

ÁCIDO POLI-L-LÁTICO COMO RECURSO PREVENTIVO NA PRODUÇÃO DE COLÁGENO ESTRUTURAL

Érica Viana Marim Bausen¹

Layz Viana Costa Shubert¹

Mayara Martins Justo¹

Patrícia Campos da Rocha Loss²

RESUMO

Nos últimos tempos a beleza tem sido muito almejada por homens e mulheres que desejam não só uma sensação de bem-estar, mas também de auto confiança, e a juventude culturalmente vem sendo associado ao belo, ao sucesso e a felicidade, ou seja, se encaixar em um padrão de beleza faz com que as pessoas se preocupem cada vez mais com o envelhecimento. Em consequência dessa realidade houve um aumento significativo pela procura de procedimentos que retardem os efeitos do tempo na pele, e como isso também, o aumento de profissionais habilitados que buscam por técnicas e produtos que desacelerem o processo de envelhecimento que podem ser por fatores intrínsecos e extrínsecos. O PLLA é um composto que estimula a matriz extra celular a produzir colágeno, material responsável pela sustentação e firmeza da pele, causando assim o aspecto jovem, tão procurado. O PLLA é um material biocompatível, seguro e é considerado atualmente, como o melhor na escala de bioestimuladores, seu mecanismo de ação favorece a neocolagênase e a sua bioestimulação se inicia no décimo dia após injeção intradérmica e pode dura entre 8 à 24 meses com a deposição de colágeno do tipo 1 e 3. É de suma importância conscientizar o paciente sobre o mecanismo de ação do PLLA eficácia contra o envelhecimento, uma vez que a bioestimulação preventiva irá compensar os danos do tempo.

Palavra-chave: ácido poli-l-lático, colágeno, envelhecimento, prevenção envelhecimento.

¹¹ Acadêmica do curso de Biomedicina pela Faculdade Brasileira - Multivix

² Docente da Faculdade Brasileira – Multivix

ABSTRACT

In recent times, beauty has been highly sought after by men and women who desire not only a feeling of well-being, but also self-confidence, and youth has been culturally associated with beauty, success and happiness, that is, if fitting into a standard of beauty makes people more and more concerned about aging. As a result of this reality, there has been a significant increase in the search for procedures that delay the effects of time on the skin, and as a result, the increase of qualified professionals who search for techniques and products that slow down the aging process, which may be due to intrinsic and extrinsic. PLLA is a compound that stimulates the extracellular matrix to produce collagen, the material responsible for supporting and firming the skin, thus causing the youthful appearance, so sought after. PLLA is a biocompatible, safe material and is currently considered the best in the scale of biostimulators, its mechanism of action favors neocollagenase and its biostimulation starts on the tenth day after intradermal injection and can last between 8 to 24 months with Type 1 and 3 collagen deposition. It is extremely important to make the patient aware of the PLLA's mechanism of action against aging, since preventive biostimulation will compensate for the damage of time.

Keywords: poly-L-lactic acid, collagen, aging, aging prevention.

1 INTRODUÇÃO

A fascinação pela juventude eterna sempre foi uma grande motivação humana. Tornou-se importante a necessidade de rever hábitos alimentares com a introdução de alimentos mais naturais, alimentos que tenha efeitos antioxidantes, com a ideia de que o envelhecimento começa também naquilo que comemos, a prática diária de atividade física para ganho de massa muscular, ativação da produção hormonal e consequentemente bem-estar, que também entra como recurso no retardamento do envelhecimento, sem deixar de falar também na utilização de cosméticos voltados para pele, o qual teve um aumento extraordinário nas últimas décadas impulsionando a indústria de dermocosméticos e por fim os procedimentos estéticos não cirúrgicos e cirúrgicos. Tudo isso estar relacionado com a busca da aparência perfeita e saudável, o que melhora a autoestima, causando uma satisfação

psicológica, melhorando os relacionamentos interpessoais que resulta em qualidade de vida, principalmente pelo público feminino que atualmente vem investindo de forma demasiada em tais recursos (NUTRITION, 2020).

Há tempos a sociedade é seduzida por beleza e juventude, homens e mulheres cada vez mais buscam procedimentos estéticos para se encaixarem em um padrão de beleza que gere uma sensação de bem-estar. Estudos já comprovam que a autoconfiança gerada pela beleza traz vários benefícios à vida pessoal e profissional das pessoas, pois ao se sentir bem, o corpo é estimulado à proatividade originando saúde e bons resultados no trabalho (RAJANALA; MAYMONE; VASHI, 2020).

