

# Ácido Poli-L-Láctico: um agente bioestimulador

*Poly-L-lactic acid: a biostimulating agent*

## RESUMO

O ácido poli-L-láctico (PLLA) é polímero biocompatível, reabsorvível, imunologicamente inerte, que induz a neocolagênese através de resposta inflamatória subclínica, indicado para restauração do volume facial associado à lipoatrofia facial em pacientes imunocompetentes ou com imunodeficiência pelo vírus HIV, além das indicações cosméticas em áreas extrafaciais. Há mais de três décadas vem sendo usado em dispositivos médicos como placas, parafusos, implantes intraósseos, de tecidos moles, como vetor biodegradável para medicamentos, em fios de sutura e stents. Este artigo tem como objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre indicações ao uso do PLLA, seu modo de aplicação e suas possíveis complicações.

**Palavras-chave:** colágeno; envelhecimento da pele; rejuvenescimento.

## ABSTRACT

*Poly-L-lactic acid (PLLA) is a biocompatible, re-absorbable, immunologically inert polymer that induces neocollagenesis through a subclinical inflammatory response. It is indicated for restoration of facial volume associated with facial lipoatrophy in immunocompetent or HIV-immunodeficient patients. In addition there are cosmetic indications for extra facial areas. For more than three decades it has been used in medical devices such as plates, screws, intraosseous and soft tissue implants, and as a biodegradable vector for drugs, in sutures and stents. The present article is aimed at presenting a literature review on the indications, application method, and complications of the use of PLLA.*

**Keywords:** collagen; skin aging; rejuvenation

O processo de envelhecimento na face inicia-se lentamente ao redor dos 20 anos, quando a taxa de renovação celular se torna mais lenta,<sup>1</sup> mas as manifestações demoram anos para ser percebidas e são determinadas pela depressão de tecidos moles, com perda de tecido muscular, tecido celular subcutâneo, tecido ósseo e atrofia da pele.<sup>2,3</sup>

Técnicas minimamente invasivas para rejuvenescimento facial são realizadas com preenchedores, volumizadores e estimuladores,<sup>4-6</sup> sendo boa opção para muitos pacientes. Atualmente podemos classificar os preenchedores em duas categorias: produtos biodegradáveis e temporários, que persistem por meses ou alguns anos, e produtos não reabsorvíveis ou permanentes.<sup>7</sup> Considerando que o processo de envelhecimento é contínuo, os preenchedores temporários devem ser os preferidos.<sup>2</sup>

O ácido poli-L-láctico (PLLA) foi aprovado na Europa como preenchedor em 1999 com o nome comercial New-Fill.<sup>8</sup> Em 2004 foi aprovado pelo FDA nos EUA com o nome

## Artigo de revisão

### Autores:

Carlos D'Apparecida Santos Machado Filho<sup>1</sup>  
Tereza Cristina dos Santos<sup>2</sup>  
Ana Paula Licati Juberto Rodrigues<sup>2</sup>  
Marisa Gonzaga da Cunha<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Professor titular de dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.
- <sup>2</sup> Pós-graduanda em dermatocosmiatria pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.
- <sup>3</sup> Dermatologista responsável pelo curso de pós-graduação de dermatocosmiatria da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

### Correspondência para:

Dra. Tereza Cristina dos Santos  
R: Voluntários da Pátria, 3880, 73-B  
02402400 - São Paulo - SP  
E-mail: terezascelidonio@gmail.com

Data de recebimento: 27/08/2013

Data de aprovação: 26/12/2013

Trabalho realizado na Pós-graduação Lato Senso de Dermatocosmiatria da Faculdade De Medicina do ABC (FMABC) – Santo André (SP), Brasil.

Suporte Financeiro: Nenhum  
Conflito de Interesses: Nenhum

Sculptra (Dermik Laboratories, Sanofi Aventis, USA) para tratamento da lipoatrofia associada ao HIV e em 2009 para a perda volumétrica com finalidade estética,<sup>8-11</sup> nomeado Sculptra Aesthetic, Sanofi Aventis.<sup>12,13</sup> Até 2006 mais de 150.000 pacientes já haviam sido tratados<sup>14,15</sup> em mais de 30 países.<sup>16</sup>

O PLLA é molécula sintética descoberta em 1954 pelo Centre National De La Recherche Scientifique (CNRS), Lyon, França. É derivada do ácido láctico, naturalmente produzido por contração muscular.<sup>3</sup> O produto é apresentado na forma de pó liofilizado em frasco estéril, contendo manitol não pirogênico, croscarmelose sódica e micropartículas de PLLA (97,5 % mais água)<sup>17</sup> de 40-63 microns de diâmetro, da família dos ácidos alfa-hidróxidos,<sup>13,18</sup> produzido a partir da fermentação do milho.<sup>12</sup> O tamanho das partículas evita que elas sejam fagocitadas por macrófagos da derme ou atravessem as paredes de capilares, mas são pequenas o suficiente para ser injetadas por agulhas 26G.<sup>13</sup>

