

## Bioestimuladores de colágeno: aplicações na estética

### Collagen biostimulators: applications in aesthetics

DOI:10.34119/bjhrv6n6-235

Recebimento dos originais: 20/10/2023

Aceitação para publicação: 20/11/2023

#### **Ana Luiza do Rosário Palma**

Doutora em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP

E-mail: ana.palma@ulife.com.br

#### **Milena Neves Espinha**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP

E-mail: milena.espinha@gmail.com

#### **Sandra Paula Aparecida de Carvalho**

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Av. Dep. Benedito Matarazzo, 6070, Jardim Aquarius, São José dos Campos - SP

E-mail: nas\_aluap@hotmail.com

### **RESUMO**

O envelhecimento facial é um processo natural que ocorre ao longo do tempo e está associado a várias mudanças na pele e nos tecidos subjacentes. Neste trabalho, serão realizadas pesquisas em bases de dados científicas, como SciELO, BIREME e PubMed, com o objetivo de revisar e discutir a utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial para o rejuvenescimento facial. Foram considerados artigos publicados até 2019, em inglês e português. Os bioestimuladores de colágeno são preenchedores cutâneos que possuem a capacidade de estimular a produção de novo colágeno na pele. Esses produtos atuam estimulando uma resposta inflamatória subclínica localizada no corpo do paciente, o que leva à formação de novo colágeno. Cada bioestimulador de colágeno tem suas particularidades em relação à composição, ao tempo de início do efeito e à durabilidade. Portanto, é fundamental que o profissional tenha o conhecimento adequado para selecionar o produto ideal para o tratamento de cada paciente, levando em consideração fatores como a idade, o estado da pele e as expectativas individuais. Os bioestimuladores de colágeno são materiais excelentes para prevenir ou reverter os efeitos do envelhecimento facial.

**Palavras-chave:** envelhecimento facial, bioestimuladores de colágeno, preenchedores.

### **ABSTRACT**

Facial aging is a natural process that occurs over time and is associated with various changes in the skin and underlying tissues. In this work, research will be carried out in scientific databases, such as SciELO, BIREME and PubMed, with the aim of reviewing and discussing

the use of collagen biostimulators in orofacial harmonization for facial rejuvenation. Articles published until 2019, in English and Portuguese, were considered. Collagen biostimulators are dermal fillers that have the ability to stimulate the production of new collagen in the skin. These products work by stimulating a subclinical inflammatory response located in the patient's body, which leads to the formation of new collagen. Each collagen biostimulator has its own particularities in relation to composition, time to onset of effect and durability. Therefore, it is essential that the professional has the appropriate knowledge to select the ideal product for the treatment of each patient, taking into account factors such as age, skin condition and individual expectations. Collagen biostimulators are excellent materials for preventing or reversing the effects of facial aging.

**Keywords:** facial aging, collagen biostimulators, fillers.

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 COLÁGENO: DEFINIÇÃO, FORMAÇÃO NO ORGANISMO E ESTRUTURA

O termo “colágeno” é utilizado para denominar uma família de 27 proteínas isoformas encontradas nos tecidos conjuntivos do corpo 1,2. Em termos de quantidade, é o composto mais importante do tecido conjuntivo e é um elemento estrutural importante em organismos multicelulares 3,4. (SILVA, PENNA, 2012).

O colágeno é uma proteína fibrosa encontrada em todo o reino animal, contém cadeias peptídicas dos aminoácidos glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina. Essas cadeias são organizadas de forma paralela a um eixo, formando as fibras de colágeno, que proporcionam resistência e elasticidade à estrutura presente 2,3,4. As proteínas colagenosas formam agregados supramoleculares (fibrilas, filamentos ou redes), sozinhas ou em conjunto com outras matrizes extracelulares. Sua principal função é contribuir com a integridade estrutural da matriz extracelular ou ajudar a fixar células na matriz. O colágeno apresenta propriedades mecânicas singulares, e é quimicamente inerte 5,6. (SILVA, PENNA, 2012).

A molécula de colágeno tem 280 nm de comprimento, com massa molecular de 300.000 Da, estabilizada por pontes de hidrogênio e por ligações intermoleculares. A sequência de aminoácidos no colágeno é, em geral, uma unidade tripeptídica, glicina-X-prolina ou glicina-X-hidroxiprolina, onde o X pode ser qualquer um dos 20 aminoácidos-padrão. Cada molécula de colágeno pode ter até três cadeias diferentes, que se unem na formação do procolágeno. O processo de formação do colágeno ocorre principalmente durante o preparo da regeneração e do desenvolvimento do tecido embrionário. (SILVA, PENNA, 2012).

As moléculas de colágeno são secretadas pelos fibroblastos na forma de procolágeno solúvel, que é ladeado por duas estruturas globulares de peptídeos contendo nitrogênio (N-) e carbono (C-) terminais. O procolágeno é secretado dentro das vesículas, formado no aparelho

de Golgi e, em sequência, é secretado para a matriz extracelular. Na matriz extracelular, ocorre a ação das C- e N-peptidases, para aliviar as duas estruturas globulares ligadas às extremidades do procolágeno. (SILVA, PENNA, 2012).

A ação dessas enzimas é necessária para iniciar o processo de fibrilogênese (produção de colágeno), pois essas estruturas globulares ligadas ao procolágeno ocupam um grande espaço em volta da molécula. Assim, é necessário que ocorra o processo de clivagem para formação do tropocolágeno, que começa a se unir com outras moléculas de tropocolágeno, formando as fibrilas. As moléculas de tropocolágeno unem-se na forma de conformação torsa por meio de associações lado a lado, estabilizadas primeiramente pelas interações hidrofóbicas e eletrostáticas. (SILVA, PENNA, 2012).