Quando falamos em beleza, a juventude traz conformações importantes para tornar o belo, uma pele jovem por exemplo, representa com toda certeza a perfeita formosura e bondade da natureza para com o ser humano. Com o passar do tempo alguns aspectos da pele vão mudando, causando então o envelhecimento do epitélio, tecido que forma a pele. O envelhecimento epitelial é um evento que ocorre por uma somatória de fatores desde efeitos cumulativos naturais e a exposição a elementos que não são favoráveis a saúde das estruturas que sustentam a pele, ou seja, fatores intrínsecos e extrínsecos como radiação, nutrição, poluição, uso de tabaco (KRUTMANN et al., 2017).

Nos últimos anos nota-se claramente a ascensão da procura por procedimentos minimamente invasivos. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP) os dados em 2016 chegaram em um resultado de 390% de crescimento, desse modo entende-se a grande busca pela compreensão ao mecanismo do envelhecimento cutâneo para assim desenvolver técnicas e formulações que prometem sua ação efetivamente nos tecidos. Assim, profissionais buscam cada vez mais procedimentos adequados e com menor risco para o paciente, principalmente quando a região a ser tratada, é facial.

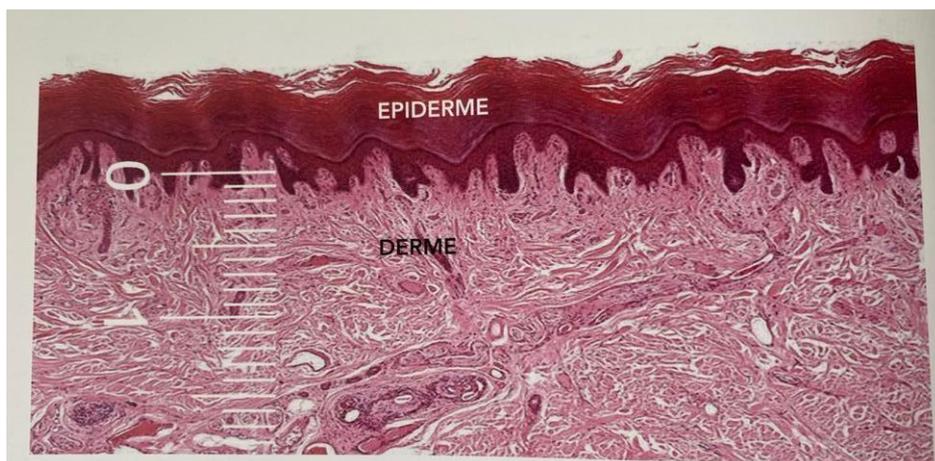
De acordo com a resolução da Biomedicina estética em 2011 (CRBM), os biomédicos estetas estão habilitados a trabalhar com procedimentos minimamente invasivos, além desses, existem ainda outros profissionais habilitados, como odontologistas, médicos farmacêuticos, todos devidamente habilitados. Trabalhar com

procedimentos estéticos minimamente invasivos representa maior segurança comparados aos procedimentos cirúrgicos que eram a única opção, quando se tratava de rejuvenescimento, pois é possível efetuar tratamentos que desaceleram o processo de envelhecimento, diminuindo os efeitos do tempo (FABBROCINI et al., 2021).

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo responsável pela proteção dos órgãos aos danos externos e saída de água do corpo, mas essa responsabilidade traz efeitos além de patológicos, inestéticos. Tais efeitos são representados pela flacidez, elasticidade, perda de estrutura e hidratação natural da pele causando assim o envelhecimento em várias camadas do tecido, aparecendo a partir das camadas mais superficiais da pele e com o tempo linhas finas vão se tornando rugas, que vão se aprofundando devido aos efeitos extrínsecos (ZHANG; DUAN, 2018).

Para formar a pele temos três estruturas importantes ditas como epiderme, derme e subcutâneo sendo que, a epiderme possui subcamadas como camada basal (germinativa), camada espinhosa, camada granulosa (barreira impermeável), camada lúcida e camadacórnea (processo de escamação) (NUTRITION, 2020).

