



**CENTRO UNIVERSITÁRIO SOCIESC - UNISOCIESC
CAMPUS ANITA GARIBALDI**

Ana Paula Agostini
Marcela Peres Gonçalves
Milena Delfino

**O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NA EFICÁCIA DE PROCEDIMENTOS
ESTÉTICOS AVANÇADOS.**

JOINVILLE
2023



CENTRO UNIVERSITÁRIO SOCIESC - UNISOCIESC

CAMPUS ANITA GARIBALDI

CURSO DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ana Paula Agostini

Marcela Peres Gonçalves

Milena Delfino

**O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NA EFICÁCIA DE PROCEDIMENTOS
ESTÉTICOS AVANÇADOS.**

Trabalho de Conclusão de Curso Submetido a
Sociedade Educacional Santa Catarina como
parte dos requisitos para obtenção do grau de
bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dra. Samira Dal-Toé de Prá

JOINVILLE

2023

Ana Paula Agostini
Marcela Peres Gonçalves
Milena Delfino

**O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NA EFICÁCIA DE PROCEDIMENTOS
ESTÉTICOS AVANÇADOS.**

Este trabalho foi julgado e aprovado em sua
forma final, sendo examinado pelos professores
da Banca Examinadora.

Joinville, 29 de novembro de 2023.

Prof. Dra. Samira Dal-Toé de Prá (Orientador)

Prof. Emily dos Santos (Membro externo)

Prof. Erivelton Rodrigo da Costa Andrade (Membro externo)

RESUMO

Na área da dermatologia, a toxina botulínica é notável por seu papel no tratamento de rugas e linhas de expressão, principalmente para fins estéticos. Por outro lado, os bioestimuladores de colágeno, são substâncias injetáveis que estimulam a produção de colágeno, melhorando a aparência da pele e proporcionando um efeito de rejuvenescimento. Eles podem ser utilizados para combater rugas, flacidez, manchas, textura áspera e outros sinais de envelhecimento, também funcionando como preenchedores faciais. Esse estudo concentrou-se em reunir informações relevantes da literatura científica por meio da análise de artigos encontrados em fontes eletrônicas entre 2013 e 2023 sobre o tema abordado, utilizando uma abordagem qualitativa para compreender e contextualizar os resultados dos estudos. Após a aplicação de Toxina Botulínica ou Bioestimuladores de colágeno é comum que o paciente faça o uso de alguns medicamentos assim como a classe dos anti-inflamatórios para alívio de desconfortos, podendo então prejudicar seu período de ação, na literatura avaliada não houve evidências que indiquem um impacto negativo do uso de anti-inflamatórios no mecanismo de ação da Toxina Botulínica (TBa) em procedimentos estéticos avançados. No entanto, em relação aos bioestimuladores de colágeno, observou-se que a ação dos glicocorticóides pode interferir nos resultados desses procedimentos. Isso ocorre devido à sua capacidade de inibir a expressão de genes de collagenase, molécula crucial para a eficácia dos bioestimuladores, que estimulam a produção de novas fibras de colágeno.

Palavras chaves: Anti-inflamatórios; Farmacêutico Esteta; Toxina Botulínica; Bioestimuladores de Colágeno.

ABSTRACT

In dermatology, Botulinum Toxin is notable for its role in treating wrinkles and expression lines, particularly for aesthetic purposes. On the other hand, collagen stimulators are injectable substances that promote collagen production, improving skin appearance and providing a rejuvenating effect.

This focused on gathering relevant information from scientific literature through the analysis of articles found in electronic sources between 2013 and 2023 on the addressed topic, using a qualitative approach to understand and contextualize the results of the studies. They can be used to address wrinkles, sagging, discoloration, rough texture, and other signs of aging, also serving as facial fillers.

After the application of Botulinum Toxin or collagen stimulators, it is common for patients to use medications such as anti-inflammatories for discomfort relief, which may potentially affect their efficacy. In the reviewed literature, there is no evidence indicating a negative impact of anti-inflammatory use on the mechanism of action of Botulinum Toxin (TBa) in advanced aesthetic procedures. However, concerning collagen stimulators, it was observed that the action of glucocorticoids can interfere with the results of these procedures. This interference is due to their ability to inhibit the expression of collagenase genes, a crucial molecule for the effectiveness of collagen stimulators, which stimulate the production of new collagen fibers.

Keywords: Anti-inflammatories; Aesthete Pharmacist; Botulinum; Collagen Biostimulators.

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA	12
3 DISCUSSÃO	13
3.1 TOXINA BOTULÍNICA	13
3.1.1 INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES NA ESTÉTICAS	15
3.2 BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO	16
3.3 FISIOPATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO	18
3.4 ANTI-INFLAMATÓRIOS	19
4 CONCLUSÃO	22
5 REFERÊNCIAS.....	23

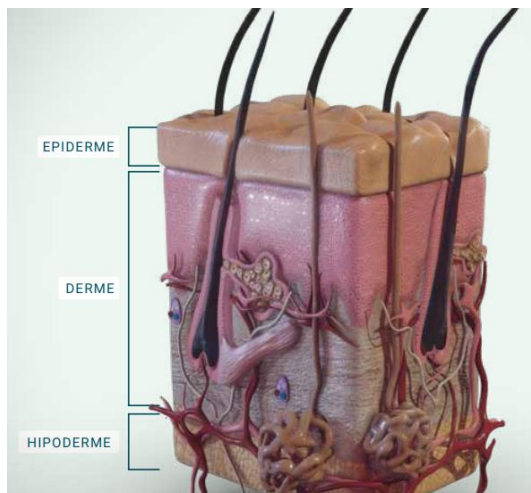
1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo biológico dinâmico e constante no qual ocorrem alterações morfológicas, funcionais e bioquímicas que comprometem a manutenção do equilíbrio do organismo. A perda da função das células epiteliais provoca no tecido cutâneo alterações visíveis que transparecem o envelhecimento cronológico do indivíduo, com o aparecimento de linhas de expressão e rugas. A diminuição na produção de colágeno e elastina, provoca o enfraquecimento da pele e a perda da elasticidade, assim sendo os principais responsáveis pelo aparecimento da linha de expressão (Barbara Ecos *et al.*, 2017).