O mecanismo de ação consiste na estimulação de fibroblastos,<sup>4,13,15</sup> em resposta a uma inflamação tecidual subclínica. Essa fibroplasia produz o resultado cosmético desejado.<sup>13</sup> O novo colágeno começa a se formar após um mês e continua a aumentar por período de nove meses a um ano. No sexto mês muitas partículas tornam-se porosas e circundadas por macrófagos. Ao final desse período não há evidências de fibrose, e as partículas de PLLA desaparecem.<sup>6,19</sup> A degradação do produto ocorre através de hidrólise não enzimática em monômeros de ácido láctico que são metabolizados em CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O ou incorporados à glicose.<sup>14,16</sup> Com meia vida estimada em 31 dias, o PLLA é totalmente eliminado do organismo em aproximadamente 18 meses.<sup>20</sup>

Foi demonstrado aumento de quatro a seis milímetros de espessura da derme,<sup>5</sup> comprovado por US Doppler, evidenciando a sustentação por 96 meses.<sup>6</sup> Um estudo ultrassonográfico mensurou a espessura dérmica em 33 pacientes com lipoatrofia associada ao HIV que foram tratados com quatro sessões de PLLA e mostraram aumento de 151% na espessura dérmica em 12 meses e 196% de aumento em 24 meses, confirmando que o efeito de neocolagênese continua muitos meses após a injeção do produto.<sup>21</sup> Vega, Westminter, Blue Pacific, Apex e recentemente Fitzgerald e Vleggaar,<sup>13</sup> e Rendon<sup>21</sup> têm repetidamente demonstrado através de estudos clínicos prospectivos que a duração dos efeitos clínicos pode ser de dois anos ou mais.

A melhor indicação para o produto é utilizá-lo como bioestimulador<sup>1,20</sup> tridimensional em pacientes que desejam aparência natural sem o aspecto de cansaço.<sup>13</sup> O PLLA não é injetado diretamente em rugas ou sulcos, mas difusamente em áreas que se apresentam côncavas ou áreas de sombra, causadas por perda de gordura hipodérmica e/ou subcutânea devido ao envelhecimento, perda de peso, trauma, lipoatrofia secundária a doenças,<sup>19</sup> injeção de corticoide e após cirurgia de *facelift*.<sup>22</sup>

O uso do PLLA deve ser evitado em algumas áreas faciais como regiões perioral e periorbitais,<sup>5,16</sup> que são regiões de hiper-mobilidade muscular,<sup>23</sup> e não está indicado para preenchimento de lábios.<sup>5,16</sup> Promove a melhora no contorno facial, incluindo linhas mandibulares, sulcos nasogenianos, região temporal, região malar<sup>15</sup> e a correção de linhas de marionetes, restaurando a forma harmônica da face.

Sadick e Palmisano<sup>24</sup> em 2009 relataram o caso de uma mulher de 60 anos, com cicatrizes de acne submetida a vários procedimentos anteriores, com sucesso após sete sessões de PLLA, ratificando o trabalho de Beer,<sup>25</sup> que publicou o seguimento de 16 casos de cicatrizes de acne moderada e severa<sup>24</sup> e varicela com redução significativa aferida nas cicatrizes distensíveis (de 2-3mm) após igual número de sessões. Grimald e cols. utilizaram o produto em três sessões para aumentar a espessura da pele numa paciente portadora de síndrome de Parry Romberg, procedimento seguido pela técnica de Coleman para reconstruir a projeção tridimensional da face<sup>26</sup> ou áreas de assimetria como referido por Burgess.<sup>14</sup> Outras áreas têm sido tratadas e incluem pescoço,<sup>21</sup> mãos,<sup>27-29</sup> colo<sup>16,30</sup> e cicatrizes atróficas. Coimbra e Amorim<sup>31</sup> obtiveram bons resultados na flacidez de braços de 16 mulheres após tratamento com PLLA.

Cabe ressaltar que Vleggaar melhorou a aparência e o contorno de uma paciente com *pectus excavatum*<sup>32</sup> com três sessões de PLLA e que Shulman e cols. descreveram a correção de deformidade torácica secundária a reconstrução mamária após mastectomia, em mulher magra de 63 anos, corrigindo o degraú formado entre o implante e a pele, com dois frascos por sessão, totalizando quatro sessões.<sup>33</sup> Hamilton e Burgess publicaram discussão do uso do produto em pacientes melanodérmicos (Fitzpatrick IV a VI), com modificações da técnica, como maior intervalo entre as sessões e injeção do produto em diferentes camadas, como subcutâneo, e pequenas quantidades sobre o osso na maxila e zigoma, obtendo melhor resultado estético;<sup>34</sup> o procedimento se mostrou seguro nesses pacientes.