Figura 1: Camadas da pele



Fonte: Preenchedores Dérmicos para Harmonização Facial

Os estudos apresentam comprovações diversas de variados causadores do envelhecimento cutâneo, eles podem ser intrínsecos (alteração do desenvolvimento celular, mutações intracelulares e cromossômicas, alterações hormonais), e extrínsecos (diminuição do açúcar, tabagismo, exposição solar, alimentação, falta de

ingestão de água e estresse oxidativo). Estudos comprovam que apenas 3% do envelhecimento da pele é causado por fatores intrínsecos e que a causa maior destes vem de agentes externos (MORA HUERTAS et al., 2016).

Procedimentos estéticos podem estimular os fibroblastos a sintetizar e reorganizar a matriz extracelular. Um deles é o bioestimulador de colágeno, que tem o objetivo estimular a produção de colágeno através da aplicação de uma substância biodegradável que causa uma resposta infamatória da derme, estimulando os fibroblastos a produzirem um novo colágeno. Bioestimulação é a capacidade de um polímero produzir uma resposta tecidual em uma aplicação clínica, por meio de uma resposta inflamatória esperada, levando ao desgaste lento desse polímero, resultando com a deposição de colágeno no tecido, condicionada pelas propriedades do biomaterial, as características do paciente e a técnica pelo qual o polímero foi aplicado no tecido. Hoje temos uma perspectiva muito importante de tratamento para melhorar a qualidade da pele e de suas propriedades. Dentre os biomateriais utilizados como bioestimuladores o ácido poli-l-lático (PLLA) é um material que além de biocompatível e bioreabsorvível, um dos mais eficaz na bioestimulação tecidual. (ENGRACIA; SOUZA, 2020).

O presente trabalho, tem como objetivo descrever a importância da utilização do PLLA de forma preventiva para bioestimulação dos tecidos dérmicos como estratégia de prevenção ao envelhecimento, além de: destacar a importância da prevenção ao envelhecimento e apresentar a aplicabilidade do PLLA como agente bioestimulador.

O presente artigo segue uma abordagem qualitativa descritiva. Quanto aos procedimentos técnicos da pesquisa trata-se de uma revisão integrativa para identificar, sintetizar e analisar os artigos encontrados na coleta de dados para melhor entendimento dos assuntos abordados.

A busca inicial dos artigos científicos foi realizada entre 05 de março de 2021 e 20 de setembro de 2021 utilizando os descritores bioestimulador de colágeno, ácido poli-l-lático, envelhecimento, nas bases de dados como: Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, além de livros relacionados ao tema.

Utilizou-se o filtro de data de cinco anos, por meio do qual foram selecionados, segundo assunto e tipo de estudo, somente os artigos que possuíam o arquivo disponível completo para leitura na íntegra e em qualquer idioma. Os artigos selecionados foram submetidos à leitura do conteúdo completo para análise da relevância do tema com a questão norteadora do trabalho. Foram excluídos, portanto, os artigos que não apresentavam relevância com o tema e aqueles que estavam duplicados.

2 DESENVOLVIMENTO

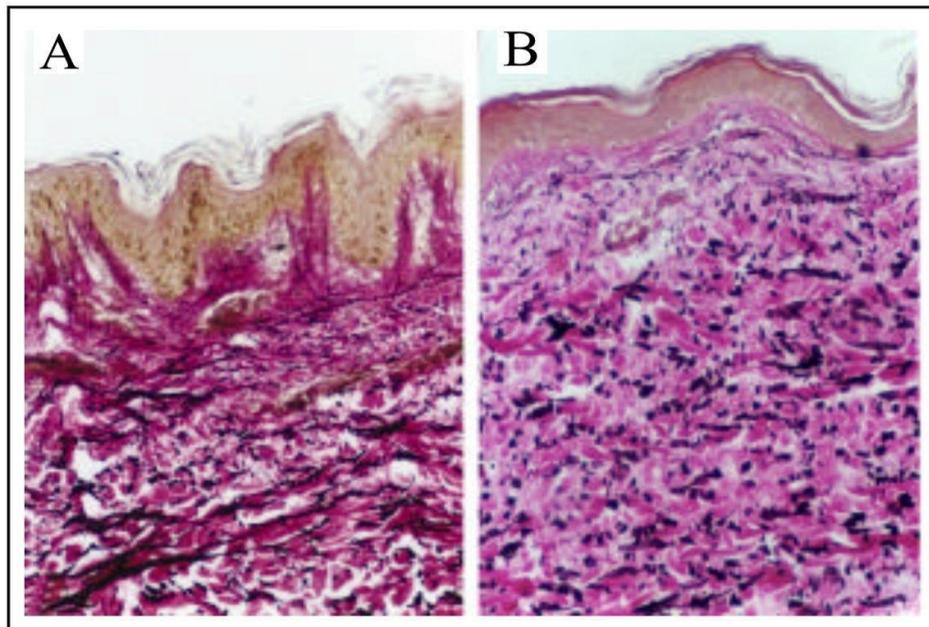
A pele é o maior órgão do corpo, formada pela camada da epiderme constituída por células queratinócitas, e pela derme, tecido com compostos celulares e acelulares e região subcutânea, juntas formam um tecido de suporte. O envelhecimento é um processo multifatorial e ocorre em todas as camadas da pele, a epiderme apresenta espessura fina devida diminuição de renovação celular e diminuição da proliferação dos queratinócitos, células da epiderme. O tecido dérmico é comprometido pela desorganização da matriz extracelular (MEC) reduzindo as fibras colágenas pelos fibroblastos causando uma atrofia na derme. O tecido subcutâneo também é comprometido pela idade e lipólise, esses fenômenos causam um enfraquecimento nos tecidos provocando a flacidez da pele (BOISMAL; SERROR; DOBOS, 2020).