O processo de envelhecimento da pele foi classificado em fator intrínseco ou cronológico e o fator extrínseco. No envelhecimento intrínseco ou cronológico estão relacionadas as alterações genéticas e de idade, no envelhecimento extrínseco está diretamente ligado a fatores externos como a exposição solar, poluição e cuidados diários (Teston *et al.*, 2017).

A pele humana é dividida em três camadas principais: a epiderme (mais superficial), derme (intermediária) e a hipoderme (mais profunda), conforme imagem 1. A epiderme é composta principalmente por queratinócitos, que sintetizam a queratina; os melancólicos, responsáveis pela síntese de melanina; as células de Langherans, responsáveis pela ativação do sistema imunológico; e as células de Merkel, localizadas entre a epiderme e derme e atuam como receptores de tato ou pressão. A derme é responsável pela sustentação da epiderme, constituída principalmente por fibras de colágeno e elastina, é nela que estão presentes as glândulas sebáceas e sudoríparas, pêlos e unhas. A última camada, hipoderme, é constituída por adipócitos e atua como armazenamento de reserva energética, protege contra choques, função térmica e modela o corpo (Bernardo; Santos; Silva, 2019).

Imagem 1: Três camadas da pele



Fonte: Tassinary, 2019.

Considerada o maior órgão do corpo humano, a pele humana constitui cerca de 15% do peso corporal, é um dos órgãos mais afetados com o envelhecimento. Na derme, há redução do número de fibroblastos e, como consequência, redução da produção de colágeno e elastina. Ocorre também diminuição da vascularização e de glicosaminoglicanos, como o ácido hialurônico, impactando diretamente na quantidade de água presente na derme e na sua turgescência. Estas alterações fazem parte do envelhecimento cutâneo que se manifesta através de rugas, linhas de expressão e flacidez (Rodrigues; Cagnani, 2022).

A tecnologia de produtos injetáveis é uma boa opção para reduzir os sinais de envelhecimento, as substâncias utilizadas promovem a nutrição e o tônus muscular, melhorando de forma geral a aparência da pele (Rodrigues; Cagnani, 2022). Na atualidade, homens e principalmente mulheres querem apresentar uma aparência mais jovial, sendo que a aparência ainda é uma batalha a ser enfrentada no meio social. Por consequência, aumentando a procura por tratamentos que são capazes de retardar o envelhecimento (Neca *et al.*, 2022).

Na última década, os procedimentos estéticos faciais e corporais tornaram-se bastante comuns entre variadas áreas de prestação de serviços à saúde, estética corporal e embelezamento humano. Um número crescente de pacientes têm buscado procedimentos estéticos invasivos mínimos. Um dos procedimentos mais solicitados é o tratamento com toxina botulínica tipo A (TBA) (Schlessinger *et al.*, 2017).

De acordo com Gouveia, Ferreira e Sobrinho (2020, p.58), a toxina botulínica foi descoberta através de uma doença bacteriana chamada botulismo, conhecida por

sua capacidade de paralisação grave nos músculos, a partir disso descobriu-se seu uso para a estética e também de forma terapêutica. Porém por muitos anos, a toxina botulínica foi notória por sua natureza letal. Sua habilidade de induzir rapidamente a morte fez com que o público a temesse, pois a doença é predominantemente adquirida através da ingestão de alimentos contaminados. Esta toxina pode ser encontrada em uma variedade de alimentos, incluindo carne, peixe, legumes e até mesmo em produtos conservados (Marques, 2014).

Por ser uma substância de origem indeterminada pelo organismo, a toxina botulínica tipo A pode acabar desencadeando uma resposta imunológica, a aplicação sem intervalos maiores acaba resultando na ineficácia do tratamento subsequente. Quando os resultados desejados não são alcançados, a falha na ação da toxina pode ser temporária, devido à falta de eficácia do tratamento, ou permanente, quando nem mesmo a primeira nem as subsequentes aplicações têm o efeito clínico desejado. Entretanto, é recomendado utilizar uma dose menor eficaz possível e aumentar ao máximo o intervalo entre as aplicações, para que seja evitado o aparecimento de imunorresistência (Bratz; Mallet, 2015).

O colágeno representa cerca de 25% a 30% das proteínas totais produzidas pelo organismo sendo responsável pela sustentação da pele, entre os 18 e 29 anos inicia-se a perda de colágeno, acentuada aos 40 anos causando transformações e consequente envelhecimento. O envelhecimento compromete os fibroblastos, elastina e proteoglicanos, a pele perde flexibilidade, força, hidratação e volume, então há uma busca por tratamentos que visam a restauração do volume perdido, diminuem e retardam a senescência (Buchele *et al.*, 2023). Recentemente desenvolvido, o procedimento estético denominado bioestimulador de colágeno têm o objetivo de estimular a formação de um novo colágeno, processo conhecido como neocolagênese, que causa uma resposta inflamatória na derme, consequentemente ativando os fibroblastos para produzir um novo colágeno e preencher as áreas lipoatrofias (Siqueira, 2022).

Os bioestimuladores ficaram populares no ramo dermatológico por apresentarem bons resultados no tratamento de linhas de expressões e melhorarem o aspecto cutâneo. Também apresentam resultados satisfatórios na correção da perda de volume facial e reestruturação da pele, injetando compostos de excelente qualidade na derme profunda da face com o auxílio de microcânulas, estimulando os fibroblastos na produção de colágeno (Lima; Soares, 2020).

Segundo a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal (ABIHPEC), o mercado brasileiro de estética cresceu 567% nos últimos 5 anos, sendo considerado um dos mais promissores do país e ocupando o quarto lugar no ranking mundial em consumo de produtos de perfumaria, higiene pessoal e cosmética. Dados da ABIHPEC também mostram que o número de profissionais com especialidade na área de estética passou de 72 mil para 480 mil.

