não foi identificado hematoma e nem a formação de pápulas. Os efeitos adversos foram observados em uma taxa muito baixa. Deste modo, o estudo certificou a segurança no tratamento e melhora da flacidez. No entanto, os resultados foram diversificados e foram dependentes do fototipo, idade e qualidade da pele (BRAVO; CARVALHO, 2020).

CONCLUSÃO .

Dentre os bioestimuladores de colágeno existentes, nenhum atua de maneira perfeita no preenchimento e no tratamento do envelhecimento. Mas, há disponível no mercado, para a área de dermatologia estética, opções muito boas de bioestimuladores de colágeno que, possuem validação científica em durabilidade, capacidade de estimular a síntese de colágeno e segurança. Estes produtos são conhecidos como bioestimuladores de colágeno biodegradáveis e de ação semipermanente. Dentre os mais comuns podemos citar a hidroxiapatita de cálcio, ácido hialurônico, fio de polidioxanona, ácido poli-lático e policaprolactona. Estes, possuem diferentes características, permitindo ao profissional um leque maior de escolha de tratamento, de forma mais individualizada e mais adequada para cada caso.

ABSTRACT

The skin undergoes natural aging, by a degenerative and progressive physiological process related to the chronological age of the skin. Substances are found on the market that, when administered correctly, promote the production of natural collagen, especially in the skin tissue close to the treated area. These treatments, in the area of aesthetics, generate effective results in tissue support and filling dermal spaces that arise as a result of aging. The aim of this literature review was to present the main collagen biostimulators that are currently being used in orofacial esthetics. The different mechanisms of action and physicochemical characteristics of collagen biostimulators were evaluated, focusing on the benefits of their use and safety. For the study, a bibliographic research was carried out in the academic databases: BVS (Virtual Health Library), PubMed and SciELO (Scientific Electronic Library Online). The descriptors used were collagen biostimulators; aging; aesthetics and its analogues in English. Scientific review articles, case studies and clinical studies were selected from among those published between 2015 and 2021. The inclusion criteria included those with clinical and review studies that analyzed collagen biostimulators and orofacial harmonization. Among the most common biodegradable and semi-permanent collagen biostimulators we can mention calcium hydroxyapatite, hyaluronic acid, polydioxanone thread, polylactic acid and polycaprolactone. These have different characteristics, allowing the professional a wider range of treatment choices, in a more individualized and more appropriate way for each case.

Keywords: Collagen biostimulators; Aesthetics; Orofacial Aesthetics; Hyaluronic acid; Calcium hydroxyapatite; Poly-L-lactic acid (PLLA); Polycaprolactone (PCL); Polydioxanone (PDO)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBUD, S. J. M.; PEREIRA, A. P.; FIGUEIREDO, M.I. Remodelação do mento com implante injetável de hidroxiapatita de cálcio (CaHA): Relato de caso. v. 02, n. 01, p. 61–71, 2021.

ALBUQUERQUE, L. V.; RESENDE, N. C.; MONTEIRO, G. Q. M. *et al.* Lifting facial não cirúrgico com fios de polidioxanona: revisão de literatura. **Odontologia Clínico-Científica**, v. 20, n. 1, p. 39–45, 2021.

ANTONIO, C. R.; TRÍDICO, L. A. Cells biomodulation: The future of dermatology. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 11, n. 1, p. 11–18, 2019.

BARATI, M.; JABBARI, M.; NAVEKAR, R. *et al.* Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 11, p. 2820–2829, 2020.

BARBARA, E. C. O. S.; BRITO, V. S. C.; ROCHA, W. R.S.; PAULA, M. R.. Use of micropuncture in wrinkle treatment. **Fisioterapia Brasil**, v. 18, n. 4, p. 481–488, 2017.

BORTOLOZO, F. A. PDO - Técnica de elevação de sobrancelhas com fios de polidioxanona ancorados - relato de 10 casos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 20, n. 1, p. 76–87, 2017.

BRAUN, M.; FRANK, K.; FREYTAG, D. *et al.* The Influence of the Insertion Angle on Middle and Lower Face Tissue-Mechanics When Treating the Nasolabial Folds with Facial Suspension Threads-An Experimental Split-Face Cadaveric Study. **Facial Plastic Surgery**, v. 36, n. 3, p. 268–275, 2020.