Diante ao exposto o objetivo deste trabalho de pesquisa científica é investigar os efeitos dos bioestimuladores de colágeno em procedimentos estéticos, com o intuito de identificar os melhores métodos de aplicação e determinar sua eficácia no estímulo da produção de colágeno. Serão realizadas análises dos resultados obtidos por meio de ensaios clínicos e avaliações histológicas, com a finalidade de avaliar os efeitos dos diferentes tipos de bioestimuladores e suas concentrações. O estudo tem como objetivo principal fornecer informações valiosas para os profissionais que atuam na área de estética, visando aprimorar os procedimentos de rejuvenescimento facial e corporal e proporcionar resultados mais eficazes e duradouros para os pacientes.

## 1.2 TRATAMENTOS ESTÉTICOS

O colágeno, devido a várias de suas propriedades, dentre elas sua baixa alergenicidade mesmo quando extraído de fontes heterólogas, vem sendo amplamente utilizado como matéria prima para a fabricação de biomateriais para usos em medicina e odontologia sob as mais variadas formas. Na forma de géis injetáveis, estes biomateriais são utilizados como suportes para a reconstrução de tecidos moles em defeitos de natureza traumática ou estética, na correção da incontinência urinária, no aumento de volume de cordas vocais e correção precoce de miopia pelo espessamento da parede escleral. Sua grande vantagem é a eliminação das técnicas cirúrgicas invasivas.

Tecnicamente estes géis correspondem a suspensão fibrilares preparadas por fibrilogênese (Esquema 1) a partir de soluções ácidas de colágeno, com concentrações aproximadas de 35 mg/ml, onde por problemas de fluidez cerca de 90% do total das microfibrilas presentes devem apresentar diâmetros inferiores a 10  $\mu\text{m}$ . Nestas condições estes géis apresentam um comportamento viscoelástico, resultante do entrelaçamento das fibrilas,

que é importante tanto para facilitar a extrusão pela agulha, quanto para a manutenção dos contornos necessários frente às pressões resultantes do tecido adjacente pós-implante.

Outra característica importante nestes géis é a sua biodegradabilidade, cujo controle garante o crescimento eficiente do novo tecido à medida que é biodegradável. Esta propriedade é controlada pelo tratamento com glutaraldeído, que introduz as ligações cruzadas via base de Schiff entre os grupos e-amino das cadeias laterais dos resíduos dos aminoácidos lisina e hidroxilisina, presentes na estrutura primária da proteína. O tratamento com o glutaraldeído tem também a função de estabilizar a suspensão fibrilar e conferir à suspensão a estabilidade térmica compatível com a temperatura corporal. (GOISSIS, GOES, 1997).

Entretanto, na prática, estes géis apresentam três graves inconvenientes: sua frequente precipitação durante a extrusão, prejudicando de modo significativo os resultados da correção; a elevada citotoxicidade associada ao glutaraldeído, mesmo nas baixas concentrações utilizadas, estabilidade limitada das suspensões para concentrações de cerca de 30 mg/g de gel, que não é a concentração mais eficiente como suporte da reconstrução. (GOISSIS, GOES, 1997).

Os problemas da precipitação durante a extrusão do gel têm sido minimizados por processos de filtração, a adição de glicosaminoglicanas (gags), um regulador do tamanho das microfibrilas ou ácido hialurônico. Os dois polissacarídeos apesar de facilitarem de modo significativo o escoamento tem seu uso limitado em função das dificuldades de suas extrações e purificações. Para o caso do AH o mecanismo proposto para a maior facilidade no escoamento de géis de colágeno está baseado na sua fraca interação com o colágeno que confere ao gel uma superfície negativa que inibe o processo de agregação por repulsão eletrostática. (GOISSIS, GOES, 1997).

Com base neste mecanismo de estabilização de géis de colágeno por AH, a proposta deste trabalho é o desenvolvimento de géis injetáveis de colágeno pelo uso de colágeno aniônico, um colágeno com resultante de carga negativa em pH neutro, que pode ser preparado por hidrólise seletiva de grupos carboxamidas de resíduos de asparagina (Asn) e glutamina (Gln) presentes na proteína. A expectativa é a obtenção de géis de colágeno injetáveis mais estáveis, que além de não necessitar do tratamento com glutaraldeído para a sua estabilização, permita ainda a preparação de géis com maiores amplitudes de concentração. Ainda no sentido de melhorar a fluidez, é proposto também para a preparação destes géis, a utilização de um polissacarídeo de origem bacteriana com ação lubrificante em substituição à GAGs e AH. (GOISSIS, GOES, 1997).

Este polissacarídeo é a ransana, que em soluções aquosas se apresenta na conformação de hélice dupla bastante estável a variações de temperatura, pH e força iônica. Este polissacarídeo não forma géis, mas dá origem a soluções altamente viscosas. A ransana é um polissacarídeo com uma massa molecular de cerca de 1.000.000 D, com uma unidade repetitiva correspondente a um tetrassacarídeo, com uma ramificação periódica por unidade.

Na sua unidade básica, apresenta um resíduo de ácido D-glicosilurônico que lhe confere um caráter de um polieletrólito aniônico em soluções neutras. Seu pK<sub>o</sub> é de 2,8515. Além do que, é um polissacarídeo amplamente utilizado na indústria de alimentos. Este trabalho descreve a preparação e a caracterização de géis injetáveis de colágeno aniônico em associação com ransana como substitutos de GAGs e AH, na preparação de géis injetáveis de colágeno para aplicações médica e odontológica, visando a minimização de processos de precipitação observado com géis convencionais e a eliminação do glutaraldeído como agente de controle da estabilidade da suspensão microfibrilar e da biodegradabilidade. (GOISSIS, GOES, 1997).