As contraindicações ao uso do produto são: áreas previamente tratadas com preenchedores permanentes como silicone ou polimetilmetacrilato,<sup>3,11,20</sup> e pacientes em uso de aspirina, vitamina E, cápsulas de óleo de peixe, AINES e anticoagulantes, que deve ser interrompido dez dias antes do procedimento.<sup>3,5,27</sup> Também não está aprovado seu uso em crianças, gestantes, lactantes.<sup>3</sup> Outras contraindicações são: uso de imunossuppressores, tabagismo pesado e pacientes ansiosos por resultados imediatos. Pacientes em uso crônico de imunossuppressores e anti-inflamatórios como os corticoides devem ser abordados com muito cuidado, pois a supressão da resposta inflamatória durante o tratamento com prednisona pode levar a uma resposta subterapêutica. Após a descontinuidade ou interrupção da prednisona, pode ocorrer resposta exagerada com o PLLA.<sup>22</sup>

A reconstituição do produto deve ser realizada em água destilada (AD), variando de duas<sup>13</sup> até 24 horas<sup>22,25</sup> ou ainda 72 horas<sup>5,19</sup> antes de sua utilização, o que facilitaria a diluição, ou até sete dias se diluído em AD com bactericida, segundo Palm.<sup>11</sup> Lam e cols. enfatizaram que reconstituições inferiores a 12 horas aumentariam o risco de formação de nódulos.<sup>16</sup>

Inicialmente, o laboratório produtor do New Fill sugeria a diluição do produto em 3ml de água destilada<sup>23</sup> feita 30 minutos antes do uso,<sup>3</sup> o que incorria maior risco de efeitos adversos.<sup>18</sup> Atualmente outras diluições podem ser utilizadas, como em cinco,<sup>2,4,5,11,14,23,25</sup> seis,<sup>22,34,35</sup> sete,<sup>5,8,11,12</sup> oito ou<sup>29</sup> 12ml,<sup>27</sup> acrescidas ou não de lidocaína a um ou 2%<sup>32</sup> de 1-4ml por frasco. Após a hidratação do PLLA o frasco deve ser mantido em repouso até

o momento do uso, o que evita o depósito de aglomerados em sua parede.<sup>13</sup> Rendon<sup>22</sup> desde 2004 dilui em soro fisiológico associado a lidocaína, o que confere efeito anestésico tumescente, diminuindo o desconforto, com volume final de 6–8ml<sup>5,20</sup> sendo diluições inferiores a 10ml utilizadas na face<sup>5,22</sup> e de até 16ml<sup>11,31</sup> ou 20ml<sup>31</sup> em áreas extrafaciais. Imediatamente antes da utilização, o produto deve ser vigorosamente agitado para obter suspensão homogênea com poucas bolhas.

A estabilidade do produto após reconstituição em temperatura ambiente é de 72 horas,<sup>5,16</sup> embora Sherman<sup>22</sup> acredite que a diluição em água destilada acrescida de bactericida permita sua utilização em até 30 dias.<sup>19,22</sup>

Para a aplicação, deve-se realizar antisepsia da pele com clorexidina e aplicar lidocaína a 4% 30 minutos antes.<sup>4,22</sup> Alguns autores bloqueiam os nervos infraorbitários com lidocaína a 1%<sup>6,14,34</sup> e também os nervos mentonianos.<sup>19,34</sup> Sherman<sup>22</sup> aplica blocos de gelo antes e após a injeção para diminuir a dor, estimular a vasoconstrição e reduzir a formação de hematomas e equimoses. A dor é percebida quando a agulha ultrapassa a derme ou quando encosta no periosteio.<sup>11</sup> Fabi e Goldman<sup>12</sup> trataram 90 casos somente com lidocaína 1% com epinefrina 1:100.000 adicionada à solução.

É importante documentar com fotografias (frente, laterais e oblíquas)<sup>19</sup> por tratar-se de procedimento realizado em série com o benefício gradual ao longo de meses. A região a ser tratada deve ser mapeada para identificar as áreas em que as aplicações serão feitas. Áreas convexas devem ser demarcadas para não ser preenchidas.<sup>22</sup>

A técnica de aplicação consiste em utilizar seringas de um a 3ml e agulha 18G para retirar o produto do frasco. A agulha utilizada para aplicação é a 26G, e o produto é aplicado entre derme profunda e hipoderme. Realiza-se aspiração prévia para evitar injeção intravascular, com ângulo de entrada na pele entre 30° e 45°, em retroinjeção, e lentamente é depositado 0,1–0,2 mililitros do produto. Para evitar depósitos superficiais, deve-se interromper a injeção quando  $\frac{3}{4}$  da agulha estiverem aparentes, a fim de não superficializar o produto, o que pode provocar o aparecimento de pápulas.<sup>22</sup> O PLLA é aplicado em traços paralelos ou na forma de “X”. A técnica de depósito em pequenos bólus é feita em áreas de pele muito fina, como nas têmperas, em pequenos volumes de 0,05ml, mas pode incorrer na formação de nódulos.<sup>22</sup> Segundo Sherman,<sup>22</sup> a aplicação deve ocorrer com ritmo de movimento contínuo durante a retroinjeção para evitar a deposição de bólus, que na dependência da profundidade pode levar à formação de pápulas ou nódulos. Essa observação é importante principalmente para aplicadores iniciantes, que devem sempre aspirar antes da injeção.<sup>22</sup> Para áreas de pele muito fina, Sherman também prefere a tunelização, aplicando o produto em pequenas quantidades, depositando entre 0,025 e 0,05ml, acima do periosteio. E para aqueles que já têm habilidade com o produto, ele sugere a aplicação na forma de leques, que consiste em vários túneis retrógrados com poucas puncturas para cobrir áreas mais extensas, como região geniana, pré-auricular, lateral de mento, temporal, sulcos nasogenianos e região lateral de supercílios.<sup>19</sup>