A difusão do segmento de estética em todo o país contribuiu diretamente no desempenho crescente em todo o setor de drogarias, com os produtos de Perfumaria que apresentaram o melhor número, atingindo alta de 22% em vendas. No segmento de Cosméticos, a categoria de produtos de cuidados com a pele e com o corpo dispararam, com isso, os hidratantes corporais apresentaram um crescimento de 40%; Nos produtos para pele do rosto, destacaram-se os tônicos faciais, com crescimento de 23%; e os produtos antiacne, com alta de 28% (ABIHPEC, 2021). Considerando que atualmente as farmácias e drogarias não vendem somente medicamentos e produtos ligados à medicação mas também uma grande massa de cosméticos de uma qualidade industrial impecável, o profissional farmacêutico é o mais apropriado para atuar nesta área (Andrade, 2021).

As diretrizes práticas do farmacêutico esteta estabelecem que os profissionais devem ser capacitados para o desempenho de atividades relacionadas à sua área de atuação e devem delinear princípios éticos que lhes permitam compreender a sociedade e desempenhar suas funções nos setores social, cultural e econômico, garantindo um atendimento de qualidade. O farmacêutico inserido nessa área acompanha o crescimento da beleza mundial para promover soluções estéticas e recursos terapêuticos corporais e faciais apropriados, não deixando de enfatizar a saúde como benefício primordial, uma vez que a sociedade dispõe de padrões de beleza tidos como fatores de sobrevivência (Silva; Souza; Mendes, 2019).

Frente a isso, o farmacêutico esteta possui um papel importante na área, atua sobre procedimentos estéticos legalmente regulamentada pelo Conselho Federal de Farmácia na Resolução N° 573 de 22 de maio de 2013 sobre o envolvimento do profissional farmacêutico na saúde estética, caso o profissional esteja regularmente inscrito no conselho regional de farmácia de sua jurisdição o mesmo poderá atuar como responsável técnico em estabelecimentos que realizam técnicas de procedimentos estéticos avançados, desde que não haja a prática de cirurgias plásticas (Brasil, 2013). As técnicas com produtos injetáveis constituem uma boa

opção para minimizar os sinais de envelhecimento em pessoas que não desejam ou não possuem recursos para intervenções marcantes no aspecto físico (Christen; Vercesi, 2020).

Diante ao exposto, foram considerados as informações fornecidas e o limitado número de pesquisas disponíveis na área, o estudo tem como objetivo avaliar as interações de medicamentos anti-inflamatórios esteroidais (AIES) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em uso associado a procedimentos estéticos avançados que incluem aplicação de toxina botulínica e bioestimuladores de colágenos.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura de natureza qualitativa, elaborada a partir do levantamento de dados dos artigos que dizem respeito ao tema de estudo.

A estruturação do trabalho foi conduzida por meio de análises dos artigos científicos de dados eletrônicos como SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico e PubMed. Não foram encontradas em literatura publicações que abordassem exclusivamente o tema do trabalho, entretanto, existe uma grande disponibilidade de artigos científicos que abordam individualmente os temas: Anti-inflamatórios; Farmacêutico Esteta; Toxina Botulínica e Bioestimuladores de Colágeno, que foram as palavras-chaves utilizadas como estratégia de pesquisa. A partir disso, utilizou-se 32 artigos científicos e 2 livros de farmacologia para desenvolvimento e conclusão da ideia.

Foram determinados como critério de inclusão artigos com publicações desde o ano 2013 até 2023, estando relacionados ao tema do trabalho. O critério de exclusão foi artigos publicados inferior ao ano de 2013.

3 DISCUSSÃO

3.1 TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica é uma neurotoxina originada por uma bactéria anaeróbia e gram-positiva, denominada como *Clostridium botulinum*. A presença de 7 sorotipos diferentes (denominados de A a G) são reconhecidos, todos capazes de bloquear seletivamente a atividade colinérgica dos neurônios, resultando em paralisia muscular (Santos; Mattos; Fulco, 2017). Apesar de todos os sorotipos inibirem a liberação de acetilcolina na terminação nervosa, suas proteínas intracelulares, mecanismos de ação e potências diferem consideravelmente. O sorotipo mais extensivamente pesquisado para aplicações terapêuticas é o tipo A, as pesquisas sobre os efeitos dos outros sorotipos segue em constante estudos (Xavier; Andrade; Lobo, 2021).

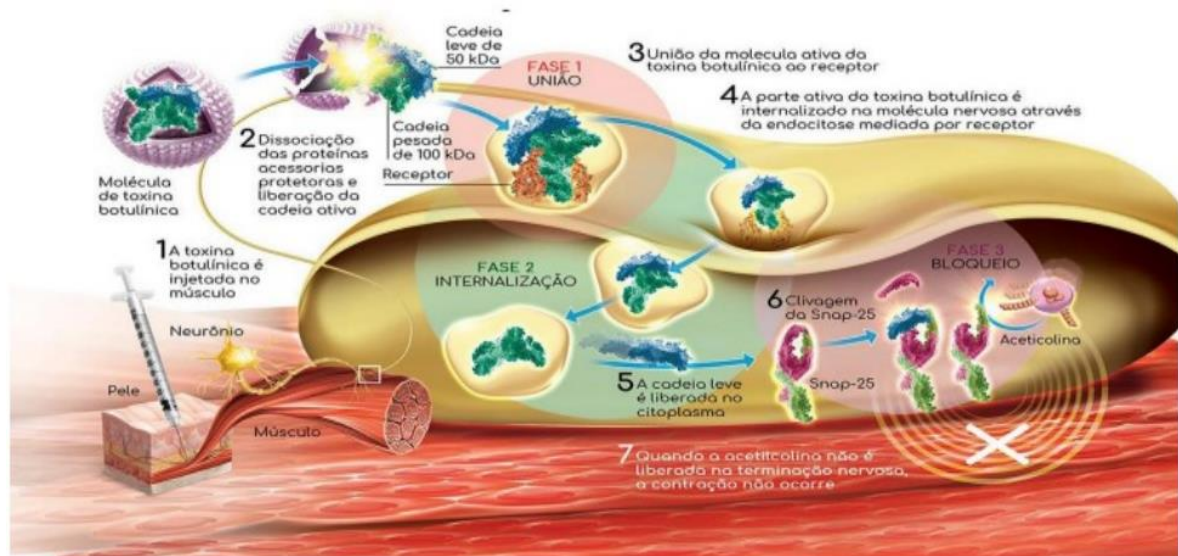
A estrutura molecular da Toxina Botulínica é composta por um complexo molecular que inclui um núcleo único da neurotoxina de 150 kDa, sendo um pesado de 100 kDa (HCN + HCR) e um leve de 50 kDa (LC), acompanhado por proteínas associadas não tóxicas, como hemaglutininas e não hemaglutininas, que desempenham um papel protetor, mantendo a estabilidade da toxina frente a alterações de pH, estresse térmico e degradação enzimática. As neurotoxinas produzidas pelo *Clostridium* se originam como uma cadeia peptídica simples de 150 kDa, com subunidades leves (LC) e pesadas (HC), as quais desempenham funções específicas no processo de intoxicação celular e bloqueio funcional, Hn responsável pela internalização e translocação da cadeia; e a porção Hc, que se liga ao neurônio motor (Ayres; Sandoval, 2016).