A derme é formada principalmente por fibras colágenas, que representa 75% do volume total da matriz extracelular devido a atividade das metaloproteinasas, conferindo assim resistência ao tecido. Os fibroblastos são as células responsáveis por esse mecanismos, sua atividade principal é produzir, manter e degradar as fibras colágenas, em pele jovem se apresentam com fibras alongadas, bem organizadas, íntegras e unidas por fibrilas de colágeno fornecendo suporte e elasticidade (SHIN et al., 2019).

Os sinais do envelhecimento são causados principalmente pela perda do tecido dérmico, que sofre mudanças significativas como afinamento da camada que acarreta em perda da interação entre os fibroblasto e a MEC diminuindo e causando a má distribuição de colágeno no tecido, tendo como consequência o surgimento de rugas, e flacidez com maior profundidade e extensão, redução da elasticidade,

causada por diminuição expressiva do colágeno, proteína importante para suporte do tecido, em condições normais os fibroblastos garantem a produção de fibras colágenas, mas com o tempo suas funções são comprometidas, (figura 2) (BOISMAL; SERROR; DOBOS, 2020).

Figura 2: Lâmina de pele idosa (A) e jovem (B)



Fonte: (CUNHA; PARADA, 2017)

O combate ao processo de envelhecimento é algo desafiador, cada vez mais torna-se importante compreender o mecanismo desse processo para o desenvolvimento de técnicas e formulações que causem a desaceleração desse processo por meios de bioestimulares progressivos e graduais. O PLLA é a forma cristalina do ácido poliláctico um polímero sintético derivado do açúcar do milho, um composto biocompatível com efeitos de estimulação biológica, surgiu em 1999 na Europa como nome comercial New-Fill® pela Biotech Industry SA, após 5 anos a Dermik Laboratories, Sanofi Aventis, USA traz o PLLA como Sculptra® para fins estéticos. O Sculptra® demonstrado em formato de um pó disposto em frasco estéril que contém manitol como veículo de penetração e croscarmelose para melhor distribuição das partículas, essas possuem tamanho ideal, média de 40 à 63 micrômetro de diâmetro, essa dimensão maior dificulta a fagocitose pelos macrófagos, porém, não atrapalha a sua passagem por agulhas e cânulas específicas para o procedimento (FITZGERALD et al., 2018).