BRAVO, B. S. F.; CARVALHO, R. M. Safety in immediate reconstitution of poly-l-lactic acid for facial biostimulation treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 5, p. 1435-1438, 2021.

BYUNGGI, B.; GYUYUB, L.; SEWOONG, O. H. *et al.* Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. **Dermatologic Surgery**, v. 42, n. 11, p. 1256–1260, 2016.

CARVALHO, F. DE S. **Utilização de Hidroxiapatita de Cálcio e Àcido Hialurônico como Preenchedores Faciais: Relato de caso**. Trabalho de conclusão de curso. Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. p. 1-47, 2020.

CHRISTEN, M. O.; 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.

DE ALMEIDA, A. T.; FIGUEREDO, V.; DA CUNHA, A. L. G. *et al.* Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. **Plast Reconstr Surg Glob Open.**, v. 7, n. 3, p. e2160, 2019.

DE SOUZA, G. P.; SERRA, M. S. Treatment of actinic purpura with calcium hydroxyapatite. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 10, n. 4, p. 353–356, 2018.

FERREIRA, A. S.; GANDRA, M.F.; FREITAS, C.A. *et al.* Suplementação de colágeno e outras formas de tratamento no combate ao envelhecimento cutâneo. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 12, p. e4653, 2020.

GALADARI, H.; ABEL, D. V.; NUAMI, K.A. *et al.* A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 14, n. 1, p. 27–32, 2015.

GOODWIN, P. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. **Journal of Aesthetic Nursing**, v. 7, n. Sup2, p. 22–28, 2018.

HADDAD, A.; KADUNC, B.V.; GUARNIERI, C. *et al.* Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial: Revisão e aspectos práticos. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 60–71, 2017.

KADOUCH, J. A. Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 152–161, 2017.

KO, H. J.; CHOI, J.Y.; MOON, H.J. *et al.* Multi-polydioxanone (PDO) scaffold for forehead wrinkle correction: A pilot study. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 18, n. 7, p. 405–408, 2016.

LEE, D. H.; OH, J. H.; CHUNG, J. H. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. **Journal of Dermatological Science**, v. 83, n. 3, p. 174–181, 2016.

LEÓN-LÓPEZ, A.; MORALES-PEÑALOZA, A.; MARTÍNEZ-JUÁREZ, V. M., *et.al.* Hydrolyzed Collagen—Sources and Applications. **Molecules**, v. 24, p. 4031, 2019.

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.

MELO, F., NICOLAU, P.; PIOVANO, L., *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. 431–440, 2017.

PAPAZIAN, M. F.; SILVA, L. M.; CREPALDI, A. A. *et al.* Principais aspectos dos preenchedores faciais. **Revista Faipe**, v. 8, n. 1, p. 101–16, 2018.

RODRÍGUEZ, A. M. I.; BARROSO, R. L. G.; SÁNCHEZ, M. L. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 1, p. 20–26, 2018.

SILVA, L. B.; SILVA, L. M. Dermossustentação no Tratamento do Envelhecimento Cutâneo. **V Congresso de Ensino Pesquisa e Extensão da Universidade Estadual de Goiás**, n. Ic, p. 1–7, 2015.

SHIN, J. W.; KWON, S-H.; CHOI, J-T. *et al.* Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. **Int J Mol Scie**, v. 20, n. 9, 2019.

SKRZYPEK, E.; GÓRNICKA, B.; SKRYPEK, D. M. *et al.* Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and histopathology studies. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 21, n. 2, p. 65–68, 2019.

SUH, D. H.; JANG, H. W.; LEE, S.J. *et al.* Outcomes of polydioxanone knotless thread lifting for facial rejuvenation. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 6, p. 720–725, 2015.

ZOUBOULIS, C. C.; GANCEVICIENE, R.; LIAKOU, A. I. *et al.* Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 4, p. 365–372, 2019.

ZOUBOULIS, C. C.; HOENIG, L. J. Skin aging revisited. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 4, p. 293–295, 2019.