Após ser administrada por via intramuscular ou absorvida pelo trato gastrointestinal, a toxina botulínica atinge as terminações nervosas, demonstrando uma forte afinidade pelas sinapses colinérgicas, onde exerce sua ação subsequente. O mecanismo de ação, classicamente explicado, envolve a interrupção da liberação de acetilcolina (ACh), resultando na inibição da contração muscular (imagem 2). Esse processo pode ser subdividido em quatro fases, que incluem a ligação, a internalização, a translocação da membrana e a proteólise de proteínas específicas presentes no complexo SNARE (Machado; Camargo, 2023).

A toxina botulínica é produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* e é sintetizada na forma de uma cadeia polipeptídica que compreende duas partes

principais: uma cadeia leve e uma cadeia pesada. A função crucial reside na cadeia leve, que atua bloqueando a liberação de neurotransmissores ao afetar as vesículas pré-sinápticas. Essa cadeia leve migra através da membrana da vesícula para o citosol, onde se conecta às proteínas SNARE (que desempenham um papel na liberação de neurotransmissores), inibindo assim o processo de exocitose dos neurotransmissores (Metelo, 2014).

Imagem 2: Mecanismo de ação Toxina Botulínica



Fonte: Adaptado do autor Flávio, 2018.

A permanência do efeito é limitada pois novos receptores de acetilcolina se formam (Gouveia; Ferreira; Sobrinho, 2020). Isto ocorre devido à neuroregeneração do axônio e conseqüentemente, da terminação nervosa que restabelece a conexão com o músculo, resultando gradualmente na retomada da contração muscular. As proteínas SNARE também são regeneradas no corpo da célula nervosa e, em seguida, migram para os terminais nervosos (Metelo, 2014). Por essa razão, o tratamento com toxina botulínica é temporário e dependente da dose, podendo então ser revertido (Gouveia; Ferreira; Sobrinho, 2020).

3.1.1 INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES NA ESTÉTICAS

As linhas no rosto surgem devido às expressões faciais frequentes que causam tensão nos músculos ao longo da vida. A toxina botulínica pode ajudar a relaxar os músculos e proporcionar temporariamente uma pele mais suave e sem rugas para o paciente, embora esse efeito dure apenas alguns meses. As áreas mais populares para a aplicação da toxina botulínica incluem a região acima das sobrancelhas, as rugas na testa, entre as sobrancelhas, nos cantos da boca, nas rugas dinâmicas do pescoço e colo e também para corrigir pequenas assimetrias faciais (Freitas; Oliveira, 2020).

Após a aplicação o efeito possui duração de seis semanas a seis meses com uma média de três a quatro meses. Durante o período de maior eficácia, a análise histológica revela atrofia muscular e mudanças nas fibras. Após dois a três meses, a ação começa a diminuir gradualmente, ainda que marginalmente (Dall'magro, 2015).

Apesar de o tratamento com TB geralmente ser seguro, é importante que se conheçam as contra indicações e possíveis eventos adversos no intuito de minimizar riscos. A TB é contraindicada em qualquer paciente com hipersensibilidade à toxina ou a qualquer componente da sua formulação. Infecção ativa no local de aplicação também é uma contraindicação absoluta. São consideradas contra indicações relativas pacientes gestantes ou que estejam amamentando, assim como portadores de doença neuromuscular preexistente, como miastenia gravis e síndrome de Eaton-Lambert. Embora a TB seja classificada como um medicamento da categoria C, não há relatos de teratogenicidade em mulheres inadvertidamente tratadas com TB durante a gestação (Ayres; Sandoval, 2016).

As complicações frequentemente assumem um caráter leve, temporário e estão ligadas à habilidade do profissional, mas ainda assim podem causar desconforto e insatisfação tanto para o médico quanto, mais significativamente, para o paciente, gerando apreensão de ambas as partes. Entre as complicações e efeitos indesejados estão dor, vermelhidão, inchaço, hematomas, dores de cabeça, náuseas, risco de infecção, e outros efeitos derivados da própria ação do medicamento, como alterações musculares e assimetrias (Bratz; Mallet, 2015).

3.2 BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO

Os bioestimuladores são classificados quanto à durabilidade e absorção do organismo, existindo os biodegradáveis, onde é absorvido pelo próprio organismo através de mecanismos fagocitários naturais, e semi permanentes, que possuem duração entre 18 meses a 5 anos (Miranda, 2015).

Dentro da categoria biodegradáveis vamos analisar o ácido Poli-L-láctico (PLLA) e o bioestimulador classificado como não biodegradável, que não é fagocitado e permanece indefinidamente no organismo, o polimetilmetacrilato (PMMA), conforme estão indicados na Tabela 1.