Figura 3: Sculptra



Fonte: Produzido pelos autores

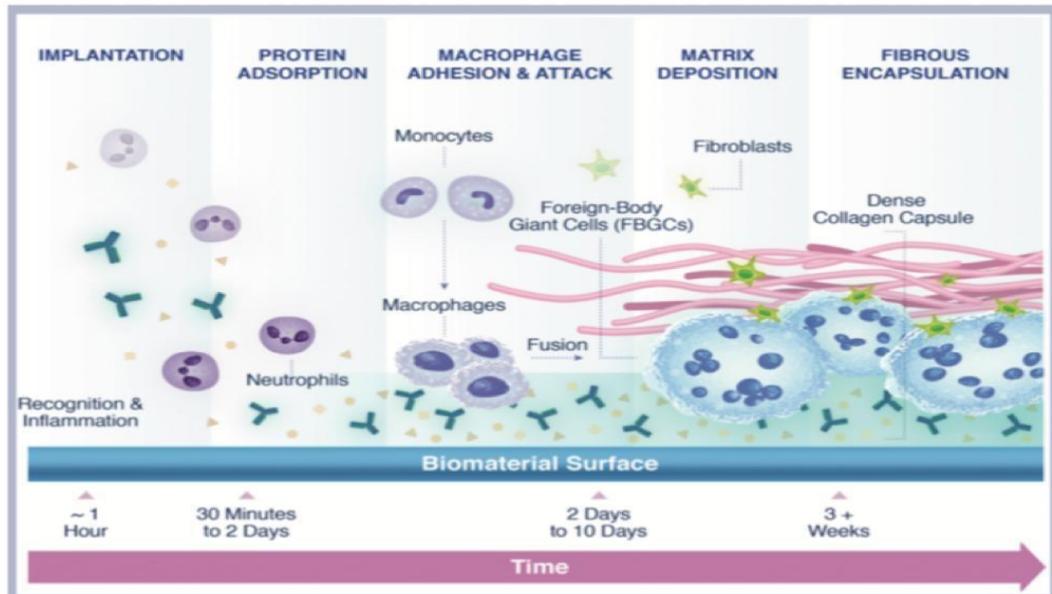
O PLLA possui uma alta biocompatibilidade, pois apesar de poder ser afetado por enzimas teciduais e espécies químicas, como os radicais livres, o mesmo é degradado por hidrólise não enzimática, formando monômeros e dímeros solúveis em água e fagocitados por macrófagos, metabolizados por CO₂, H₂O ou agrupados a glucose (ENGRACIA; SOUZA, 2020).

Seu mecanismo de ação a favor da neocolagênese, se inicia com uma resposta inflamatória local, logo após ser injetado da derme. As partículas de PLLA atraem macrófagos, linfócitos e fibroblastos. Em torno de cada microesfera de PLLA é formada uma capsula, resultando no acréscimo de fibras colágenas pelos fibroblastos, tendo assim um aumento da espessura dérmica (BARBOSA; DEPARTAMENTO; NASSAU, 2020).

A bioestimulação do PLLA se inicia no décimo dia após a aplicação e se prolonga por um tempo que varia entre 8 e 24 meses. A medida que o PLLA é degradado, a resposta do tecido em volta do implante resulta no acúmulo progressivo de novas fibras colágenas, aumentando assim a espessura da camada dérmica (FITZGERALD

et al., 2018)