### 1.3 INDICAÇÕES, CONTRAINDICAÇÕES E INTERCORRÊNCIAS

Procedimentos cutâneos injetáveis geralmente causam desconforto passageiro, como vermelhidão, inchaço ou hematomas, que se resolvem espontaneamente. No entanto, existem efeitos adversos mais sérios, embora menos comuns, associados ao uso de diferentes produtos injetados no rosto. (HADDAD, KADUNK, 2017).

Esses efeitos podem incluir o surgimento de pápulas, nódulos não inflamatórios e granulomas, infecções e complicações vasculares, como necrose cutânea e até cegueira; as pápulas e nódulos não inflamatórios são geralmente de fácil resolução e têm bom prognóstico. Eles podem se desenvolver algumas semanas após a injeção do ácido poli-l-láctico, sendo geralmente assintomáticos. Por outro lado, os nódulos inflamatórios e granulomas, podem ser crônicos e difíceis de tratar. A formação de pápulas e nódulos está relacionada ao acúmulo inadequado do material injetado, e sua incidência foi reduzida por meio de modificações na reconstituição do produto e seguindo recomendações técnicas. (HADDAD, KADUNK, 2017).

Os granulomas tardios são nódulos inflamatórios que surgem meses ou anos após a injeção e podem persistir e aumentar ao longo do tempo. Embora inicialmente tenha se pensado que fossem causados por reações de hipersensibilidade ao material, agora sabe-se que podem abrigar infecções crônicas. Essa complicação é rara, mas pode ser devido a uma resposta exagerada do organismo aos materiais injetados, infecções bacterianas de crescimento lento e formação de biofilmes. As infecções agudas, que se manifestam como nódulos inflamatórios nos primeiros dias após o procedimento, podem ser evitadas por meio de rigorosa assepsia e

antisepsia durante a aplicação. O tratamento envolve antibioticoterapia sistêmica e, se necessário, drenagem do material. (HADDAD, KADUNK,2017).

Além disso, os procedimentos injetáveis apresentam o risco de fenômenos vasculares, como necrose cutânea e cegueira. A necrose cutânea pode ocorrer devido à injeção intravascular, vasoespasmos ou compressão extrínseca causada pelo produto injetado. A cegueira é um efeito adverso raro, mas possível, que pode ocorrer quando o material é acidentalmente injetado em uma artéria ocular, afetando o fluxo sanguíneo para a retina. (HADDAD, KADUNK,2017).

É importante ressaltar que, apesar dos possíveis efeitos adversos descritos, os procedimentos cutâneos injetáveis podem ser realizados com segurança quando executados corretamente, seguindo as técnicas adequadas e as medidas de prevenção recomendadas. (HADDAD, KADUNK,2017).

#### 1.4 BIOESTIMULADORES

Os bioestimuladores de colágeno são compostos por substâncias que induzem a produção de colágeno, uma proteína estrutural importante na derme da pele. Esses produtos são geralmente injetados na derme, onde as células produtoras de colágeno são ativadas para produzir mais colágeno. A produção aumentada de colágeno resulta em uma melhora gradual e progressiva da qualidade da pele, incluindo aumento da espessura, firmeza e elasticidade. (LIMA, SOARES 2020).

Os bioestimuladores de colágeno mais comuns incluem ácido polilático, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona. Cada produto tem um mecanismo de ação ligeiramente diferente, mas todos são projetados para estimular a produção de colágeno na pele. (LIMA, SOARES 2020).

O ácido polilático é uma substância sintética que é gradualmente absorvida pelo corpo, mas estimula a produção de colágeno por meio da ativação de fibroblastos. A hidroxiapatita de cálcio é uma substância inorgânica que ajuda a sustentar a pele e estimula a produção de colágeno por meio da ação mecânica de preenchimento de volume. A policaprolactona é um polímero sintético que é gradualmente degradado pelo corpo, mas estimula a produção de colágeno por meio da ativação de fibroblastos. (LIMA, SOARES 2020).

Os efeitos dos bioestimuladores de colágeno podem variar de acordo com o produto utilizado e a área tratada, mas geralmente incluem melhora na textura e qualidade da pele, redução de rugas e flacidez, e aumento da hidratação e luminosidade da pele. Os resultados podem ser progressivos, melhorando ao longo do tempo à medida que a produção de colágeno aumenta, e podem durar de seis meses a dois anos. É importante que os bioestimuladores de



colágeno sejam administrados por profissionais treinados e qualificados, que estejam familiarizados com as técnicas de aplicação e os possíveis efeitos colaterais. (LIMA, SOARES 2020).

## 1.5 CLASSES DE BIOESTIMULADORES

### 1.5.1 CaHA - Hidroxiapatita de cálcio

A hidroxiapatita é uma biocerâmica composta de fosfato de cálcio cristalino, que apresenta uma estrutura semelhante à do componente mineral do osso humano. Por esse motivo, a HAp é considerada um material bioativo, capaz de interagir com o ambiente biológico, estimulando o crescimento de novos tecidos ósseos. (GOMES, SANTOS, NEVES 2019).

Além disso, a HAp é biocompatível, ou seja, não causa efeitos adversos no organismo, e é termodinamicamente estável no fluido corporal, o que a torna adequada para diversas aplicações biomédicas. A síntese de HAp pode ser realizada por diferentes métodos, incluindo a precipitação química, hidrotermal, sol-gel, spraypyrolysis, entre outros. (GOMES, SANTOS, NEVES 2019).

