



Faculdade Sete Lagoas

LARISSA MONTEIRO DA SILVA MOURA

**A IMPORTÂNCIA DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO
REJUVENESCIMENTO FACIAL**

SÃO PAULO

2022



Faculdade Sete Lagoas

**A IMPORTÂNCIA DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO
REJUVENESCIMENTO FACIAL**

Monografia apresentada ao curso de
Especialização Lato Sensu da Faculdade
Sete Lagoas – Fascete, como requisito
Parcial para conclusão do curso de
Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Estética Orofacial

Orientador: Alexandre Morita Cutolo

São Paulo

2022

Moura, Larissa Monteiro da Silva

A importância dos bioestimuladores de colágeno no
rejuvenescimento facial / Larissa Monteiro da Silva Moura
de 2022

35f

Orientador: Alexandre Morita Cutolo

Monografia (graduação) – Faculdade Sete Lagoas – Fascete,
2022

1. Bioestimuladores 2. Envelhecimento Facial 3. Colágeno

I. Título

II. Cutolo, Alexandre Morita



Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada " A IMPORTÂNCIA DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO REJUVENESCIMENTO FACIAL " de autoria da aluna Larissa Monteiro da Silva Moura, aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Alexandre Morita Cutolo - Faculdade Sete Lagoas

Rogério Albuquerque Marques – Faculdade Sete Lagoas

São Paulo

2022

RESUMO

Este trabalho aborda brevemente o processo de envelhecimento facial para revisar e discutir a utilização dos bioestimuladores de colágeno, empregados na harmonização orofacial visando o rejuvenescimento da face. Os bioestimuladores de colágeno são cada vez mais utilizados no mercado estético. Entre eles, o ácido poli-l-láctico (PLLA), hidroxapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) são agentes sintéticos indutores da produção de colágeno que têm ganhado destaque no meio estético. Esses bioestimuladores atuam no local de aplicação promovendo um aumento na produção de colágeno endógeno, e prometem efeitos rejuvenescedores duradouros. Desse modo, com base na relevância dos bioestimuladores para o mercado estético atual, o objetivo deste trabalho foi avaliar a ação e as propriedades do PLLA, CaHA e PCL e, por fim, realizar uma análise comparativa entre as três substâncias. Potencial utilização de produtos que estimulam a produção de colágeno, que desempenha papel fundamental na matriz extracelular, representa perspectiva promissora para a melhoria da qualidade da pele, e das propriedades mecânicas. Introduzindo um novo conceito de abordagem terapêutica no tratamento de alterações causadas pelo envelhecimento da pele.

Palavras-chaves: bioestimuladores , envelhecimento facial , colágeno.

ABSTRACT

This study briefly addresses the facial aging process, reviews, and discusses the use of collagen biostimulators used in orofacial harmonization in search of facial rejuvenation. Collagen biostimulators are increasingly popular in the aesthetic market. Among them, poly-L-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA) and polycaprolactone (PCL) are synthetic agents that induce collagen production that have gained prominence in the aesthetic environment. These biostimulators act at the application site promoting an increase in the production of endogenous collagen and promise lasting rejuvenating effects. Thus, based on the relevance of biostimulators for the current aesthetic market, the objective of this work was to evaluate the action and properties of PLLA, CaHA and PCL and, finally, to perform a comparative analysis between the three substances. Potential uses of products that stimulate collagen production, a component that plays a fundamental role in the extracellular matrix, represents a promising perspective for improving skin quality and its mechanical properties by introducing a new concept of therapeutic approach when treating changes caused by skin aging.

Keywords: biostimulators, facial aging, collagen.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CaHa- Hidroxiapatita de cálcio
PCC- Policaprolactona
FDA- Food and Drug Administration
CE- Conformidade Europeia
CMC- Carboximetilcelulose

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 PROPOSIÇÃO	12
3 REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO	13
3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO	15
3.3 INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES DA HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO	16
3.4 EFEITOS ADVERSOS DA HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO	17
3.5 POLIPROLACTONA	17
3.6 MECANISMO DE AÇÃO DA POLICAPROLACTONA	18
3.7 INDICAÇÃO E CONTRA-INDICAÇÃO DA POLICAPROLACTONA	19
3.8 EFEITOS ADVERSOS DA POLICAPROLACTONA	20
3.9 ÁCIDO POLI-LÁCTICO	20
3.10 MECANISMO DE AÇÃO DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO	21
3.11 INDICAÇÃO E CONTRA-INDICAÇÃO DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO	24
3.12 EFEITOS ADVERSOS DO ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO	25
4 DISCUSSÃO	26
5 CONCLUSÃO	29
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1.INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade fez com que as pessoas buscassem cada vez mais tratamentos estéticos e funcionais, com o intuito de controlar o envelhecimento e ambicionando resultados mais naturais e harmoniosos. Nos últimos anos, além da busca deste rejuvenescimento natural e harmonioso, muitas pessoas buscam o embelezamento no sentido de “corrigir” características faciais que não lhes são agradáveis. Para que isto aconteça, se faz necessário intervir em planos diferentes da face, uma vez que o envelhecimento é o resultado de mudanças nas cinco camadas anatômicas da face: ossos, ligamentos, músculos, tecido adiposo e pele (De Almeida, et al., 2019; Wollina, et al., 2020).

A partir dos 30 anos de idade começam a se manifestar os sinais de envelhecimento. A ciência sub classificou esse processo em fator intrínseco ou cronológico e o fator extrínseco ou externo. No envelhecimento intrínseco estão relacionadas às alterações genéticas e de idade, esperado e inevitável, já o envelhecimento extrínseco está diretamente ligado a fatores externos, ou seja, exposição solar, poluição, cuidados diários e todas as condições que surgem para o desgaste natural da pele.