A área tratada deve ser imediatamente massageada para garantir a distribuição uniforme do produto. A aplicação de gelo sobre o local estimula a vasoconstrição e evita equimoses. A seringa deve ser mantida paralela à superfície da pele durante a aplicação, o que mantém a agulha pérvia durante o procedimento. O uso de seringas de 3ml com conteúdo de 1ml é confortável ao manuseio e permite manipular a seringa de forma a evitar a precipitação do PLLA, evitando a obstrução da agulha.<sup>22</sup> Sherman ainda orienta que a aplicação do produto seja de superior para inferior e de medial para lateral na face. A face deve ser tratada globalmente, não preenchendo somente cavidade e sem sobrecorrigir.<sup>3,13,16</sup>

A técnica de aplicação do produto varia de acordo com a experiência de cada autor. Lowe<sup>4</sup> e cols. publicaram um estudo retrospectivo de 281 casos tratados, em que 0,05ml de PLLA foram depositados na derme profunda ou subcutâneo superior usando retroinjeção na forma de tunelização, “X” ou leque.<sup>6</sup> Segundo Beer,<sup>15</sup> essa técnica cruzada assegura melhor distribuição do produto no plano desejado. Lam e cols.<sup>16</sup> sugerem que a técnica de “X” permite melhor distribuição do produto, bem como a aplicação no subcutâneo minimiza o risco de complicações, e tratam as áreas infraorbitais e temporais em bólus transcutâneo<sup>5</sup> de 0,1ml por depósito na diluição de 11ml. Lacombe<sup>8,19</sup> preconiza que a aplicação na margem infraorbitária seja realizada com agulha longa na lateral da órbita em pequenos depósitos supraperiosteais, evitando equimoses e a superficialização do produto através do músculo. Para a metade inferior da face utiliza agulha longa e aplicação na forma de leques<sup>8</sup> ou “X” a fim de diminuir o número de puncturas. O protocolo de tratamento de Fitzgerald e Vleggaar<sup>13</sup> consiste em aplicar no subcutâneo profundo na região medial de bochechas e mento, e subcutâneo superficial na região parotídea e massetéica, com a técnica de “X” ou leque usando 0,1–0,3ml/cm, além de aplicações supraperiosteais em zigoma, maxila e mandíbula usando 0,2–0,3ml/cm. Na região temporal, aplica depósitos de 0,3–0,5ml/cm de produto.

Palm e Chayavichitsilp<sup>11</sup> relataram modificações das técnicas utilizadas. Injeções supraperiosteais em região temporal, abertura piriforme, zigoma, fossa canina e bólus em sulco mandibular anterior, sendo que a aplicação na abertura piriforme e região mentoniana é realizada por acesso intraoral, e também realizam aplicação do PLLA em fundo de sulco gengival superior e inferior. Referem fazer uso dessa técnica há cinco anos sem nenhuma complicação. A agulha é direcionada da região geniana em direção à órbita para aplicação na margem infraorbitária. O restante é aplicado com a técnica de leque como já descrito anteriormente. Bons resultados foram relatados por Hamilton e Burgess,<sup>34</sup> após aplicação em diferentes camadas da pele para adequada restauração do volume facial, resultando em aparência mais jovial. Pequenos bólus são aplicados sobre o osso na maxila e zigoma começando pelo sulco nasofacial. Com a correção da região malar, as outras regiões da maxila já melhoraram, sendo a aplicação realizada no subcutâneo profundo.

Sadick e cols.<sup>27</sup> trataram as mãos de 26 pacientes com depósitos de 0,3–0,5ml subdérmico e acima do plano fascial, com

diluições de 8-10ml. Coimbra e Amorim<sup>31</sup> publicaram relato de tratamento da região medial dos braços de 22 mulheres em que foi aplicada técnica retrógrada linear, na diluição de 20ml e depósitos de 0,05ml por ponto com boa melhora da flacidez local.

Mazzuco e cols.<sup>21</sup> descreveram a primeira série de casos de rejuvenescimento de pescoço e colo em 2009, em que 33 pacientes receberam a aplicação de PLLA no pescoço na diluição de 10ml, e três pacientes receberam também no colo. A técnica utilizada foi de pequenos bólus de 0,05ml com distância de 1cm entre derme e subcutâneo. Peterson e Goldmaun<sup>30</sup> utilizaram para o rejuvenescimento de colo a diluição de 16ml com a técnica retrógrada em leque. Kaffler e cols. apresentaram um trabalho comparativo, realizado na dermatologia da FMABC em que seis pacientes foram submetidas a dois tratamentos com PLLA, com intervalo mensais, na parte interna dos braços, sendo que à direita a diluição final do produto foi de 20ml, e a técnica utilizada foi a retrógrada linear, com volume final de 5ml. No braço esquerdo a diluição final do produto foi de 10ml, e a aplicação foi feita ponto a ponto, e o volume total aplicado, 2,5ml. Nesse seguimento as seis pacientes referiram menos dor à direita, ou seja, no lado do produto mais diluído, e nenhuma delas observou diferença no resultado final; cinco referiram grau importante de melhora da flacidez, e uma referiu melhora moderada.<sup>36</sup>