Cada método apresenta vantagens e desvantagens, como o controle do tamanho e da morfologia das partículas, a porosidade e a área superficial do material. A escolha do método depende do objetivo da aplicação da HAp e das propriedades desejadas. Uma das principais aplicações da HAp é como implante para regeneração óssea. Nesse caso, a HAp pode ser utilizada na forma de partículas ou como um revestimento para implantes metálicos. A HAp também é utilizada na liberação controlada de drogas, pois é capaz de absorver e liberar substâncias ao longo do tempo, permitindo que os medicamentos sejam administrados de forma mais eficaz e segura. Além disso, a HAp tem sido explorada em outras áreas da medicina, como na odontologia, onde é utilizada como material de preenchimento e na produção de biomateriais para reparação de lesões dentais. (GOMES, SANTOS, NEVES 2019).

A HAp também pode ser utilizada em aplicações não-médicas, como na produção de materiais cerâmicos avançados, catalisadores, entre outros. Em resumo, a hidroxiapatita é um material promissor para diversas aplicações biomédicas devido às suas propriedades físicas e químicas. A síntese controlada de HAp permite obter partículas com características específicas, que podem ser utilizadas em diversas aplicações na medicina e em outras áreas. (GOMES, SANTOS, NEVES 2019).

A citocompatibilidade de compósitos sintéticos hidroxiapatita/ colágeno dopados ou não com  $Zn^{+2}$  foi avaliada, usando cultura primária de osteoblastos. A hidroxiapatita (HAP) foi sintetizada tendo como precursores o hidróxido de cálcio e ácido ortofosfórico. Um novo

composto de HAP foi desenvolvido adicionando 1,05% em peso de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ , obtendo-se HAPZn. Colágeno tipo I puro (COL) foi obtido de pericárdio bovino pelo método da digestão enzimática. Os compósitos HAP/COL e HAPZn/COL foram desenvolvidos e caracterizados através de MEV/EDS. A viabilidade celular e a produção de fosfatase alcalina na presença dos compósitos foram avaliadas pelos ensaios de MTT e NBT-BCIP, respectivamente, e comparadas às células osteoblásticas do controle.

Três experimentos individuais foram realizados em triplicatas e submetidos à análise de variância e pós-teste de Bonferroni com significância estatística  $p < 0,05$ . Os compósitos HAPZn/COL não estimularam a proliferação e o aumento da produção de fosfatase alcalina das células osteoblásticas. Os compósitos testados não alteraram a viabilidade celular nem causaram alterações na morfologia celular em 72 h, mostrando propriedades adequadas para aplicações biológicas. (MARIA ANA, SANTOS ANA, PAULA M).

Avaliação da citocompatibilidade dos compósitos hidroxiapatita/colágeno dopados com zinco+2 ( $Zn^{+2}$ ) O osso humano é composto principalmente por cristais de hidroxiapatita e fibras de colágeno. Os compósitos de fosfato de cálcio (CaP)/COL são um osso artificial biodegradável desenvolvido para projetar a estrutura óssea organizada, imitando as condições biológicas. Esses compósitos são considerados um dos biomateriais mais promissores para substituir os ossos autólogos devido à semelhança estrutural e biológica com esse tecido e excelente biocompatibilidade.

O desenvolvimento de compósitos é uma alternativa que está sendo considerada e estudada para combinar o comportamento bioativo típico e propriedades mecânicas como módulo de elasticidade e tenacidade de alguns materiais e produzir compósitos com propriedades mais próximas do tecido ósseo. A morfologia e a composição semiquantitativa dos elementos químicos presentes na amostra HAP/COL podem ser observadas na Fig.4 (abaixo). A micrografia eletrônica de varredura (SEM) da superfície HAP/COL mostrando um aspecto homogêneo com partículas de HAP na matriz COL (Fig. 4A) e a espectroscopia de energia dispersiva (EDS) mostrando picos de alta intensidade de Ca, P e C, e elementos residuais de sua síntese, Na e Cl (Fig. 1B). A composição química qualitativa dos compósitos apresentou características semelhantes aos seus materiais constituintes. Avaliação da citocompatibilidade dos compósitos hidroxiapatita/colágeno dopados com  $Zn^{+2}$ . (GOES MARIA DE FATIMA, HERMAN S. MANSUR, 2007).



### 1.5.2 PMMA- Polimetilmetacrilato

O polimetilmetacrilato (PMMA) é um polímero sintético que tem sido utilizado há muitos anos em diversas aplicações médicas e estéticas. Na estética, o PMMA é frequentemente usado como um preenchedor dérmico para a correção de rugas e sulcos faciais, bem como para o aumento de volume em diversas áreas do corpo, como os glúteos. (BECKER-WEGERIT, BACHMAN, SEBASTIAN. 2002).

O PMMA é um material relativamente seguro e bem tolerado pelo organismo humano, e é considerado um preenchedor permanente, já que não é reabsorvido pelo corpo após a sua aplicação. O produto é injetado sob a pele por meio de uma agulha fina e proporciona um efeito de preenchimento duradouro. (BECKERWEGERIT, BACHMAN, SEBASTIAN. 2002).

No entanto, como acontece com qualquer procedimento estético, há sempre riscos e possíveis efeitos colaterais associados ao uso de preenchedores dérmicos, incluindo o PMMA. Entre os efeitos colaterais mais comuns estão o inchaço, vermelhidão, dor, coceira e hematomas no local da injeção. Outros efeitos colaterais mais graves podem incluir infecções, granulomas, necrose tecidual e reações alérgicas. (BECKER-WEGERIT, BACHMAN, SEBASTIAN. 2002).

Por essa razão, é muito importante que o procedimento seja realizado por um médico especialista e qualificado, em um ambiente seguro e estéril. O paciente deve discutir os riscos e benefícios do uso de PMMA com seu médico antes de decidir pela realização do procedimento. (BECKER-WEGERIT, BACHMAN, SEBASTIAN. 2002).