Tabela 1 : Comparação dos preenchedores dérmicos bioestimuladores

Produto	Classificação	Mecanismo de ação	Indicações	Contra indicações
Ácido Poli-L-láctico	Semipermanente	As microesferas que compõe o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para os novos tecidos.	• Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; • Região temporal, malar, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes; • Correção de cicatrizes de acne.	• Lábios; • Região perioral; • Região periorbitária; • Região frontal; • Combinação com preenchedor permanente.
Polimetilmetacrilato	Permanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso essas servem como arcabouço para os novos tecidos. A diferença é que as microesferas não são degradadas pelo organismo.	• Dobras nasolabiais; • Correção de cicatrizes de acne; • Defeitos dérmicos de tecidos moles e ósseos; • Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana.	• Lábios; • Região periorbicular; • Portadores de Hepatite C.

Fonte: Adaptada do autor Lima; Soares, 2020.

O Ácido Poli-L-Lático conhecido popularmente pela sigla PLLA é um polímero biocompatível injetável, totalmente artificial, formado por micropartículas biodegradáveis e reabsorvíveis, que estimula a neogênese do colágeno (Lima; Soares, 2020). É composto por micropartículas de PLLA, que medem entre 40-63 µm de diâmetro, sendo o ingrediente ativo do produto, croscarmelose, que age como um emulsificante para melhorar a reidratação e o manitol não pirogênico, que ajuda na

liofilização das partículas. A degradação do PLLA é pela mesma via metabólica do ácido láctico, por hidrólise, gerando CO_2 + água, sendo eliminado pela urina, fezes e respiração. O produto é completamente metabolizado em 18 meses (Haddad *et al.*, 2017).

Segundo Sickles *et al.*, 2022, a aplicação do PLLA na derme profunda ou no tecido subcutâneo pode causar um aumento imediato do tecido tratado, mas sendo uma resposta temporária em virtude ao edema tecidual e ao líquido proveniente da reconstituição do produto. A resposta inflamatória decompõe o ácido poli-L-láctico em monómeros de ácido láctico. É então metabolizado em CO_2 + água enquanto estimula a produção de novas fibras de colágeno tipo I na pele.

A contraindicação ao tratamento é uma alergia conhecida ao ácido poli-L-láctico ou a qualquer um dos seus componentes. A aplicação não deve ser realizada se houver uma infecção ativa na área de tratamento (Sickles *et al.*, 2022).

O efeito adverso mais comum do PLLA é a reação aguda no local, isso pode se evidenciar como eritema, inchaço ou hematomas que podem levar até uma semana para cicatrizar. Esse risco aumenta se o paciente faz uso de agentes anticoagulantes, como aspirina, varfarina, clopidogrel, apixabana, rivaroxabana e dabigatrana. É indicado testes cutâneos antes do tratamento, pois o produto apresenta o risco de reação de hipersensibilidade após a injeção na pele, assim como pode haver aparecimento de nódulos após-tratamento com formação de granuloma (Sickles *et al.*, 2022).

O Polimetilmetacrilato conhecido popularmente pela sigla PMMA é classificado como bioestimulador de colágeno permanente e não biodegradável, por virtude do seu tamanho, lisura de superfície e uniformidade das microesferas que impedem sua fagocitose pelos macrófagos, além de limitar o deslocamento do produto (Lima; Soares, 2020).

O bioestimulador de colágeno à base de PMMA de terceira geração é composto de microesferas sintéticas de polimetilmetacrilato com diâmetro de 30-50 μm , existindo aproximadamente 6 milhões de microesferas a cada mililitro do produto, as quais são suspensas em gel carreador, que pode ser à base de colágeno bovino, carboximetilcelulose ou hialuronato de sódio. O polimetilmetacrilato também possui a capacidade de formar novo colágeno, através de processo inflamatório. Após ser injetado nos tecidos, o transportador é degradado pelo organismo cerca de 1 a 3 meses e após, o novo colágeno é depositado pelo hospedeiro, o qual envolve as

microesferas de PMMA que funcionam como andaime. O aumento de volume resultante do preenchedor consiste em 20% de PMMA e 80% de tecido conjuntivo autólogo (Lima; Soares, 2020).

A contraindicação ao tratamento é uma alergia conhecida ao polimetilmetacrilato ou a qualquer um dos seus componentes. A aplicação não deve ser realizada se houver uma infecção ativa na área de tratamento (Sickles *et al.*, 2022). Presume-se uma resposta granulomatosa pequena após a aplicação do bioestimulador com PMMA, tendo como efeitos colaterais mais comuns, o sangramento, hematomas, eritema e edema, relacionados à injeção, e que também são frequentes nos bioestimuladores. Por ser um bioestimulador permanente o PMMA, tem mais efeitos colaterais devido à sua longa vida útil, levando ao agravamento da inflamação crônica existente, existindo alguns relatos de complicações tardias mais graves relacionadas ao tratamento com o PMMA (Lima; Soares, 2020).

3.3 FISIOPATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO

A inflamação ocorre através de mecanismos de defesa naturais acionados pelo nosso corpo e é causada por uma variedade de fatores, entre eles físicos, biológicos ou químicos, como trauma ou até mesmo infecção. A inflamação possui fase aguda, fase subaguda e fase proliferativa crônica, cada uma com características próprias (Romaine, Loureiro, Da Silva, 2021). É um processo de interações entre mediadores da inflamação e células inflamatórias, causando a vasodilatação, que é interposta por diversos mediadores, sendo eles citocinas e prostaglandinas, como: histamina, prostaglandinas E2, interleucina 1 β , TNF- α , lipoxinas, cininas, leucotrienos, óxido nítrico e outros. Em ambas as fases, aguda e crônica, os mediadores inflamatórios agem ativando outras células envolvidas com o processo inflamatório, ampliando assim, a resposta inicial ao agente lesivo. Assim como os mediadores inflamatórios liberados pelos macrófagos, mastócitos e células endoteliais ou nervosas traumatizadas, acabam ativando nociceptores facilitando a transmissão dolorosa (Candeia, 2022). Um dos mediadores inflamatórios é o ácido araquidônico que é metabolizado pela ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), lipoxigenase e epoxigenase, formando prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas e ácido epoxieicosatetraenoico (Hohjoh *et al.*, 2014). Esta enzima possui duas