Coimbra et al., 2014 relatam que com o envelhecimento vem às alterações na face, como por exemplo, na fase jovem a face possui forma de trapézio invertido, tendo o terço médio bem definido, porém com o decorrer da idade tanto os contornos como o volume facial se perdem, fazendo com que a face tome forma de quadrado . Existem três manifestações principais do envelhecimento da pele em geral, cada uma delas afeta a aparência do rosto de uma forma diferente: rugas, perda de volume e perda de densidade. (JAMES; COLEMAN; RUBIN,2016)

Sugere-se na literatura que existem quatro pilares estéticos interligados ao processo de envelhecimento facial – remodelação óssea, perda de gordura subdérmica, ação muscular e envelhecimento da pele –, dessa forma, uma mudança em uma área pode influenciar grandemente nos tecidos vizinhos, tratando-se de um efeito cascata.O processo de envelhecimento resulta em modificações nas proporções das estruturas faciais, durante a juventude o rosto apresenta uma forma de um trapézio invertido, com o terço médio da face bem definido, e com o passar do

tempo os contornos e o volume facial são perdidos, tornando a face com forma de um quadrado, a chamada “quadralização” facial. (COIMBRA et al.2014)

Os procedimentos estéticos vêm evoluindo rapidamente ao longo dos anos, por meio de novos estudos e equipamentos, estreitando cada vez mais a relação entre saúde, bem-estar e aparência física. A Saúde Estética tem o intuito de oferecer condições de saúde e bem-estar físico, mental e social aos indivíduos, através de intervenções estéticas que melhoram a autoestima e estimula hábitos de vida mais saudáveis, o que conseqüentemente auxilia na prevenção de doenças e no rejuvenescimento fisiológico (Sociedade Brasileira de Biomedicina Estética, s/a).

As possibilidades de utilizarmos de produtos que estimulem a produção de colágeno, componente fundamental para as propriedades da matriz extracelular, representa atualmente uma importante perspectiva de tratamento para a melhora da qualidade da pele e de suas propriedades mecânicas, abrindo um novo conceito para a abordagem terapêutica das mudanças ocasionadas pelo envelhecimento cutâneo. Dentre os biomateriais, o ácido poli-L-lático e a hidroxiapatita destacam-se devido a suas características de biocompatibilidade e biorreabsorção, além de terem mecanismos de ação mais estudados e conhecidos sendo, portanto, os produtos mais largamente utilizados.

Técnicas minimamente invasivas para rejuvenescimento facial são realizadas com preenchedores, volumizadores e estimuladores, 4-6 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.⁷ Considerando que o processo de envelhecimento é contínuo, os preenchedores temporários devem ser os preferidos.² O ácido poli-L-lático (PLLA) foi aprovado na Europa como preenchedor em 1999 com o nome comercial New-Fill.⁸ Em 2004 foi aprovado pelo FDA nos EUA com o nome Sculptra (Dermik Laboratories, Sanofi Aventis, USA) para tratamento da lipoatrofia associada ao HIV e em 2009 para a perda volumétrica com finalidade estética,⁸⁻¹¹ nomeado Sculptra Aesthetic, Sanofi Aventis.^{12,13} Até 2006 mais de 150.000 pacientes já haviam sido tratados^{14,15} em mais de 30 países.¹

Os bioestimuladores de colágeno atuam no processo inflamatório da derme, ativando os fibroblastos (células responsáveis pela produção de colágeno) e produzindo novas fibras colágenas. O tratamento não se resume apenas na redução

de linhas finas e rugas, mas também é indicado para perda de volume e elasticidade da pele (MACHADO FILHO et al., 2013; LYON et al., 2015)

De acordo com Griffith LG (2000) , bioestimulação é a habilidade que um polímero tem de gerar benefício celular ou resposta tecidual em uma aplicação clínica particular, por meio de uma resposta inflamatória controlada desejada, levando à uma lenta degradação do material e termina com a deposição de colágeno no tecido, condicionada pelas propriedades do biomaterial, as individualidades de cada paciente e o método pelo qual o polímero foi injetado no tecido .

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para descrever sobre os efeitos da aplicação de bioestimuladores de colágeno no envelhecimento facial, assim como apresentar as características físico-químicas dos bioestimuladores, suas indicações, contraindicações e mecanismo de ação, para uma ampla análise que contribua para novas discussões e abordagens sobre o tema.

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura pela qual pudéssemos estudar o ácido poli-L-láctico como bioestimulador de colágeno na prevenção do envelhecimento e rejuvenescimento facial.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hidroxiapatita de cálcio

A hidroxiapatita de cálcio (CaHa) conhecida comercialmente como Radiesse® e Rennova Diamond® é um composto de origem não animal, com componentes minerais encontrados em ossos e dentes (LORENC et al, 2018; SHI et al, 2016). É um composto com características de biocompatibilidade e biodegradabilidade, inerte e não antigênico, não apresentando riscos ao organismo diante de reações adversas ao componente (LIMA; SOARES, 2020).

Sua composição apresenta 70% de gel aquoso composto por água, glicerina e carboximetilcelulose e 30% de CaHa sintético. Suas micropartículas possuem tamanhos entre 25 a 45µm e superfície lisa. Seu mecanismo de ação envolve o estímulo de um processo inflamatório, onde as microesferas atuam na formação de uma cápsula fibrosa (degradada após 14 meses) que promove uma estrutura estável na matriz extracelular, auxiliando na adesão dos fibroblastos e consequente formação de colágeno e elastina (SOUZA, SERRA; 2018).

As microesferas são distribuídas uniformemente pelo gel carreador induzindo os fibroblastos e ativando o processo de neocolagênese. Devido a sua viscoelasticidade, o preenchedor permanece no local de aplicação sem migrar para outras áreas, contendo o volume no local. A ativação dos fibroblastos e os efeitos da sua atividade se mantêm em média de 12 a 18 meses e, em alguns casos, até 24 meses após o procedimento (VAN LOGHEM et al., 2015).