Figura 4: Mecanismo de ação do polímero

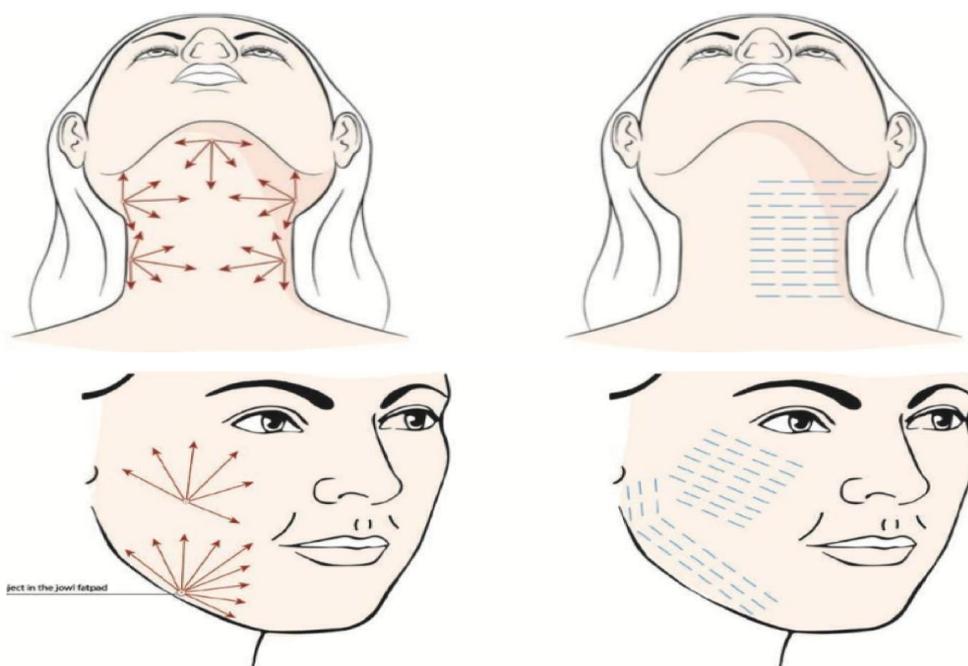


Fonte: Aesthetic Surgery Journal

O produto é apresentado na forma de partículas esféricas, dispersas em pó liofilizado em um frasco estéril. A reconstituição e hidratação do produto é primordial para se obter resultados satisfatórios. O conteúdo do frasco deve ser reconstituído em 8 ml de água estéril, mais 2 ml de lidocaína, e logo após, manter o mesmo em repouso de 24 a 72hs em temperatura ambiente, até 30°C, e ao final um rendimento de 10 ml de produto (BARBOSA; DEPARTAMENTO; NASSAU, 2020).

Assim como a aplicabilidade em áreas específicas e massagem pós aplicação garantindo dispersão completa do produto. A aplicação do produto deve ser feita na região a ser estimulada, em subcutâneo onde não houver alicerce ósseo, e subdérmico em caso de frouxidão da pele. Para injeção é necessário utilizar uma agulha de 25G em ângulo de 30° a 45°, sendo necessário a aspiração antes de injetar, a fim de evitar aplicação intravascular, principalmente no terço médio da face e região temporal. Para o sucesso da técnica, é importante correlacionar volume, profundidade e distribuição do produto (CUNHA; PARADA, 2017).

Figura 5: Técnicas de Bioestimulação



Fonte: (FERREIRA; FLYNN, 2012)

Atualmente temos no mercado duas marcas fortes, com base no PLLA. A primeira e a mais conhecida é o Scultra, sua composição vem em frasco estéril 150 mg do composto PLLA, carmelose sódica 90mg, manitol não-pirogênico 127 com 5 mg, o volume final de 8ml. Já o Elleva (Rennova), contém no frasco 520mg dos constituintes, o peso do pó 16,52 gr, ao final da hidratação, feita com água estéril, o volume final é de 16ml (RENNOVA, 2019; SCULPTRA, 2018).

Figura 6: Sculptra e Elleva



Fonte: Produzido pelos autores

A diluição de ambos produtos também ocorre de forma diferente, o scultra faz sua constituição de forma bem diferente quando comparada ao Elleva. O primeiro é reconstituído com 7 a 8 ml de água estéril, homogeneização lenta, deixando o frasco repousar sem agitar durante 24 horas, esse é o tempo necessário para a hidratação completa do composto na temperatura adequada de 30ºgraus, temperatura ambiente. Depois da diluição, com o líquido homogêneo e translúcido, deve ser injetado em até 72 horas no paciente. Já o Elleva é hidratado com água destilada, colocada no frasco de forma lenta e depois agitada por 10 minutos continuamente, logo, o frasco deve ser colocado em repouso por 1 hora, para que o produto atinja sua hidratação completa, obtendo assim um líquido translúcido, só voltando agitar antes da aplicação no paciente. Após 72h é obrigatório descartar todo composto (RENNOVA, 2019; SCULPTRA, 2018).

Ambas as marcas possuem a mesma base de PLLA, tendo diferença na diluição e no volume final do produto, enquanto o Sculptra resulta em 8ml de volume final, pós-reconstituição, o Elleva oferece o dobro do volume em um só frasco, assim possibilita aplicação do PLLA em mais áreas do local. Os dois garantem a qualidade do bioestimulador para melhoria da flacidez cutânea resultante dos processos que ocorrem no envelhecimento intrínseco e extrínsecos (RENNOVA, 2019; SCULPTRA, 2018).

3 CONCLUSÃO

O uso do PLLA na produção de colágeno estrutural como recurso preventivo ao envelhecimento é sem dúvidas, uma ótima opção para retardar os efeitos do tempo. A técnica correta de aplicação e seu mecanismo de ação do produto nos tecidos trazem resultados de reestruturação tecidual de forma gradual e satisfatória, com a estimulação de um novo colágeno a partir de injeções que promovem a neocolagênese, desacelerando assim um envelhecimento tecidual.

O mecanismo de ação se inicia após a aplicação do produto e os resultados podem ser notados a partir do terceiro mês após sua injeção, pois a resposta biológica ocorrerá de forma natural neste intervalo de tempo. Quanto ao plano de aplicação, estudos mostram maior deposição de colágeno quando aplicado intradérmico, onde há de fato a estimulação de fibroblastos.