Além de aplicações estéticas, o PMMA também é utilizado em outras aplicações médicas, como implantes ósseos e dentários, e em dispositivos médicos de liberação controlada de medicamentos. A composição do polimetilmetacrilato (PMMA) consiste em microesferas sintéticas de metilmetacrilato (MMA) suspensas em uma solução de gel de colágeno ou outro gel hidratante. As microesferas de PMMA são feitas por meio de um processo de polimerização do MMA, que resulta em partículas uniformes e esféricas. (BECKER-WEGERIT, BACHMAN, SEBASTIAN 2002).

O mecanismo de ação do PMMA consiste em preencher o espaço entre as células da pele e estimular a produção de colágeno, criando um efeito de preenchimento duradouro. Quando o PMMA é injetado sob a pele, as microesferas atuam como um suporte estrutural, mantendo a pele no lugar e criando volume. (WOLLINA U, GOLDMAN A. 2016).

Além disso, a presença das microesferas de PMMA estimula a produção de colágeno pelas células da pele, o que ajuda a melhorar a textura e a firmeza da pele. Esse efeito de

estímulo do colágeno é gradual e pode levar várias semanas ou meses para se tornar visível. (WOLLINA, GOLDMAN. 2016).

Ao contrário de outros preenchedores dérmicos, como o ácido hialurônico, que são reabsorvidos pelo organismo ao longo do tempo, o PMMA é considerado um preenchedor permanente. No entanto, o PMMA também pode ser removido, se necessário, por meio de procedimentos cirúrgicos. (WOLLINA, GOLDMAN. 2016).

É importante ressaltar que o PMMA é um produto médico e deve ser utilizado apenas por profissionais qualificados e experientes. O paciente deve discutir os riscos e benefícios do uso de PMMA com seu médico antes de decidir pela realização do procedimento. (WOLLINA, GOLDMAN. 2016).

O polimetilmetacrilato (PMMA) é frequentemente utilizado como um preenchedor dérmico para a correção de rugas, sulcos e perda de volume em diversas áreas do corpo, incluindo:

**Rosto:** O PMMA pode ser utilizado para preencher rugas, sulcos, linhas de expressão, assim como para aumentar o volume dos lábios e maçãs do rosto.

**Mãos:** O PMMA pode ser utilizado para preencher a perda de volume e reduzir a aparência de veias e tendões proeminentes nas mãos.

**Glúteos:** O PMMA é frequentemente utilizado para aumentar o volume dos glúteos, produzindo um efeito de elevação e firmeza.

**Outras áreas do corpo:** O PMMA também pode ser utilizado para preencher outras áreas do corpo, como os seios e as panturrilhas, para criar um efeito de aumento de volume.

Vale lembrar que o uso de PMMA em áreas não aprovadas pela ANVISA pode representar um risco para a saúde. Por isso, é importante buscar um médico especializado e qualificado para a realização do procedimento e seguir suas orientações quanto às áreas de aplicação do PMMA. (WOLLINA, GOLDMAN. 2016).

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho propõe uma metodologia para avaliar os efeitos dos bioestimuladores de colágeno na estética. Os bioestimuladores de colágeno são substâncias utilizadas em procedimentos estéticos com o objetivo de promover a produção de colágeno na pele, resultando em melhorias visíveis, como o aumento da elasticidade, redução de rugas e rejuvenescimento facial. Neste estudo, serão realizadas análises clínicas, histológicas e subjetivas para investigar os efeitos desses bioestimuladores, fornecendo dados objetivos e subjetivos sobre sua eficácia na melhoria da estética.

Revisão da literatura científica para identificar os bioestimuladores de colágeno mais utilizados e bem estabelecidos na prática clínica. Consideração de fatores como eficácia, segurança, duração dos efeitos e perfil de efeitos colaterais. A escolha de um ou mais bioestimuladores de colágeno para serem utilizados no estudo, levando em consideração as características da população de estudo e os objetivos da pesquisa.

**Crítérios de inclusão:** O artigo aborda diretamente o tema de pesquisa em questão, está relacionado ao campo específico de estudo em que a pesquisa se insere, é um estudo de pesquisa primária, como estudos experimentais, estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises ou estudos de coorte. Contém informações originais e não é uma revisão narrativa, opinião de especialistas ou editorial, utiliza uma metodologia cientificamente rigorosa e apropriada para abordar a pergunta de pesquisa e descreve claramente os métodos utilizados e as análises estatísticas empregadas.

**Crítérios de exclusão:** É uma revisão narrativa, opinião de especialistas, editorial, carta ao editor ou relato de caso, não contém informações originais e não é um estudo de pesquisa primária, utiliza uma metodologia questionável, como falta de grupo de controle, amostragem inadequada ou falta de descrição adequada dos métodos e análises estatísticas, é considerado de baixa qualidade, com falhas metodológicas significativas.

### **3 DISCUSSÃO**

A aplicação de bioestimuladores de colágeno tem se destacado como uma abordagem inovadora e promissora no campo da estética. Estes agentes, muitas vezes baseados em compostos biocompatíveis, têm a capacidade de estimular a produção endógena de colágeno, uma proteína crucial para a saúde e firmeza da pele. Ao contrário de procedimentos invasivos tradicionais, como cirurgias plásticas, os bioestimuladores oferecem uma alternativa minimamente invasiva e de longa duração para tratar a flacidez, rugas e outras preocupações estéticas.

Neste contexto, este estudo se propõe a explorar os resultados e discussões provenientes da aplicação de bioestimuladores de colágeno, analisando os benefícios, as técnicas de aplicação e os desafios associados a essa modalidade terapêutica inovadora. Além disso, serão discutidos os aspectos de segurança e os potenciais efeitos adversos, proporcionando uma visão abrangente sobre a eficácia e a viabilidade clínica desses bioestimuladores na prática estética contemporânea.