Após cada tratamento o paciente deve ser orientado a massagear a área cinco vezes ao dia, por cinco minutos durante cinco dias<sup>4,8,12,13,24,27,30</sup> com a utilização de cremes emolientes para minimizar o atrito durante a massagem, procedimento que pode ser prorrogado até um mês.<sup>11</sup> A massagem garante a distribuição do produto e previne a formação de pápulas e nódulos.<sup>5</sup>

O intervalo entre as sessões tipicamente situa-se entre quatro<sup>8,10,15</sup> e oito<sup>34</sup> semanas até o final do tratamento.<sup>11</sup> O número total de frascos utilizados está relacionado com a área de superfície a ser tratada e que requer volumização,<sup>11,13</sup> além da idade, grau de lipoatrofia e flacidez. Pacientes com lipoatrofia mais severa podem necessitar de dois frascos por sessão<sup>19</sup> e até cinco ou mais sessões para alcançar o resultado desejado, embora grande parte dos tratamentos necessite de um frasco por sessão e duas ou três,<sup>19,22</sup> sessões. Segundo Lacombe,<sup>19</sup> se o tratamento for realizado no terço médio e inferior da face serão necessários dois frascos. Alguns autores como Goldman,<sup>8</sup> após a terceira sessão, aguardam intervalo de 12 semanas para avaliar se existe a necessidade de tratamento adicional.

O tratamento inicial produz base com nova matriz de fibrose, para aumentar o volume tecidual.<sup>6</sup> O resultado final será alcançado em período que varia de quatro a seis meses.<sup>19</sup> Devido ao volume da reconstituição do produto o paciente deixará o consultório com a aparência de estar preenchido, portanto ele deve estar informado que esta melhora desaparecerá em poucos dias e deverá aguardar a produção de colágeno que se iniciará em prazo de seis a oito semanas.

Uma vez que a volumização tenha sido alcançada, os resultados poderão ser mantidos por três ou mais anos.<sup>19</sup> De acordo com Vleggar,<sup>32</sup> o PLLA parece ser estável durante 30 a 40<sup>23</sup> meses pós-tratamento. Salles e cols.,<sup>2</sup> em dez pacientes tratados, demonstraram bons resultados por 36 meses em 40%

deles. Segundo a publicação do Faces,<sup>10</sup> um estudo prospectivo de 290 pacientes soropositivos para HIV submetidos a tratamento com PLLA, 79% deles após dois anos apresentavam o Grau I da escala de James (quase normal) independente de fototipo, idade ou sexo. Rendon<sup>20</sup> em trabalho de seguimento retrospectivo de cinco anos, sugere que a duração dos resultados é dependente da idade do paciente, espessura dérmica inicial e estrutura óssea prévia ao tratamento, sendo que pacientes com idade inferior a 55 anos apresentam duração prolongada do resultado.

Reações adversas relacionadas ao uso do PLLA aparecem principalmente nos locais de injeção do produto, como equimoses, hematomas, edema, pápulas, nódulos e granulomas. A incidência relatada de pápulas varia de 31% a 44%<sup>10</sup> em diluições de 4ml ou menos; com diluições superiores a 5ml as taxas ficam em torno de 13,9 % ou menos.<sup>29,30,34</sup>

Pápulas e nódulos são, em sua maioria, somente palpáveis e não visíveis, e dependentes da técnica de aplicação. Estão relacionados com volumes grandes injetados superficialmente<sup>37,38</sup> ou com a não interrupção da aplicação antes da retirada da agulha,<sup>22</sup> com aplicação de produto pouco diluído<sup>10,30,37,38</sup> e com o uso em áreas de pele fina, como região infraorbital,<sup>18,37</sup> perioral<sup>20</sup> e temporal, e áreas de hiper-mobilidade,<sup>23</sup> e com a não realização de massagem após procedimento.<sup>21,30</sup> Devem-se evitar injeções intradérmicas.<sup>30</sup> Intervalos de quatro a seis semanas<sup>30</sup> entre as sessões minimizam a formação de nódulos. As pápulas geralmente são transitórias e desaparecem espontaneamente pelo fenômeno de eliminação transepidermica.<sup>22</sup> No Faces,<sup>10</sup> após dois anos, 76,9% de pápulas e nódulos haviam sido resolvidos espontaneamente. Na experiência de Sherman, retinóides tópicos (tretinoína 0,025%-0,1%) e *peelings* químicos superficiais (ácido glicólico, láctico, mandélico ou salicílico) podem auxiliar na resolução ou prevenir a formação de pápulas.