isoformas conhecidas, COX-1 e COX-2, podem existir outras isoformas que ainda não foram caracterizadas. Embora as duas isoformas conhecidas sejam precisamente interligadas e possuam atividades semelhantes, a expressão e a função das mesmas possuem diferenças significativas. Enquanto a COX-1 é uma enzima constitutiva presente em grande parte dos tecidos, desempenhando funções de “manutenção” no organismo como a homeostase dos tecidos, produção de prostaglandinas com funções em citoproteção gástrica, agregação plaquetária e autorregulação do fluxo sanguíneo renal. A COX-2 é induzida principalmente a partir da ativação de células do processo inflamatório, como as pelas citocinas inflamatórias. Deste modo, a isoforma COX-2 é a principal responsável pela produção dos mediadores prostanóides da inflamação (Rang *et al.*, 2016).

3.4 ANTI-INFLAMATÓRIOS

Existem disponíveis no mercado farmacêutico 66 tipos de anti-inflamatórios, entre eles 21 esteroidais (AIES) e 45 não esteroidais (AINES), que são medicamentos de venda livre. Tal fato contribui para o uso indiscriminado destes medicamentos (Sandoval *et al.*, 2017).

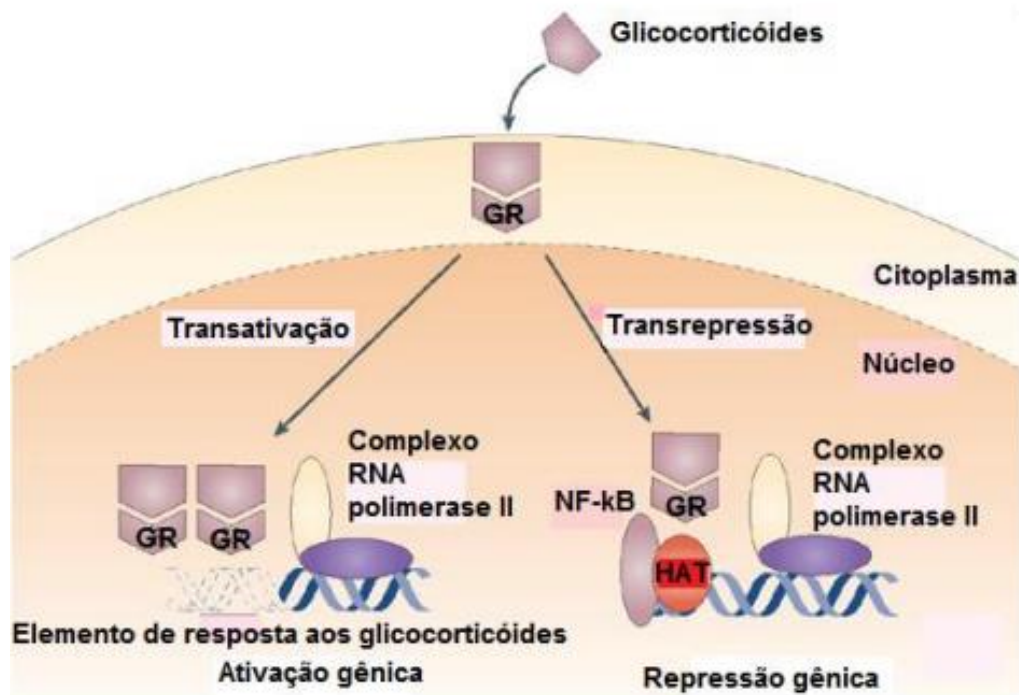
Os AIEs e AINES são a grande maioria de medicamentos do conjunto terapêutico para o tratamento e controle de processos inflamatórios e apesar de sua popularidade, os efeitos adversos relacionados a elas são bem notáveis. Em sua grande maioria, AIEs e AINES convencionais tendem a causar efeitos adversos gastrointestinais que estão diretamente ligados a inibição da produção de prostaglandinas em órgãos como estômago e rins, causando lesões gástricas, nefrotoxicidade e aumento de hemorragias, especialmente PGI₂ e PGE₂, que atuam como citoprotetores da mucosa gástrica (Candeia, 2022).

Os glicocorticóides (GC), também conhecidos como anti-inflamatórios esteroidais (AIES), são hormônios endógenos, que acabam sendo sintetizados em laboratórios para produção de medicamentos utilizados no tratamento de diversas patologias. Os glicocorticóides são representados pelos derivados da cortisona como a prednisona, prednisolona e derivados (Bernardino; Silva; Momesso, 2016).

O seu mecanismo farmacológico fundamental inicia-se com o GC cruzando a membrana citoplasmática da célula-alvo por difusão passiva, ligando-se a um receptor citoplasmático próprio (GR) que o leva até o núcleo e atua como fator de transcrição

fazendo a alteração direta da transcrição, conforme imagem 3. A ligação glicocorticoide-receptor sofre transformação estrutural que viabiliza a sua entrada no núcleo celular no qual se liga a regiões promotoras chamadas de elementos responsivos aos glicocorticóides, induzindo a síntese e de proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1 e LB e de de proteínas que atuam no metabolismo sistêmico (Bernardino; Silva; Momesso, 2016). Resultando na redução das moléculas pró inflamatórias; inibição da COX2; aumento das anexinas 1 e 2, subsequente inibição da fosfolipase A2 seguida redução da síntese de prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidônico (Whalen, 2016). A ação dos AIES também está relacionada à inibição específica da expressão de genes de colagenase (Errante *et al.*, 2014).