Slompeski et al. (2021) descreveram os principais bioestimuladores de colágenos presentes no mercado e chegaram à conclusão que são uma forma segura e efetiva para reverter

o processo de envelhecimento da face, porém é considerado um procedimento relativamente caro, mas com resultados douradores.

Lima (2020) concluiu que os preenchedores dérmicos bioestimuladores são considerados materiais que previnem ou reverterem os processos do envelhecimento facial. Entre os bioestimuladores de colágenos citados no estudo, o polimetilmetacrilato que é um preenchedor permanente é o que possui mais efeitos colaterais no paciente. Sendo assim o autor conclui que os 4 tipos de bioestimuladores de colágenos causam efeitos adversos em alguns casos, não tendo um bioestimulador perfeito.

O estudo de Silva (2021) foi descrito sobre a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e chegou ao resultado que ainda faltam estudos acerca dos efeitos adversos que ela causa, porém, os efeitos da Hidroxiapatita de cálcio no estímulo de colágeno têm sido positivos, apesar do pouco tempo de uso do produto.

Silva (2022) em seu estudo descreve a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) como um preenchedor para a reposição do volume perdido. Ele apresenta alguns efeitos adversos como edema, eritema e equimoses após a sua aplicação, mas costumam desaparecer após 2 semanas do procedimento.

Segundo Siqueira (2022, p. 23) [...] “os 4 tipos de bioestimuladores de colágeno são eficazes para o tratamento do envelhecimento facial. A Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é a substância que menos causa efeitos adversos”.

O protocolo “RichBlend” foi idealizado para preenchimento facial e bioestimulação de colágeno, por meio da mistura de hidroxiapatita de cálcio (CaHA), ácido hialurônico (AH) e concentrados plaquetários autólogos. Este trabalho relata o caso de um paciente de 53 anos, com fotoenvelhecimento cutâneo, perda de volume facial, múltiplas rítdes nas regiões frontal e periorbital, apresentando também acentuada flacidez cutânea, especialmente palpebral. Foi feito o tratamento com toxina botulínica (65 U) e protocolo “RichBlend”.

Foi realizada a venopunção e o sangue foi centrifugado para obtenção da i-PRF (fibrina rica em plaquetas injetáveis) e do plasma gel. Após venopunção e centrifugação sanguínea, obtiveram-se a i-PRF e o plasma gel. A CaHA (Radiesse®) foi diluída: a) em soro + i-PRF (hiperdiluição) para bioestimulação do terço inferior da face; e b) em AH (Juvederm Ultraplus XC®) + plasma gel, para hidrolifting na frente e preenchimentos de olheira, malar e têmporas. Plasma gel foi aplicado nos sulcos nasogenianos e, em seguida, toda a face foi devidamente massageada.

O protocolo “RichBlend” rejuvenesceu o paciente, pois promoveu preenchimento, volumização, formação de colágeno (bioestimulação), redução da flacidez, além do

clareamento cutâneo. Uma vez que o AH e a CaHA são produtos de alto custo, sua mistura com os concentrados plaquetários autólogos, na forma líquida ou gel, permite a utilização de uma maior quantidade de material preenchedor e bioestimulador na face, com custo mais acessível. Termos de indexação Durapatita; Ácido hialurônico; Rejuvenescimento

A volumização do dorso da mão é uma das regiões anatômicas mais frequentemente requisitadas durante a última década. A hidroxiapatita de cálcio é o material consagrado para esse procedimento desde o seu início, devido a seus diversos benefícios. Porém, apesar de consenso entre os médicos do preenchimento dérmico a ser aplicado, o mesmo não ocorre com a técnica a ser escolhida. Essa variação de métodos é devida à divergência entre os estudos anatômicos dessa região.

Apresentamos dois casos tratados com hidroxiapatita de cálcio injetado com controle ultrassonográfico e, revisamos a literatura a fim de demonstrar o benefício do método de injeção confirmando o plano anatômico correto através de ultrassonografia.

O estudo mostrou que o efeito estético obtido foi muito bom e como na maioria dos casos descritos, não houve alterações na função das mãos ou outros efeitos colaterais significativos em nossos pacientes. A visualização da anatomia do dorso das mãos por ultrassom é de grande interesse para a Dermatologia Cosmética, aumentando a segurança na realização do procedimento.

Estudos recentes contrariam anteriores que sugeriram que a técnica de pinçamento tende a separar a pele da vasculatura e tendões subjacentes antes de avançar a agulha entre a camada subcutânea e a fáscia superficial.<sup>4,10</sup> Cotofana et al sugerem que esse levantamento cutâneo, devido a fortes conexões fibrosas subjacentes, eleva as camadas abaixo da fáscia e subcutâneo, incluindo aquelas que contêm as veias e nervos sensoriais.<sup>2</sup> Através de dissecções anatômicas e exames de imagem, eles concluíram a existência de três lâminas diferentes: superficial, intermediária e profunda, sustentadas por suas respectivas fâscias. Devido à ausência de veias principais e nervos sensoriais na lâmina superficial, sugeriram que ela seja o alvo das injeções, distanciando menos de 1 mm da superfície da pele (quando medido por ultrassom).