O PLLA deve ser preparado previamente, seus resultados não são imediatos, podem causar edema no momento da aplicação por conta do diluente que desaparece em questão de dias, entretanto estudos comprovam que os efeitos se prolongam por meses com a deposição de colágeno tipo 1 e 3, sendo observados em maior quantidade o tipo 1.

Quando falamos em marcas comerciais, tanto o Elleva quanto o Sculptra® possuem os mesmos mecanismos de ação para as mesmas finalidades, ambos foram desenvolvidos para estimulação de colágeno devolvendo a firmeza com um processo seriado e lento, postergando o início de procedimentos mais invasivos como por exemplo cirurgias plásticas. Apresentam algumas diferenças na diluição e

quantidade do produto após sua hidratação.

Após a aplicação do PLLA, é importante uma reavaliação após 24 meses, para uma possível manutenção, uma vez que o envelhecimento é contínuo, é de extrema importância conscientizar pacientes imediatistas que o bioestimulador não tem ação de um preenchedor e sim estimular colágeno a longo prazo.

REFERÊNCIAS:

ALTAMIRO FLAVIO, DDS. **Preenchedores Dérmicos para Hamonização Facial**. Napoleão ed. Nova Odesa, SP: [s.n.], 2020. v. 1.

BARBOSA, Natália; DEPARTAMENTO, De Lima; NASSAU, Universidade Maurício De. **Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial**. p. 1–18, 2020. Disponível em: [https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832Article%20Text-414074-2-10-20201005%20\(1\).pdf](https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832Article%20Text-414074-2-10-20201005%20(1).pdf) . Acesso em: 10 de mar. 2021

BOISMAL, Françoise; SERRA, Kevin; DOBOS, Gabor. **Vieillissement cutané**. v. 36, p. 1163–1172, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963818311694>. Acesso em: Jul. 2021.

CUNHA, Gonzaga; PARADA, Brasil. **Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial : revisão e aspectos práticos**. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-879975> . Acesso em: 03 de Jun. 2021.

ENGRACIA, Marcela; SOUZA, Luciana Gasques De. **Bioestimuladores e seus mecanismos de ação**. p. 109–117, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/343407646_Bioestimuladores_e_seus_mecanismos_de_acao . Acesso em: 03 de Abr. 2021.

FERREIRA, Guilherme Lessa; FLYNN, Maurea Nicoletti. **Artigo Original**. v. 34, n. 12, p. 128–139, 2012.

FITZGERALD, Rebecca et al. Physiochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). **Aesthetic Surgery Journal**, v. 38, n. April, p. S13–S17, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897517/#:~:text=Poly%2DL%2Dlactic%20acid%20>

(PLLA)%20is%20a%20synthetic,collagen%20in%20the%20extracellular%20matrix.
Acesso em: 10 de mar. 2021.

GABRIELLA FABBROCINI, Maria Pia De Padova e Antonella Tosti. **Técnicas Não Cirúrgicas De Rejuvenescimento Labial E Área Dos Olhos**. Editora Napoleão, n. EDIÇÃO1ª Edição, 2021.

KRUTMANN, Jean et al. **Journal of Dermatological Science**. v. 85, p. 152–161, 2017. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923181116308167>. Acesso em 10 de Ago. 2021.

MORA HUERTAS, Angela C et al. **Molecular-Level Insights into Aging Processes of Skin Elastin**. *Biochimie*, v. 128–129, p. 163–173, 2016. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27569260/>. Acesso em: 10 de Abr. 2021.

NUTRITION, Food. **Diet and Skin Aging—From the Perspective of Food Nutrition**. p. 1–25, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213934/>. Acesso em: 09 de Ago.2021.

RAJANALA, Susruthi; MAYMONE, Mayra B. C.; VASHI, Neelam A. Evolving beauty—Creating and transforming inequalities. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 4, p. 913–914, 17 abr. 2020. Disponível em:
<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.13098>>. Acesso em 05 jun. 2021.

RENNOVA ELLEVA: pó liofilizado. Responsável técnico Talita Ribeiro Santos - CRF-GO7068. : Gana R&D CO LTD, 2018. Bula.

SCULPTRA: pó liofilizado. Responsável técnico Thereana Rimerio - CRF/SP. Suécia: Q-Med AB Semicariegatan 21, 2019. Bula.

SHIN, Jung-won et al. **Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036793/>. Acesso em: 09 de Jul. 2021.