Após a implantação do produto, a sua ação imediata é produzir um efeito preenchedor para volumização de partes moles, com uma taxa de correção do defeito de 1:1, o que evita sobrecorreções. Durante alguns meses após a aplicação (cerca de dois a quatro meses), as partículas da carboximetil celulose sofrem um colapso gradual até que a fagocitose promova sua reabsorção completa. O efeito volumizador imediato não é necessário para induzir a neocolagênese. (COLEMAN et al., 2008; YUTSKOVSKYA et al., 2014; JACOVELLA et al.,2006)

A Hidroxiapatita de cálcio foi aprovada em 2006 pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento de pacientes com lipoatrofia facial associada ao vírus HIV, para o tratamento de rugas moderadas a graves, correção de

cicatrizes de acne, região temporal, terço médio da face, região mentoniana e mento. Ao plano de aplicação, a agulha deve ser injetada na derme média ou profunda para que o resultado seja eficiente. Sendo assim, injeções dérmicas, intradérmicas ou superficiais não são recomendadas pois aumentam o risco de nódulos visíveis superficiais (VAN LOGHEM et al., 2015; LIMA; SOARES, 2020; GOLDBERG et al., 2018)

Quando aplicado diretamente no osso, a hidroxiapatita fornece o levantamento dos tecidos subjacentes dando suporte para os músculos, compartimentos de gordura superficial e profundo, sustentando e tonificando a pele de forma a recompor o volume do rosto (LORENC et al., 2018; MARTINS, 2020; CABRERA; MULINARI-BRENNER, 2011; VAN LOGHEM et al., 2015)

Estudos histológicos mostram que a CaHa promove um pico de produção de colágeno entre o quarto e sétimo mês, acarretando no aumento da produção de colágeno do tipo I e III na derme (sem alterações na epiderme), e dando maior firmeza, elasticidade e suporte estrutural na pele (SOUZA; SERRA, 2018; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Além do módulo de elasticidade, Lorenc, et al., (2018) também estudaram outras características físico-químicas do preenchedor CaHA, como a sua viscosidade, sua reologia e o seu efeito bioestimulador. Baseado em seus estudos, ele declara que em seu perfil reológico, a CaHA apresenta um módulo de elasticidade e viscosidade maior que o preenchedor à base de ácido hialurônico. Esta conclusão oferece bases científicas para considerar a CaHA um preenchedor que serve como um implante líquido e um excepcional tecido de suporte para revolumização facial (SOUZA;2018).

O uso deste preenchedor promove restauração imediata do volume no local e corrige vincos e depressões estabelecidas, porém seu uso é contraindicado nas áreas da glabella, lábios e região periorbital. A combinação com preenchedores permanentes deve ser evitada e sua aplicação não é indicada para pessoas com infecção cutânea aguda ou crônica, pessoas com tendência à formação de queloides, doenças autoimunes, distúrbios hemorrágicos e presença de próteses de silicone.(SERRA;2018).

A hidroxiapatita é classificada como um preenchedor semipermanente, com duração média de 12 a 18 meses, podendo ser observado até 24 meses em alguns

pacientes, no entanto, essa longevidade depende de diversos fatores, como idade, movimento dinâmico da área injetada e metabolismo do paciente

Além dessas características, é um produto biodegradável, sendo eliminado pelo organismo através da fagocitose por macrófagos, que decompõem as microesferas em íons de cálcio e fosfato, eliminados na urina (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

3.2 Mecanismo de ação da hidroxiapatita de cálcio

Além do mecanismo de estímulo da atividade macrofágica inicial, associada ao gel de carboximetil celulose sódica, que determina a formação da cápsula fibrosa em torno das microesferas individuais e parece ser de mínima intensidade, sem resposta inflamatória importante (LAN et al., 2006), são descritos mecanismos adicionais em resposta à implantação das microesferas de CaHA como: estiramento de fibroblastos, destruição tecidual local e aumento da produção de citocinas, tais como o TGF β (YUTSKOVASKAYA; KOGAN, 20017). As microesferas estabilizariam a estrutura tridimensional da matriz extracelular, facilitando a aderência dos fibroblastos às fibras dérmicas, tornando-a similar à da pele jovem. Dessa forma, restabelecer-se-iam a arquitetura e a disposição original do colágeno, que sustentam o crescimento de fibroblastos e a formação de colágeno novo sem calcificações, induzindo fisiologicamente a neocolagênese por um processo em que o colágeno tipo I gradualmente substituiria o colágeno tipo III. (COLEMAN et al., 2008)

Quando injetada, há uma correção imediata no local, onde o gel carreador começa a ser dissipado de forma gradual cerca de 2 a 3 meses após a aplicação, deixando apenas as microesferas, as quais além de induzirem a uma resposta fibroblástica, estimulando a formação de novo colágeno, atuam como um arcabouço de sustentação para os novos tecidos formados. (MIRANDA, 2015; JACOVELLA, 2008; BERLIN et al. 2008)