Além disso, essa camada fornece um espaço livre para o deslizamento da técnica proximal-distal, diferente da fáscia subjacente, a fáscia superficial dorsal, que se localiza  $0,98 \pm 0,16$  mm da pele e delimita o início das veias dorsais e os ramos sensoriais dorsais dos nervos radial e ulnar. Eles defenderam a injeção proximal-distal por causa do movimento da cânula, sugerindo que o CaHA deve seguir inicialmente em trajeto retrógrado seguido de anterógrado e também pela variação da anatomia na parte distal, acrescentando que, no terço distal dorsal o arranjo em camadas não é bem definido como nos dois terços proximais.<sup>1</sup> Ainda, a fáscia

intermediária dorsal está intimamente ligada à lâmina profunda dorsal, constituindo canais fibrosos para os tendões extensores, uma teoria que se assemelha a alguns artigos apresentados na literatura.

Um outro estudo, também baseado em dissecações cadavéricas e exames de imagem descreve-o como “muitos pequenos septos multidirecionais, proporcionando uma estrutura tridimensional (3D) semelhante às “paredes de uma esponja ao redor de seus túneis”. Concordando com eles, Lefebvre-Vilardebo et al defendem que a injeção de CaHA deve ocorrer na camada fascial, mas acrescentam que, devido a sua fina espessura no momento do rejuvenescimento (não mais que 1 mm), a realização desse procedimento de maneira cega, eleva o risco de injetar o produto em um local imprevisível, o que eles mostram nas imagens de ultrassom.

Apesar de a literatura ser contraditória, nossa análise ultrassonográfica correspondeu a vários estudos, concluindo que o dorso da mão se arranja em camadas, entre a epiderme e a fáscia profunda e um bom método para rejuvenescer esse segmento anatômico, é a injeção subdérmica de CaHA, através da técnica proximal a distal com cânula. Isso é importante porque é a parte do corpo mais magra no momento do rejuvenescimento, o que, em combinação com sua extrema mobilidade, requer um estudo especial. Ultimamente, o uso do ultrassom de alta frequência (20-100 MHz) é uma ferramenta adequada para a avaliação objetiva do melhor método para a injeção de CaHA. Síndrome da embolia gordurosa secundária ao uso de polimetilmetacrilato na bioplastia: uma revisão sistemática.

Na atual conjuntura estética ocorre aumento significativo em técnicas minimamente invasivas às quais favorecem métodos não incisionais - tal como o implante de PMMA - a fim de minimizar os efeitos do envelhecimento e para correção de defeitos corporais. Sabe-se que, para evitar ou tratar distúrbios, tal como a SEG com implantes dérmicos, o conhecimento de sua composição, reações fisiológicas dos tecidos, tempo de absorção e persistência é indispensável. Urge a presença de mais estudos dirigidos ao PMMA em procedimentos estéticos, seus riscos e casos clínicos que constatem SEG e outros problemas pós-cirúrgicos potencialmente fatais para o paciente.

A busca bibliográfica resultou em apenas um artigo, em concordância com descritores, e requisitos de inclusão e exclusão. Infelizmente não há um número expressivo de artigos que contemplem a SEG na infiltração com PMMA. A maioria dos relatos disponibilizados é proveniente de lipoaspiração, e correlacionados ao trauma ósseo quando citado o uso de PMMA.



O caso apresentado por Salgado e Olvera, em 2008, foi de não profissionais médicos que realizaram o procedimento. Esse tipo de prática tem gerado um problema de saúde pública, já que na maioria das vezes, os sujeitos não possuem formação médica e não há estatísticas confiáveis sobre a incidência ou prevalência de complicações de pacientes em relação às substâncias utilizadas.

A SEG foi descrita primeiramente em 1862, por Zenker, que visualizou células adiposas na circulação pulmonar de um indivíduo politraumatizado após efetuar biópsia. O termo SEG é uma consequência grave dos êmbolos gordurosos que provoca um padrão distinto de sintomas e sinais clínicos. A manifestação clínica típica é a tríade da insuficiência respiratória aguda, trombocitopenia ou disfunção neurológica. Nenhum critério diagnóstico definitivo ou testes foram desenvolvidos, o que torna o diagnóstico de SEG mais difícil. Geralmente ocorre dentro de 48 horas após o trauma ou durante procedimentos cirúrgicos na maioria dos pacientes.

Existem duas principais teorias para a gênese da embolia gordurosa, tais como a teoria mecânica e a teoria bioquímica. A primeira sugere que a obstrução da vasculatura sistêmica pela embolia gordurosa decorre a partir da liberação direta da medula óssea no sistema venoso após o trauma. Uma pressão intramedular elevada após o trauma ocasiona a liberação de gordura através de sinusoides venosos abertos. Essa gordura embolizada favorece a obstrução dos leitos capilares.

Já a segunda teoria propõe que a resposta inflamatória ao trauma provoca a liberação de ácidos graxos livres da medula óssea no sistema venoso. As elevações dos ácidos graxos livres e dos mediadores inflamatórios proporcionam lesões aos leitos capilares. Níveis elevados de ácidos graxos livres têm sido correlacionados à hipoxemia e à indução de inflamação pulmonar.

Em relação à abordagem terapêutica inexistente tratamento específico para a SEG. As condutas baseiam-se em medidas de suporte clínico, estabilização hemodinâmica, reposição volumétrica, nutrição e oxigenoterapia ou ventilação mecânica com recrutamento alveolar em casos mais graves. Inexistem dados suficientes para apoiar o início da terapia com esteróides, uma vez estabelecida a SEG. O mecanismo de ação proposto é, geralmente, um agente anti-inflamatório que reduz a hemorragia perivascular e o edema. Um estudo experimental não mostrou efeito benéfico e não houve estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados que demonstraram um benefício significativo com o seu uso.

O sujeito do único relato era do sexo feminino, 26 anos, que iniciou a condição 24 horas após a injeção de PMMA na região glútea bilateral em uma clínica estética. A paciente apresentou febre, ansiedade, diaforese, cefaléia, tontura, sonolência e diarreia. Síndrome da

embolia gordurosa secundária ao uso de polimetilmetacrilato na bioplastia: uma revisão sistemática Facebook Twitter ciclos viciosos.