É importante diferenciar a pápula, o nódulo e o granuloma após o tratamento com PLLA. Um nódulo pode ser visível ou não, dolorido ou não,<sup>9</sup> é endurecido e há um limite nítido entre o nódulo e o tecido circunjacente, cujo tamanho se mantém até ser reabsorvido, tratado ou removido.<sup>16</sup> Tipicamente só aparece várias semanas após injeção<sup>16</sup> e representa um agrupamento de PLLA.<sup>16</sup> A coalescência dessas partículas pode ser rompida com a fragmentação do nódulo e injeção com soro fisiológico utilizando seringa Luer-Lok, de 1-3ml de SF 0,9% com agulha 25G, para hidratar e redistribuir as partículas, seguida de massagem agressiva,<sup>16</sup> o que pode ser repetido semanalmente até melhora do quadro,<sup>16,21,22</sup> que se resolve em 80% casos.<sup>2</sup> Nódulos não visíveis e não tratados tendem a permanecer estáveis por dois,<sup>8</sup> três<sup>32</sup> ou mais anos.

Embora o PLLA seja substância inerte, ele ainda pode estimular uma reação de corpo estranho.<sup>18</sup> A função dessas reações é isolar e prevenir a migração de partículas que não podem ser imediatamente removidas por degradação enzimática ou fagocitose.<sup>9</sup> Granulomas podem ser caracterizados por agregados de partículas de células inflamatórias crônicas que formam nódulos, normalmente de poucos milímetros de diâmetro. O que distingue granulomas de outros componentes de resposta inflamatória é a coleção de macrófagos e células epitelioides,

geralmente circundadas por linfócitos. Nos granulomas os macrófagos são modificados para células gigantes multinucleadas.<sup>9</sup> Histologicamente, os nódulos consistem de gotas fluidas ou micropartículas de tamanhos variados, forma irregular,<sup>7</sup> birrefringentes à luz polarizada<sup>39</sup> rodeadas por uma reação de corpo estranho,<sup>9,16</sup> com macrófagos e células gigantes multinucleadas<sup>7,18,37</sup> e poucas células inflamatórias.<sup>17</sup> São nódulos tardios que aparecem vários meses após aplicação e que podem ser tratados com corticoides intralesionais de 0,02–0,04ml de triancinolona 2mg/ml.<sup>16,22</sup> Essas aplicações podem ser repetidas com intervalos de duas a quatro semanas. Caso não sejam resolvidos, podem ser removidos cirurgicamente. Goldman,<sup>8</sup> que tratou mais de 1.000 pacientes com PLLA, tem como conduta deixar os nódulos não visíveis desaparecerem espontaneamente, uma vez que a aplicação de corticoide intralesional pode causar dissolução de gordura perinodular, tornando-o mais evidente, ou opta pela aplicação circundante de ácido hialurônico para torná-lo menos evidente. A incidência reportada de granulomas relacionados ao uso do PLLA é baixa: 0,01–0,1% (Vleggaar relata seis granulomas em 3.000 pacientes tratados).<sup>16</sup>

O tratamento do granuloma pode ser feito ainda com o uso de corticoterapia<sup>16</sup> (oral com prednisona 60mg/dia,<sup>40</sup> intralesional com triancinolona acetona 40mg/ml a cada três semanas no total de uma a dez aplicações<sup>28</sup> ou intramuscular), minociclina<sup>9,28,40</sup> como anti-inflamatório, imunomodulador e com propriedades antigranulomatosas.<sup>9</sup> Outra opção é utilizar 5 fluoracil<sup>9,40</sup> (50mg/ml) isolado ou em combinação com acetonido triancinolona 1mg/ml ou betametasona 7mg/ml, que pode reduzir a taxa de atrofia de pele.<sup>16,40</sup> Outra combinação efetiva consiste de 1/3 de 5 fluoracil (1,6ml), 1/3 de betametasona (3,5mg) e 1/3 lidocaína.<sup>16</sup> Vleggaar relatou sucesso com injeções intralesionais de 0,4ml de 5 fluoracil com 0,6ml de acetonido triancinolona (10mg/ml), semanalmente durante quatro semanas mais corticoide oral e 100mg/dia de minociclina durante oito semanas.<sup>16</sup> Outros autores utilizam no início do tratamento a associação de dois antibióticos como cefalosporina de segunda geração e macrolídeo de terceira geração durante sete dias.<sup>28</sup> A excisão cirúrgica é mais difícil, por falta de delimitação entre o tecido são e o afetado pela reação granulomatosa.<sup>16,28</sup> Em 2008, Goldan relatou quatro casos de mulheres tabagistas pesadas, com granulomas em região de lábios que haviam sido tratadas de dois a seis meses com PLLA, submetidas então a antibioticoterapia e corticoide intralesional, uma delas também a drenagem de múltiplos abscessos.<sup>41</sup>