Foi demonstrada também a deposição de elastina após quatro e nove meses da aplicação do implante e houve um aumento significativo e progressivo do Ki-67 (um marcador de proliferação celular de células produtoras de colágeno com consequente remodelamento da matriz extracelular) (YUTSKOVASKAYA et

al.,2014; GOLDBERG et al.2013; YUTSKOVASKAYA et al., 2017) . Houve aumento na densidade de CD34 (marcador de angiogênese), o que sugere que a formação do novo tecido está acompanhada do aumento do fluxo sanguíneo e melhor delivery de nutrientes para a pele, vitais para o suprimento da derme em reparo e remodelamento e sem acentuar uma resposta inflamatória (GOLDBERG et al., 2013; JACOVELLA , 2006). Visualizamos, gradativamente, uma estrutura dérmica mais uniforme, com um arranjo mais denso e linear das fibras nas camadas superficial e profunda, que produz uma melhora na qualidade da pele, que se torna mais elástica e firme, além do aumento na espessura da derme. Como resultado, temos uma maior eficácia no tratamento de sulcos e rugas com maior durabilidade dos efeitos clínicos estéticos. Nesta fase, há pequena quantidade de colágeno tipo III e predomínio do colágeno tipo I devido à remodelação tecidual que, associado ao aumento das fibras elásticas, resulta numa maior força tensora tecidual e maior elasticidade (JACOVELLA , 2006; LAM et al.,2006)

As técnicas de aplicação variam de acordo com os diversos locais alvo. Após as aplicações, o material pode ser moldado por massagem manual, o que é muito eficaz nos casos de aplicações em dobras nasolabiais, por exemplo (TANSAVATDI, MANGAT, 2011).

3.3 Indicações e contra- indicações da hidroxiapatita de cálcio

Segundo Miranda, 2015, a hidroxiapatita de cálcio tem como principais indicações criar volumes e preencher locais que necessitam de reparo, o qual é conseguido através da bioestimulação de um novo colágeno do próprio paciente.

É um produto que possui capacidade de reparar áreas que necessitam de volume e preenchimento, tendo como principais indicações correção de sulcos moderados a graves na área da face, área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/ zigomático, contorno mandibular, região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento e mãos. (MIRANDA, 2015; LAMCOBE, 2009; KIM, ABEL, 2015)

É contraindicado seu uso em regiões, como a glabella, área periorbicular e lábios. Por possuir uma tendência de mover-se facilmente em áreas de extrema mobilidade, é muito comum a formação de nódulos não inflamatórios na região do músculo orbicular da boca e músculos orbiculares dos olhos. (MIRANDA,

2015)

Além dessas contraindicações, a CaHA também não é indicada para combinações de tratamentos com preenchedores permanentes, como silicone e polimetilmetacrilato. (JACOVELLA , 2008).

3.4 Efeitos adversos da hidroxiapatita de cálcio

No que se refere aos efeitos adversos e complicações, os sinais mais comumente encontrados após a aplicação de CaHA incluem edema, eritema e equimoses. No entanto, esses efeitos costumam ser inofensivos e desaparecem, normalmente, até 2 semanas após as aplicações (TANSAVATDI, MANGAT, 2011; VAN LOGHEM, 2018). Segundo Tansavatdi e Mangat (2011) a formação de nódulos é um evento adverso raro nos tratamentos com CaHA, desde que o profissional utilize técnicas de aplicação adequadas e colocação no plano subdérmico. Os autores também reforçam que a aplicação de CaHA nos lábios não é recomendada, pois, nesses casos, a formação de nódulos é muito comum. Além disso, a aplicação também não deve ser realizada em locais com sinais de inflamação ou infecção.

Apesar de não existir um agente de reversão para a hidroxiapatita de cálcio, assim como existe a hialuronidase para o ácido hialurônico; o uso off-label do tiosulfeto de sódio tem sido sugerido. Rullan, et al., (2019) relataram dois casos clínicos de nódulos visíveis de hidroxiapatita de cálcio, cujo tratamento com o tiosulfeto de sódio foi bem-sucedido.

3.5 Policaprolactona

O Policaprolactona (PCL), conhecido comercialmente como Ellansé® , é um preenchedor sintético com segurança reconhecida pela FDA (Food and Drug Administration) e apresentado ao mercado Europeu de estética desde 2009, com uso em diversos países. Possui características de biodegradabilidade e biocompatibilidade, obtendo também a marcação de Conformidade Europeia (CE) para aplicação dérmica e subdérmica profunda no tratamento de rugas e sulcos. (MELO et al., 2017; LIMA; SOARES, 2020)

Assim como o PLLA e a CaHA que são preenchedores cutâneos biodegradáveis e bioestimuladores de colágeno, a policaprolactona (PCL) (Ellansé®) é um novo estimulador de colágeno biodegradável, introduzido no mercado estético em 2009. (FLORES et.al.,2011; BENTKOVER, 2009; JACOVELLA , 2008; KIM ; ABEL, 2015)

De acordo com Sun et al., 2006, as cadeias de PCL são divididas através da hidrólise das ligações ésteres, resultando em ácido hidroxicapróico e água, que são reabsorvidos por vias metabólicas e rapidamente excretados através da urina e fezes.

Entre as principais vantagens desse preenchedor, destaca-se a sua durabilidade ajustável, que permite que os efeitos do produto sob a pele possam ser observados por um período de um a quatro anos, sendo assim um preenchedor indicado para pacientes que buscam resultados duradouros (KIM; ABEL, 2014). O tempo de duração do efeito depende do tamanho do polímero utilizado, desse modo, estão disponíveis no mercado 4 variações do produto: Ellansé-S (short), Ellansé-M (medium), Ellansé-L (long) e Ellansé-E (extra-long) (LIN; CHRISTEN, 2020; KIM; ABEL, 2014)

Os planos de aplicação do produto são de duas naturezas, ou deve ser injetado no plano subcutâneo, ou mais profundo, no plano supraperiosteal.^{50,59} Recomenda-se aplicar pequenas quantidades, sendo desejável a subcorreção para permitir tempo para o processo de neocolagênese ter efeito. Além disso, deve-se esperar no mínimo 3 meses após o tratamento inicial para realizar uma revisão do paciente e, caso necessário, realizar uma aplicação adicional

3.6 Mecanismo de ação da policaprolactona

A poliprolactona possui em sua composição 30% de microesferas sintéticas de PCL suspensas em meio aquoso de gel transportador de carboximetilcelulose (CMC) a 70%. (KIM ; ABEL, 2015; GOODWIN 2018; MOERS et al.,2013; FIGUEIREDO 2013).