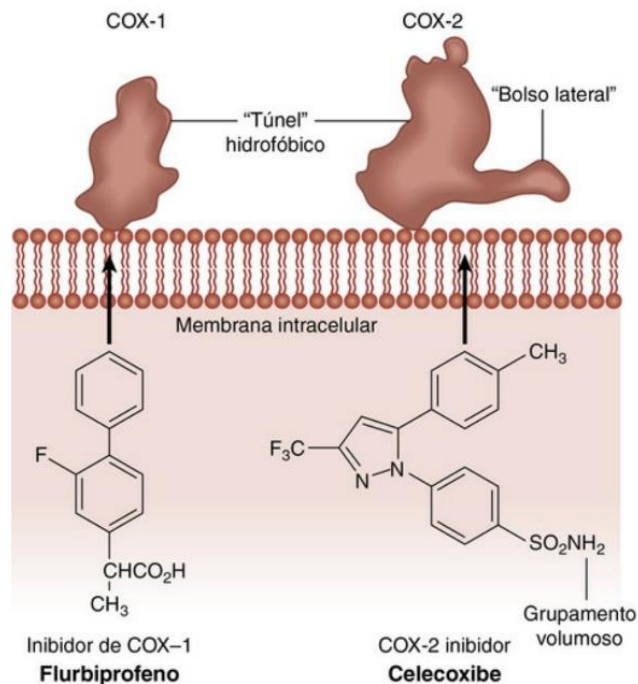
Imagem 3: Mecanismo de ação Glicocorticóides



Fonte: Errante *et al.*, 2014.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), estão entre as classes de medicamentos mais utilizados atualmente, é uma classe heterogênea e seus constituintes são inibidores da ciclooxygenase (COX), sendo eles seletivos ou não que atuam principalmente inibindo a biossíntese de prostaglandinas através da ação direta na enzima COX, conforme imagem 4 (Rang *et al.*, 2016).

Imagem 4: Comparação dos pontos de ligação da ciclo-oxigenase



Fonte: Rang *et al.*, 2016.

A maioria dos AINES atuam inibindo a reação de oxigenação inicial, que ocorre graças ao ácido araquidônico alojado no canal hidrofóbico que ambas enzimas possuem. Observa-se que na COX-2 a alteração de um único aminoácido na estrutura da entrada deste canal forma uma convexidade que não ocorre na COX-1, revelando o motivo de alguns fármacos serem mais seletivos para a isoforma COX-2 (Rang *et al.*, 2016).

Os principais fármacos que representam a classe AINE são os salicilatos, indometacina e piroxicam (Bernardino; Silva; Momesso, 2016). Existem também os coxibes (celecoxibe, etoricoxibe e parecoxibe), que podem ser sugeridos a pacientes em que algum AINE convencional aumentaria possibilidade de efeitos adversos gastrointestinais graves ou efeitos adversos comuns como cefaléia, tonturas, rashes cutâneos e edema periférico (Rang *et al.*, 2016).

4 CONCLUSÃO

Através da análise do mecanismo de ação dos AINES, da TB e dos Bioestimuladores, não identificou-se em literatura evidências do impacto negativo dos anti-inflamatórios não esteroidais em uso agudo sob o efeito da TBa e dos Bioestimuladores de Colágeno. Portanto, considerando especificamente o mecanismo de ação dos bioestimuladores de colágeno, verificou-se que o uso de glicocorticóides pode interferir nos resultados dos procedimentos que utilizam bioestimuladores, visto que a ação dos AIES está relacionada com a inibição da expressão de genes de colagenase, molécula que é requerida para a efetividade do procedimento, estimulando a produção de novas fibras de colágeno.

Sendo assim, é essencial que o profissional inserido no mercado atual de procedimentos estéticos avançados, entenda que o desafio principal reside nos resultados proporcionados aos pacientes. Garantindo que os mesmos estejam cientes dos eventos que podem ocorrer após o procedimento e das possíveis intercorrências em que o uso de anti-inflamatórios após estes tratamentos podem ocasionar, a fim de garantir os ótimos resultados esperados. Podendo optar por maneiras alternativas para amenizar dores e edemas.

Verifica-se também a necessidade de mais estudos clínicos acerca do assunto para que seja possível esclarecer todos os aspectos relacionados a essa interação identificada entre AIES e os Bioestimuladores de Colágeno, e garantir clinicamente que não foi identificadas alterações na Toxina Botulínica sob o uso de anti-inflamatórios.

5 REFERÊNCIAS

ABIHPEC (Brasil). **Brasil é o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo.** 2021. Disponível em: <https://abihpec.org.br/brasil-e-o-quarto-maior-mercado-de-beleza-e-cuidados-pessoais-do-mundo/>. Acesso em: 10 set. 2023.

ANDRADE, Beatriz. Influência da estética para o mercado farmacêutico. 2021.

AYRES, E. L.; SANDOVAL M. H. Toxina Botulínica na Dermatologia. 1. Ed. Rio de Janeiro. Editora: Guanabara Koogan LTDA, 2016.

BARBARA, E.C.O; BRITO, V.S.C; ROCHA, W.R.S; PAULA, M.R. Uso da micropuntura no tratamento de rugas. *Revista Fisioterapia Brasil*, São Paulo, v. 18, n.4, 2017.

BERNARDO, Ana Flávia Cunha; SANTOS, Kamila dos; SILVA, Débora Parreiras da. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-33, 2019.

BERNARDINO, N G.; SILVA,M. P.; MOMESSO, L. S. FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS: ASPECTOS GERAIS. Disponível em: <http://www.cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2016/pdf/09_13.pdf> Acesso em: 26 out. 2023.

BRASIL. Atribuições do farmacêutico no exercício da saúde estética. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução N° 573 de 22 de maio de 2013.

BRATZ, Pâmela Dominik Engers; MALLET, Emanuelle Kerber Vieira. Toxina Botulínica Tipo A: abordagens em saúde. **Revista saúde integrada**, v. 8, n. 15-16, p. 01-11, 2015.

BUCHELE, Diana *et al.* AÇÃO DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO. **Revista de Ciências da Saúde-REVIVA**, v. 2, n. 1, 2023.