Alijotas-Reig e cols.<sup>17</sup> publicaram em 2009 o relato de efeitos adversos em dez pacientes tratados com PLLA, tendo ocorrido: três com nódulos inflamatórios, um com nódulos e pápulas, cinco com nódulos e edema facial e um com nódulos inflamatórios na face e pápulas eritematosas em braços e pernas com diagnóstico histológico de reação sarcoídea, 15 meses após receber a aplicação do ácido poli-L-láctico. Neste caso a paciente havia realizado implante de ácido hialurônico mais metacrilato 36 meses antes da aplicação de PLLA. Foi tratada com hidroxilcloroquina, prednisona e ibuprofeno. Embora o tempo decorrido entre esses dois procedimentos e o aparecimento dos efeitos

adversos após o PLLA ter sido longo, fica a dúvida se essa reação granulomatosa foi causada pela interação dos dois. Em teoria dois ou mais diferentes estímulos antigênicos podem aumentar o risco de resposta imune anormal e produzir efeitos adversos imunemediados. Todo bioimplante pode, *in vitro*, causar reação do tipo corpo estranho com base na ativação macrofágica e indução de célula T. Teoricamente, o desenvolvimento da rede de colágeno coincide com a diminuição da reação inflamatória, mas os chamados granulomas estáveis podem evoluir para reação granulomatosa progressiva após pequenos traumas ou infecções. Nessa série, dois dos casos que apresentaram nódulos e edema também haviam sido tratados com implantes permanentes.

Outras raras complicações que necessitam ser citadas são: um caso de amaurose e um de angioedema pós-PLLA. O primeiro refere-se a homem de 43 anos, soropositivo para HIV, que recebeu PLLA em região nasal lateral e região periorbital, que apresentou amaurose, causada por injeção intra-arterial na artéria oftálmica. Esse paciente havia sido submetido a rinoplastia, o que pode ser um fator de risco a mais pelo comprometimento das anastomoses da artéria oftálmica.<sup>42</sup> O outro é o caso de mulher de 59 anos de idade, sem história prévia de alergias, em uso de lisinopril, que foi submetida a aplicação de PLLA na face e ácido hialurônico com lidocaína nos lábios. Duas horas depois a paciente evoluiu com edema de lábios e região perioral significantes, sendo hospitalizada e adequadamente tratada. Nesse caso, não se sabe com certeza se o angioedema foi causado por liberação de histamina (seja pelo trauma da agulha ou pela injeção do produto intradérmico) em indivíduos predispostos e em uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina ou se foi causado pelos preenchedores. Os autores creditaram ao PLLA, pois anteriormente a paciente havia sido submetida a outra aplicação de ácido hialurônico sem intercorrências.<sup>43</sup>

Há várias propostas de tratamentos adjuvantes ao PLLA visando obter resultado estético harmonioso. Se a área tratada apresenta fotodano, a aplicação de luz pulsada ou laser fracionado não ablativo pode ser realizada na mesma sessão, desde que seja antes da aplicação do PLLA, para evitar a contaminação das pontes com sangue,<sup>8</sup> sem aumento de efeitos adversos relacionados à associação.<sup>12</sup> Lowe<sup>23</sup> sugere a associação de outros tratamentos como aplicações de ácido hialurônico e toxina botulínica, *resurfacing* com laser e radiofrequência. Outros<sup>11,20</sup> associam ácido hialurônico ou hidroxiapatita de cálcio, desde que sejam realizados com intervalo de 30 dias entre um procedimento e outro.

Vários estudos<sup>11,12,13</sup> mostram as altas taxas de satisfação dos pacientes após tratamento com PLLA. Vleggaar relatou que 95,1% dos pacientes ficaram satisfeitos com os resultados, enquanto Hanke e cols. e Salles reportaram 89,5% e 60% de satisfação dos pacientes, respectivamente.<sup>11</sup>

## CONCLUSÃO

O ácido poli-L-láctico é produto seguro e efetivo para volumização de face, correção de cicatrizes inestéticas e tratamento de flacidez, com resultados agradáveis e previsíveis desde que seja adequadamente preparado e utilizado.●