As microesferas de PCL possuem diâmetro entre 25-50 µm, são totalmente esféricas e lisas, com tamanho uniforme, diferindo das partículas de PLLA que possuem uma

morfologia rugosa, não uniforme e planas com formato pontiagudo (GALADARI et al., 2015; MOERS et al.,2013,KWON et al.,2019)

Logo após ser injetada nos tecidos moles, há uma correção imediata no local, da mesma forma que ocorre quando injetada a CaHA, porém, esse volume é perdido em algumas semanas, quando o gel carreador de CMC é gradualmente reabsorvido por macrófagos, enquanto as microesferas de PCL desempenham a principal característica do produto, a estimulação de novo colágeno, que substitui o volume do transportador reabsorvido em torno das microesferas. (JACOVELLA , 2008; KIM , ABEL, 2015; MORES et al., 2013 ;FIGUEIREDO , 2013)

3.7 Indicações e contra- indicações da policaprolactona

No começo de 2009, a família dos preenchedores dérmicos à base de PCL recebeu marcação CE (Conformidade Europeia) para implante dérmico e subdérmico profundo para correção de rugas e dobras, logo em seguida, foi introduzido no mercado estético europeu. (MOERS-CARP; SHERWOOD, 20123 ; MELO et al. 2019). Desde então, foi disponibilizado em mais de 80 países.(MELO et al.,2019) A policaprolactona possui a capacidade de reparar áreas que necessitam de volume e preenchimento. Alguns estudos verificaram a eficácia e segurança do preenchedor de PCL na correção de pregas nasolabiais, no aumento da testa, e no rejuvenescimento das mãos, tendo

todos apresentado resultados eficazes e seguros, sem relato de alguma complicação grave

São consideradas regiões contraindicadas, como na região periorbital (pálpebras, olheiras, “pés de galinha”), glabella, devido risco de eventos isquêmicos oculares que podem levar à perda da visão, e lábios. Também são contraindicados pacientes com alergias graves manifestadas por histórico de anafilaxia; doença cutânea aguda ou crônica (infecção ou inflamação); pacientes suscetíveis à formação de quelóides ou cicatrizes hipertróficas; pacientes usuários de cortisona, devido possibilidade de inibição do crescimento do tecido conjuntivo; e pacientes tratados anteriormente com preenchedores permanentes. (GOODWIN, 2018)

Em seus estudos acerca de eventos adversos, De Melo e colaboradores (2017),59 Bae (2016),57 e Kim e Abel (2014),49 relataram que os mais comuns são

leves, e estão relacionados ao próprio procedimento de injeção, como edema e equimose que desaparecem de forma espontânea após alguns dias, não tendo nenhum dos autores relatado eventos adversos graves, sendo estes geralmente relacionados a erros técnicos, como injeção superficial ou injeção em bolus, ou seja, diretamente na circulação sistêmica do paciente.

3.8 Efeitos adversos da policaprolactona

Os eventos adversos em procedimentos com PCL apresentam percentuais muito baixos de ocorrência, cerca de 0,056%. A maior parte dos eventos adversos são leves e transitórios e consistem, principalmente, em edema e formação de nódulos. A prevenção de complicações e eventos adversos pode ser realizada com cuidados pré, durante e após o procedimento. Esses cuidados incluem: avaliação completa do paciente, seleção correta de pacientes candidatos ao tratamento, completa assepsia durante o procedimento, aplicação por profissional treinado e experiente e evitar exposição ao calor ou frio intensos após o tratamento (CHRISTEN; VERCESI, 20)

3.9 Ácido poli-l-láctico

Conhecido comercialmente como Sculptra® ou New-Fill®, o PLLA é um polímero biocompatível injetável, totalmente sintético, produzido a partir da fermentação do açúcar proveniente do milho. Composto por micropartículas biodegradáveis e reabsorvíveis, que estimula a neogênese do colágeno. (FLORES ; GONZÁLEZ;2011).

As micropartículas de PLLA, medem entre 40-63 µm de diâmetro, sendo o ingrediente ativo do produto; carboximetilcelulose de sódio, que age como um emulsificante para melhorar a reidratação e o manitol não pirogênico, que ajuda na liofilização das partículas. (FLORES; 2011)

Teve aprovação para uso na Europa no ano de 1999, comercialmente conhecido como New Fill® pela Biotech Industry SA, e em 8 2004, teve seu uso

reconhecido pela FDA para aplicação em pacientes com lipoatrofia associada ao HIV, com o nome Sculptra. Comercialmente, o produto se apresenta na forma de pó liofilizado em frasco estéril, com partículas de ácido poli-L-láctico (40-63µm de diâmetro), carboximetilcelulose sódica (que tem ação emulsificante, mantendo a distribuição das partículas após a reconstituição) e manitol não pirogênico, que age melhorando a liofilização das partículas (SILVA; CARDOSO, 2013; HADDAD et al., 2017).