CANDEIA, Glenda Laíssa Oliveira de Melo. Avaliação da atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de extrato e frações obtidos a partir das folhas de *Eugenia uniflora* Linn em modelos experimentais em camundongos (*Mus musculus*) Swiss. 2022. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

CHRISTEN, M.-O.; VERCESI, F. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. Volume 13, p. 31–48, jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161484/>. Acesso em: 16 out. 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no exercício da saúde estética e da responsabilidade técnica por estabelecimentos que executam atividades afins. Resolução n. 573 de 22 de maio de 2013.

DALL'MAGRO, Alessandra Kuhn *et al.* Aplicações da toxina botulínica em odontologia. **Salusvita**, v. 34, n. 2, p. 371-382, 2015.

ERRANTE, P. R. *et al.* Mecanismos de ação e resistência ao uso de glicocorticoides. *Rev Pesq Inov Farm.* 2014; 6 (2): 1-11.

FLÁVIO, A. Botulinum Toxin for Facial Harmony. [S. l.]: Quintessence, 2018.

FREITAS,H.C.D.;OLIVEIRA,K.T.P.Uso da toxina botulínica Estética Facial: benefícios e complicações. *Medicus*, v.3,n.1,p.14-19,2021.

GOUVEIA, B. N. .; FERREIRA, L. de L. P. .; ROCHA SOBRINHO, H. M. O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos. *REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS*, [S. l.], v. 6, n. 16, 2020. DOI: 10.36414/rbmc.v6i16.72. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/72>. Acesso em: 19 set. 2023.

HADDAD A, KADUNIC BV, GUARNIERI UARNIERI C, Noviello JS, Cunha MG, Parada MB. Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. *Surg Cosmet Dermatol.* 2017; 9(1):60-71. doi: 10.5935/ scd1984-8773.201791952.

LIMA, Natália Barbosa; Soares, Marília de Lima. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry*, 2020.

MACHADO, Daniele; CAMARGO, Beatriz. APLICABILIDADE DA TOXINA BOTULÍNICA ALIADA A PREVENÇÃO DAS LINHAS DE EXPRESSÃO FACIAIS (BIOMEDICINA). *Repositório Institucional*, v. 1, n. 1, 2023.

Marques JRS. A Toxina Botulínica: O seu uso clínico, 2014. Biblioteca Digital. Disponível em:https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4851/1/PPG_24363.pdf.

METELO, C. S. Aplicações Terapêuticas da Toxina Botulínica. Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal, 2014.

Miranda LHS. Ácido poli-L-láctico e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In: Lyon S, Silva RC. *Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética*. Rio de Janeiro: MedBook; 2015. p. 267-80.

NECA, C. S. M.; GONDIM, A. C. L. .; ROCHA, C. A. S.; SILVA, C. A. P.; SILVA, F. G. da . O uso de bioestimuladores de colágeno à base de hidroxiapatita de cálcio. *E-Acadêmica*, [S. l.], v. 3, n. 2, p. e7332237, 2022. DOI: 10.52076/eacad-v3i2.237. Disponível em: <https://eacademica.org/eacademica/article/view/237>. Acesso em: 15 out. 2023.

RANG, H. P. *et al.* Farmacologia. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 760 p.

RODRIGUES, Laura Dias; CAGNANI, Luana Oliveira. O uso de bioestimuladores de colágeno como substituto do ácido hialurônico na estética facial. 2022.

ROMAINE, Adriane Pessoa; LOUREIRO, Fernanda Freire; DA SILVA, Francisca Vitória Menezes. Reações adversas no uso de Anti-inflamatório não esteroidais (AINES) no Brasil: uma revisão sistemática Adverse reactions to nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDS) in Brazil: a systematic review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 54653-54661, 2021.

Sandoval AC, Fernandes DR, Silva EA, Terra Júnior AT.O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).*Rev Cient Fac Educ e Meio AmbientE*. 2017;8(2):165-176. DOI: <http://dx.doi.org/0.31072/rcf.v8i2.589>.

SANTOS, Caroline Silva; DE MATTOS, Rômulo Medina; DE OLIVEIRA FULCO, Tatiana. Toxina botulínica tipo a e suas complicações na estética facial. *Episteme Transversalis*, v. 6, n. 2, 2017.

SCHLESSINGER, Joel *et al.* New uses of abobotulinumtoxina in aesthetics. **Aesthetic surgery journal**, v. 37, n. suppl_1, p. S45-S58, 2017.

Sickles CK, Nassereddin A, Gross GP. Ácido Poli-L-Lático. [Atualizado em 7 de junho de 2022]. In: StatPearls. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2023 janeiro-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507871/>.

SILVA, Simone Souza; SOUZA, Robson Oliveira de; MENDES, Gabriel Leão. Análise do marketing digital nas diretrizes empresariais. *Caderno Profissional de Marketing*, v. 7, n. 1, p. 75-90, jan/março 2019.

SIQUEIRA, Marcelo Martins; FARIA, Talitha Araújo. Efeitos Colaterais no Organismo Humano no uso de Glicocorticoides. 2016.

SIQUEIRA, SILMARA. Bioestimuladores de colágeno e seus benefícios contra os sinais do envelhecimento facial. Faculdade Sete Lagoas. São José dos Campos–SP, v. 2, n. 1, 2022.

TASSINARY, João. (2019). Raciocínio clínico aplicado à estética facial. Ed. Estética experts. 34 p.

TESTON, P.A; NARDINO, D; PIVATO, L. Envelhecimento cutâneo: teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. Cutaneous aging: theory of free radicals and treatments aimed at prevention and rejuvenation. Uringá, 2017.

XAVIER, E. C. .; ANDRADE, L. G. de .; LOBO, L. C. TOXINA BOTULÍNICA APLICADA PARA FINS TERAPÊUTICOS. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 513–532, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i9.2233. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2233>. Acesso em: 16 out. 2023.

WHALEN, K., *et al.* Farmacologia Ilustrada - 6ª Edição. Artmed Editora, 2016.