## REFERÊNCIAS

1. Thioly-Bensoussan D. A new option for volumetric restoration: poly-L-lactic acid. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(Suppl 1):12-6.
2. Salles AG, Lotierzo PH, Gimenez R, Camargo CP, Ferreira MC. Evaluation of the poly-L-lactic acid implant for treatment of the nasolabial fold: 3-year follow-up evaluation. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(5):753-6.
3. Vochelle D. The use of poly-L-lactic acid in the management of soft-tissue augmentation: a five-year experience. *Semin Cutan Med Surg.* 2004;23(4):223-6.
4. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Shah A, Patnaik R. Injectable poly-L-lactic acid: 3 years of aesthetic experience. *Dermatol Surg.* 2009;35(Suppl 1):344-9.
5. Narins RS. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. *Dermatol Surg.* 2008;34(Suppl 1):S100-4.
6. Lowe NJ. Optimizing poly-L-lactic acid use. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(1):43-6.
7. Zimmermann US, Clerici TJ. The histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg.* 2004 Dec;23(4):241-50.
8. Goldman MP. Cosmetic use of poly-L-lactic acid: my technique for success and minimizing complications. *Dermatol Surg.* 2011 May;37(5):688-93.
9. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg.* 2005;31(1 Pt 2):1616-25.
10. Bassichis B, Blick G, Conant M, Condoluci D, Echavez M, Eviatar J, et al. Injectable poly-L-lactic acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1193-205.
11. Palm M, Chayavichitsilp P. The "skinny" on Sculptra: a practical primer to volumization with poly-L-lactic acid. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(9):1046-52.
12. Fabi SG, Goldman MP. The safety and efficacy of combining poly-L-lactic acid with intense pulsed light in facial rejuvenation: a retrospective study of 90 patients. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1208-16.
13. Fitzgerald R, Vlegaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid. *Dermatol Ther.* 2011;24(1):2-27.
14. Burgess CM. Treatment of facial asymmetry with poly-L-lactic Acid: a case study. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32(3):552-4.
15. Beer K. Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. *Dermatol Clin.* 2009;27(4):427-32.
16. Lam SM, Azzadeh B, Graivier M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(3 Suppl):555-635.
17. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Vilardell-Tarres M. Late-onset immune-mediated adverse effects after poly-L-lactic acid injection in non-HIV patients: clinical findings and long-term follow-up. *Dermatology.* 2009;219(4):303-8.
18. Apikian M, Roberts S, Goodman GJ. Adverse reactions to poly-L-lactic acid injections in the periorbital area. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6(2):95-101.
19. Lacombe V. Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):95-9.
20. Rendon MI. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-L-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11(2):93-100.
21. Mazzucco R, Hexsel D. Poly-L-lactic acid for neck and chest rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2009;35(8):1228-37.
22. Sherman RN. Sculptra: the new three-dimensional filler. *Clin Plast Surg.* 2006;33(4):539-50.
23. Lowe NJ. Dispelling the myth: appropriate use of poly-L-lactic acid and clinical considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(Suppl 1):2-6.
24. Sadick NS, Palmisano L. Case study involving use of injectable poly-L-lactic acid (PLLA) for acne scars. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(5):302-7.
25. Beer K. A single-center, open-label study on the use of injectable poly-L-lactic acid for the treatment of moderate to severe scarring from acne or varicella. *Dermatol Surg.* 2007;33 (Suppl 2):S159-67.
26. Grimaldi M, Gentile P, Labardi L, Silvi E, Trimarco A, Cervelli V. Lipostructure technique in Romberg syndrome. *J Craniofac Surg.* 2008;19(4):1089-91.
27. Sadick NS, Anderson D, Werschler WP. Addressing volume loss in hand rejuvenation: a report of clinical experience. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(4):237-41.
28. Park TH, Yeo KK, Seo SW, Kim JK, Lee JH, Park JH, et al. Clinical experience with complications of hand rejuvenation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(12):1627-31.
29. Rendon MI, Cardona LM, Pinzon-Plazas M. Treatment of the aged hand with injectable poly-L-lactic acid. *J Cosmet Laser Ther.* 2010;12(6):284-7.
30. Peterson JD, Goldman MP. Rejuvenation of the aging chest: a review and our experience. *Dermatol Surg.* 2011;37(5):555-71.
31. Coimbra DA, Amorim AGF. Ácido Poli-L-lactico na região medial dos braços. *Surg Cosmet Dermatol.* 2012;4(2):182-5.
32. Vlegaar D. Soft-tissue augmentation and the role of poly-L-lactic acid. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(3 Suppl):465-545.
33. Schulman MR, Lipper J, Skolnik RA. Correction of chest wall deformity after implant-based breast reconstruction using poly-L-lactic acid (Sculptra). *Breast J.* 2008;14(1):92-6.
34. Hamilton TK, Burgess CM. Considerations for the use of injectable poly-L-lactic acid in people of color. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(5):451-6.
35. Mest DR, Humble GM. Duration of correction for human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy after retreatment with injectable poly-L-lactic acid. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(4):654-6.
36. Kafler CC, Alves VBO, Queiroz SI, Gonzaga M, Machado CAD. Sculptra para o tratamento de flacidez corporal e comparação entre diferentes técnicas de aplicação. Poster apresentado no XXV Congresso Brasileiro de Cirurgia Dermatológica. Campos de Jordão, SP-Brasil, Maio de 2013.
37. Andre P, Lowe NJ, Parc A, Clerici TH, Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmet Laser Ther.* 2005;7(3-4):171-6.
38. Azzadeh B. Late-onset infections and granuloma formation after facial poly-L-lactic acid (new-fill) injections in women who are heavy smokers. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(1):316-7.
39. Parada MB, Michalany NS, Hassun KM, Bagatin E, Talarico S. A histologic study of adverse effects of different cosmetic skin fillers. *Skinmed.* 2005;4(6):345-9.
40. Wolfram D, Tzankov A, Piza-Katzer H. Surgery for foreign body reactions due to injectable fillers. *Dermatology.* 2006;213(4):300-4.
41. Goldan O, Garbov-Nardini G, Regev E, Orenstein A, Winkler E. Late-onset infections and granuloma formation after facial poly-L-lactic acid (New-Fill) injections in women who are heavy smokers. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(5):336e-338e.
42. Roberts SA, Arthurs BP. Severe visual loss and orbital infarction following periorbital aesthetic poly-L-lactic acid (PLLA) injection. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2012;28(3):e68-70.
43. Guardiani E, Davison SP. Angioedema after treatment with injectable poly-L-lactic acid (Sculptra). *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(1):187e-189e.