O ácido poli-L-láctico é degradado por hidrólise, seguida pelo processo de oxidação do ácido láctico, que por sua vez é convertido em ácido pirúvico. Na presença da acetil-coenzima A, ocorre liberação de CO₂ e, conseqüentemente, decomposição em citrato, que é incorporado ao ciclo de Krebs e resulta na formação de CO₂ e água, sendo assim sua eliminação pode ser feita através da urina, fezes e respiração. Nenhuma quantidade significativa de resíduos da degradação é encontrada em órgãos vitais, e o produto é completamente eliminado em cerca de 18 meses. (LACOMBE,2009)

Embora o PLLA possa ser afetado por enzimas teciduais e outras espécies químicas como superóxidos e radicais livres, sua via de degradação ocorre por hidrólise não enzimática, formando inicialmente monômeros e dímeros solúveis em água e fagocitados por macrófagos, metabolizados em CO₂ (eliminado por via respiratória), H₂O, ou incorporados à glucose garantindo uma superior biocompatibilidade. Também é conhecido como um material biorreabsorvível, devido a sua degradação ocorrer por meio da diminuição no tamanho da molécula e seus metabólitos serem absorvidos in vivo, sendo eliminados por rotas metabólicas de forma completa. (MACHADO; SANTOS ; RODRIGUES ; CUNHA , 2013)

3.10 Mecanismo de ação do ácido poli-L-láctico

Uma vez injetado o PLLA na derme reticular profunda ou na hipoderme superficial, a resposta inicia-se no momento em que é feito ferimento da injeção, apesar de mínimo . Através da liberação de plaquetas na matriz extracelular são liberados fatores homeostáticos e quimiotáticos que atraem fibroblastos, além de neutrófilos e monócitos da circulação. A fase inflamatória é iniciada após duas horas da injeção. Os neutrófilos são ativados e começam a fagocitar o corpo estranho

liberando citocinas e enzimas proteolíticas. Surge o edema para favorecer a migração celular. Monócitos transformam-se em macrófagos para eliminar neutrófilos apoptóticos e partículas muito grandes para serem fagocitadas. Entre sete e 10 dias após a implantação do PLLA, o nível de fusão de macrófagos aumenta com a redução associada do número de células apoptóticas e ocorre uma leve resposta inflamatória inicial com reação de corpo estranho, em que os macrófagos se fundem em células gigantes para tentar fagocitar as partículas. Os macrófagos também secretam fatores de crescimento para iniciar a fase proliferativa de reconstrução. (STEIN ; VITAVSKA; KIND; HOPPE; WIENKZOREK; SCHURER,2015).

GOLDBERG et al. (2013), descrevem que os fibroblastos produzem componentes da matriz extracelular, inicialmente colágeno tipo I, a mais abundante proteína estrutural da matriz extracelular dérmica, que tem a função principal na tensão e resistência da pele, o colágeno tipo III também é secretado em menor grau. Esta neocolagênese é seguida de marcada atividade e proliferação fibroblástica, com gradual deposição de mais fibras de colágeno e a formação de tecido fibroso vascularizado maduro, acompanhada pela degradação do PLLA, sem indicação de resposta inflamatória aguda. Sendo assim, os fibroblastos isolam o implante com uma cápsula colágena fibrosa, que gradativamente será substituída por fibrócitos, e cada partícula estranha será finalmente encapsulada independentemente das outras. Ao passo que o PLLA vai sendo degradado, a resposta do tecido conectivo em torno do implante resulta em um preenchimento progressivo com novas fibras de colágeno no local que este ocupava originalmente. A formação desse tecido fibroso, que aumenta a espessura dérmica é o que garante o resultado estético desejado. (SCHURER,2015).

Imediatamente após sua aplicação, é notado uma mudança no local que correspondente ao volume do diluente do produto, porém, tendem a desaparecer com cerca de dois a três dias, até absorção completa do diluente. Isto acontece devido o PLLA não ser de fato um agente preenchedor, e sim um estimulador de colágeno do próprio hospedeiro, que tem seu efeito de forma gradual e progressiva, e não imediato. (FITZGERALD; VLEGGAR,2011).

De acordo com Stein et al. (2015), após um mês do procedimento, é iniciada a produção natural do novo colágeno e continua a aumentar por período de nove

meses a um ano. O aumento tecidual PLLA-induzido foi baseado na formação de cápsula, combinando macrófagos, mio e fibroblastos, e substancial deposição de colágeno tipo III próximo às partículas e colágeno tipo I na periferia do PLLA encapsulado. (SCHURER,2015).

Segundo Bartus et al. (2013) é de extrema importância para a otimização dos resultados, que a técnica de preparo e aplicação do ácido poli-l-láctico seja bem executada. Isso inclui a correta reconstituição e hidratação do produto, a aplicação nas áreas específicas sob anestesia local e a massagem de toda a área injetada após o procedimento, garantindo correta dispersão do produto.

É importante esperar a resposta biológica que acontece entre as aplicações, e o uso de tratamentos adicionais deve ser feito em intervalos de pelo menos quatro semanas, para que não haja hipercorreção, já que os resultados não são imediatos e visíveis durante semanas após a aplicação (BAUER; GRAIVIER, 2011).

Cada paciente apresenta um tempo de resposta e o grau de correção, isso vai depender de suas características que variam de acordo com a idade, o sexo, a qualidade da pele, o fototipo e a alimentação. Cada tratamento com ácido poli-l-láctico levará à formação de colágeno, e a magnitude também dependerá da concentração e do volume utilizados, que devem ser individualizados. As injeções posteriores promovem a estimulação contínua da resposta tecidual, com deposição de nova matriz extracelular e de colágeno, resultando na restauração do volume e na melhora do contorno facial. (BAUER; GRAIVIER, 2011).

O conteúdo do frasco deve ser reconstituído com 8 ml de água estéril para injetáveis. Não se deve agitar o frasco imediatamente após a reconstituição, para evitar o depósito de partículas ainda não hidratadas na parede do mesmo. Após a reconstituição, o produto deve ser deixado em repouso durante período de 24 a 72 horas antes da aplicação. Esse armazenamento deve ser feito preferencialmente em temperatura ambiente de até 30°C ou sob refrigeração de dois a 8°C durante até 72 horas. Quanto maior o tempo de repouso, maior é a hidratação e, conseqüentemente, mais fácil é a aplicação sem obstrução da agulha. Imediatamente antes da sua utilização, o produto deve ser gentilmente agitado para melhor homogeneização. (FITZGERALD; VLEGGAR,2011).