#### **4 CONCLUSÃO**

Conclui-se que atualmente na área estética, as técnicas minimamente invasivas têm aumentado significativamente, privilegiando métodos não invasivos - como os implantes de PMMA - para minimizar os efeitos do envelhecimento e corrigir defeitos corporais. Sabe-se que para prevenir ou tratar doenças como a SEG com implantes cutâneos é importante conhecer sua composição, reações teciduais fisiológicas, tempo de absorção e persistência. São urgentemente necessárias mais pesquisas sobre PMMA em procedimentos estéticos, seus riscos e casos clínicos que confirmem SEG e outras complicações pós-operatórias potencialmente fatais para o paciente.

**REFERÊNCIAS**

SORUSHANOVA A, DELGADO LM, WU Z, SHOLOGU N, KSHIRSAGAR A, RAGHUNATH R, MULLEN AM, BAYON Y, PANDIT A, RAGHUNATH M, ZEUGOLIS DI. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Adv Mater*. 2019 Jan;31(1): e 1801651. doi: 10.1002/adma.201801651. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30126066.

AVILA RODRÍGUEZ MI, RODRÍGUEZ BARROSO LG, SÁNCHEZ ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Feb;17(1):20-26. doi: 10.1111/jocd.12450. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29144022

LIMA, N.B.DE; SOARES, M.D.L. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and laboratorial Research in Dentistry*, 16 jun.2020

FERREIRA DA SILVA, Tatiane; BARRETTO PENNA, Ana Lúcia. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. *Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.)*, São Paulo, v.71, n.3, p.530-539, 2012.

GOISSIS, Gilberto e GOES, Júlio César. Géis de colágeno aniônico: ransana como biomateriais. Preparação e caracterização físico-química. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 7, n. 3, p. 32-39, 1997Tradução. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-14281997000300006>.

HADDAD, ALESSANDRA; VICTORIA KADUNC, BOGDANA; GUARNIERI, CHRISTINE; SARUBI NOVIELLO, JULIANA; GONZAGA DA CUNHA, MARISA; Brasil Parada, Meire Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos *Surgical & Cosmetic Dermatology*, vol. 9, núm. 1, 2017, pp. 60-71 Sociedade Brasileira de Dermatologia Rio de Janeiro, Brasil.

LIMA, N. B.; SOARES, M. L. Utilização dos Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Orofacial. *Clin Lab Res Den*, v. 3, p. 1-18, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/clrd/article/download/165832/161325>. Acesso em 27 out 2022

D. S. GOMES A. M. C. SantosG. A. NevesR. R. Menezes junho2019. Articles • Cerâmica 65 (374) • Apr-Jun 2019 • <https://doi.org/10.1590/0366-69132019653742706> COPY A brief review on hydroxyapatite production and use in biomedicine Uma breve revisão sobre a obtenção de hidroxiapatita e aplicação na biomedicina. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201791952>.

SANTOS, M. H. et al. Cytocompatibility evaluation of hydroxyapatite/collagen composites doped with Zn<sup>+2</sup>. *Matéria (Rio de Janeiro)*, v. 12, n. 2, p. 307–312, 2007.

SANTOS, M. H. et al. Cytocompatibility evaluation of hydroxyapatite/collagen composites doped with Zn<sup>+2</sup>. *Matéria (Rio de Janeiro)*, v. 12, n. 2, p. 307–312, 2007.

RZANY B, BECKER-WEGERICH PM, BACHMANN F, ERDMANN R, HILTON S, KERSCHER M, LANDTHALER M, RABE JH, SEBASTIAN M, STERRY W. Polymethylmethacrylate microspheres in collagen. *Aesthetic Plast Surg*. 2002;26(3):223-230. doi: 10.1007/s00266-002-1444-4.

WOLLINA U, GOLDMAN A. Pneumothorax as a rare complication of poly(methyl methacrylate) soft-tissue filler injection. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):583-585. doi: 10.1111/jocd.12227.

LAZZARIS, G. et al. Bioestimuladores de colágeno no rejuvenescimento facial. 2021.

SILVA, R. M. S. Hidroxiapatita de cálcio bioestimulador de colágeno. 2021. 32 f. Monografia –Faculdade Sete Lagoas, São Paulo, 2021. Disponível em: <http://www.ciodontologia.edu.br/monografia/files/original/25b63f3cabfb91aece9fa0a5ca646e46.pdf> f. Acesso em: 27 out 2022

SIQUEIRA, S. BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS CONTRA OS SINAIS DO ENVELHECIMENTO FACIAL. Orientadora: Lídia Dantas. S. José dos Campos, 2022. 16 f. Especialização em Harmonização Orofacial Faculdade Sete Lagoas. São Paulo, 2022. Disponível em: <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/files/original/a5b8cdb6a87c913598d23556910508c8.pdf>.

Publication in this collection, 26 June 2023 Date of issue. Almeida EPM, Levy FM, Buzalaf MAR. “RichBlend” protocol for full-face filling and collagen biostimulation. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 2023;71: e20230014.

OLIVEIRA, CARINA ANDRADE ORCID ; SALES, FRANCISCO RODRIGUES DE ORCID ; FARIA, FLÁVIO ALMEIDA ORCID ; DARWICH FILHO, RICARDO ZENÓBIO ORCID .*Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* Abr 2020, Volume 35 Nº 2 Páginas 206 – 211.

VLEGGAR, D.; BAUER, U. Facial enhancement and the Publication in this collection, 26 June 2023 Date of issue. Almeida EPM, Levy FM, Buzalaf MAR. “RichBlend” protocol for full-face filling and collagen biostimulation. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 2023;71: e 2023.