3.11 Indicações e contra- indicações do ácido poli-l-láctico

A melhor indicação para o produto é utilizá-lo como bioestimulador^{1,20} tridimensional em pacientes que desejam aparência natural sem o aspecto de cansaço.¹³ 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,¹⁹ injeção de corticoide e após cirurgia de facelift. (ZDOLSEK; EATON;TANG, 2007)

Segundo Haddad et al. (2016) é indicado para melhoria da flacidez cutânea decorrente do processo de envelhecimento, correção volumétrica de áreas deprimidas, como sulcos, rugas, depressões cutâneas, cicatrizes atróficas e alterações decorrentes de lipoatrofia ou remodelação óssea da área tratada. Na prática, isso implica melhoria da qualidade e enrijecimento da pele (por exemplo, em cicatrizes de acne), melhoria da flacidez e do contorno facial, levando ao rejuvenescimento global da face. Como o ácido poli-l-láctico é usado para tratar alterações decorrentes da perda volumétrica, secundária a reabsorção óssea, lipoatrofia e do envelhecimento da pele, as recomendações atuais são para aplicação do produto em diferentes planos, como o supraperiosteal, subcutâneo e subdérmico. É importante notar que a aplicação não é feita diretamente em rugas, linhas e sulcos (aplicação bidimensional), mas em áreas flácidas e atróficas da face (aplicação tridimensional), numa tentativa de tratar a perda de volume subjacente. (PALM; WOODHALL; BUTTERWICK; GOLDMAN,2010).

As contraindicações ao uso do produto são: áreas previamente tratadas com preenchedores permanentes como silicone ou polimetilmetacrilato, 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. Também não está aprovado seu uso em crianças, gestantes, lactantes.³ Outras contraindicações são: uso de imunossupressores, tabagismo pesado e pacientes ansiosos por resultados imediatos. Pacientes em uso crônico de imunossupressores 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.22 (PALM; WOODHALL; BUTTERWICK; GOLDMAN,2010).

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

Em nossa experiência, essa abordagem é capaz de fornecer os resultados harmônicos e naturais desejados por muitos pacientes. O ácido poli-l-láctico deve ser evitado em áreas dinâmicas e esfínterianas da face, tais como os lábios e a região periorbital, pois o movimento repetitivo pode levar a acúmulo do produto e posterior aparecimento de nódulos, com resolução por vezes demorada. (PALM; WOODHALL; BUTTERWICK; GOLDMAN,2010)

3.12 Efeitos adversos do ácido poli-l-láctico

Eventos adversos como os nódulos não inflamatórios, pápulas, granulomas e eventos vasculares, são mencionados na literatura, no entanto, complicações sistêmicas potencialmente mais sérias são muito raras (HADDAD et al.,2017; REQUEMA et al 2011).

O desenvolvimento de nódulos e pápulas são mais frequentes, mas relativamente pequeno, onde acredita-se que estejam relacionados a considerações técnicas, como acúmulo do material, devido reconstituição inadequada do produto, técnica de injeção em um plano superficial, localização ou falta de cuidados pós procedimento. Afim de determinar o número e os tipos de complicações associadas aos preenchimentos de tecidos moles injetáveis, Daines e Williams (2013), através de uma revisão retrospectiva de 5 anos, relataram apenas 6 complicações de 811 pacientes tratados com PLLA, onde, 5 foram casos de nódulos subcutâneos e 1 caso de dermatite perioral. (ZDOLSEK; EATON;TANG, 2007).

DISCUSSÃO

Os três bioestimuladores avaliados no presente estudo possuem muitas características em comum. Todos são preenchedores sintéticos, biocompatíveis que estimulam a produção de colágeno do próprio organismo. A principal diferença entre eles parece estar nas indicações. Segundo Breithaupt e Fitzgerald (2015), o PLLA é eficiente no tratamento da face por completo, apresentando resultados graduais, naturais e de longa duração. Já a CaHA, é mais indicada para aplicação na linha da mandíbula, como implante de queixo, ou na região da bochecha, além de ser bastante indicada para o tratamento do dorso das mãos. Segundo Costa (2020) a policaprolactona pode ser aplicada tanto no tratamento facial quanto em áreas extrafaciais, como o pescoço e o dorso da mão.

Existe uma enorme diferença entre os produtos no que diz respeito à longevidade dos efeitos. A hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona e o ácido poli-L-láctico são considerados biodegradáveis e semipermanentes, tendo a CaHA o menor tempo de duração quando comparada ao PLLA e PCL, em média de 12 a 18 meses, podendo chegar até 24 meses. Já o ácido poli-L-láctico apresenta efeitos mais duráveis, de até 4 anos sem necessidade de retoques, conforme o estudo de Rendon (2012).²¹ A policaprolactona diferentemente dos outros dois bioestimuladores semipermanentes, possui no mercado quatro versões que apresentam diferentes longevidades de 1 até 4 anos, sendo um ponto positivo, pois o paciente tem a opção de escolher a versão que deseja, e conseqüentemente o tempo de efeito do produto. No entanto, a duração dos efeitos pode variar devido a fatores específicos de cada paciente, que precisam ser estudados em cada caso.

Quanto ao início do efeito volumizador, existe uma diferença entre as substâncias. O PLLA não possui um efeito imediato, já a CaHA, PCL assim que injetados provocam uma correção imediata, tendo a dissipação do seu gel carreador de forma mais lenta que no PLLA, mas todos tem seu efeito alcançado de forma progressiva e gradual.

Devido a sua alta viscosidade e elasticidade, a Hidroxiapatita de cálcio (CaHa) apresenta maior estabilidade pois não se desloca facilmente para outros locais após a aplicação, e possui durabilidade média de 12 a 18 meses. Os

resultados obtidos com a aplicação da CaHa são seguros e seus efeitos a longo prazo englobam o estímulo de novas fibras de colágeno e a volumização facial, sendo perceptíveis a partir de 30 dias após a aplicação. Os efeitos provocados pelo Ácido poli-L-lático (PLLA) ocorrem de forma lenta e gradual, proporcionando assim um aumento gradual da espessura da pele. É indicado para pacientes que desejam um resultado natural e sua durabilidade pode variar de 8 a 24 meses. Outra importante substância é a Policaprolactona, um preenchedor de última geração que apresenta estímulo duradouro e volumização imediata, sendo apresentada em 4 versões no mercado, que variam conforme a duração dos efeitos (1 a 4 anos) e a necessidade de cada paciente.

De modo geral, pôde-se observar que, de acordo com a literatura estudada, os três preenchedores apresentam baixos índices de efeitos adversos, desde que aplicados corretamente e com os devidos cuidados pós procedimento. Os tipos de eventos adversos também foram similares entre os três: destacando-se o edema, eritemas e o aparecimento de nódulos. De acordo com Oliveira e colaboradores (2017), a CaHA parece apresentar mais efeitos adversos do que o ácido hialurônico, mas não foram encontrados dados que comparassem o nível de efeitos adversos entre os três preenchedores avaliados no presente estudo.

Vale ressaltar que fato do PLLA, CaHA e PCL não apresentarem um agente reversor, como o ácido hialurônico, aumenta a necessidade de escolher um profissional bem experiente e treinado a fim de evitar maiores complicações .

PCL é o único que comprovadamente aumenta mais a produção de colágeno do tipo III do que de colágeno tipo I. Essa característica faz com que ela seja mais eficaz em gerar um rejuvenescimento da pele e não só servir como preenchedor, uma vez que o colágeno tipo III é um importante componente das fibras reticulares encontradas na derme (COSTA, 2020). A PCL também possui a vantagem de apresentar uma durabilidade de efeito ajustável, com 4 produtos diferentes disponíveis.

A maioria dos produtos são comercializados em seringas prontas para uso, sendo necessário apenas fazer uma correta homogeneização, mas é comum a mistura do produto com anestésicos locais, a fim de diminuir o desconforto do paciente e distorções locais provocadas pela aplicação prévia do anestésico. No entanto, o PLLA é o único produto que necessita de uma reconstituição entre 6 e 8

mL com água destilada e lidocaína a 2%, e tempo de repouso de 24 a 72 horas antes da aplicação, segundo Rendon (2012),²¹ sendo um ponto crucial para evitar a formação de nódulos e obstrução de agulhas/ cânulas. É de extrema importância o cuidado nessas manipulações para diminuir o máximo possível a chance de contaminação dos produtos. Outro ponto crítico é a aplicação no plano correto, além de saber individualizar a quantidade de produto usado e o número de sessões necessárias, seguindo sempre a regra de tratar, esperar e avaliar, diminuindo assim os riscos de efeitos adversos.

Em minha visão, essa abordagem é capaz de fornecer os resultados harmônicos e naturais desejados por muitos pacientes.

CONCLUSÃO

Os bioestimuladores de colágeno estão cada vez mais populares no meio estético. O ácido poli-l-láctico (PLLA), a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) estão entre os preenchedores sintéticos da nova geração de bioestimuladores, e consistem em produtos biocompatíveis que são capazes de induzir a produção de colágeno, combatendo assim os sinais do envelhecimento cutâneo. Com base na revisão de literatura, conclui-se que os três preenchedores avaliados revelaram-se eficazes na ação de rejuvenescimento cutâneo, seja facial ou em áreas extrafaciais, como o dorso das mãos. O mecanismo de ação do PLLA, CaHA e PCL é semelhante, e se resumem em ativar a produção de colágeno endógeno. O tempo de duração do efeito é variável, mas de modo geral, todos os três preenchedores apresentam longa duração, podendo chegar até cerca de 4 ou 5 anos de permanência, como no caso da PCL e da CaHA, a depender da dosagem utilizada. Quanto aos eventos adversos, os três preenchedores parecem apresentar raras complicações e a maior parte dos efeitos são leves e passageiros.

Apesar da imensa gama de produtos injetáveis para aumento de volume facial, incluindo o ácido hialurônico em diversas apresentações, hidroxiapatita de cálcio, o ácido poli-l-láctico é único, em função do seu mecanismo de ação, que promove uma reação tecidual local e gradual, resultando em neocolagênese. O uso desse bioestimulador de colágeno com as técnicas atuais, que consideram as alterações das diferentes estruturas faciais no processo de envelhecimento, permite uma abordagem mais global para rejuvenescimento da face, levando a efeitos duradouros de melhora dos contornos e da flacidez facial. É importante ressaltar que o resultado final do tratamento com o ácido poli-l-láctico depende da cuidadosa avaliação facial e adequada indicação do tratamento, do emprego da técnica correta de preparo e aplicação do produto e por fim de características individuais do paciente.

Com a mudança de mentalidade no gerenciamento do envelhecimento, no sentido de tratar de forma tridimensional com restituição de volume, ao invés de preencher rugas isoladas, e com o aumento de preenchedores disponíveis no mercado; se faz necessário entender as características físicoquímicas e conhecer as

propriedades de cada preenchedor, associando ao seu desempenho, imunogenicidade, aplicações, resultados estéticos e longevidade para que o profissional tenha como decidir qual material será melhor aplicado em cada situação clínica (Liu, et al., 2018).

Por fim a utilização de bioestimuladores de colágeno mostra-se eficaz para suavizar as características dada pela idade, promovendo uma melhora física e emocional. Para ter um resultado satisfatório no tratamento o profissional deve ser capaz de fazer uma correta indicação do procedimento e aplicar a técnica corretamente, seguindo todas as recomendações do fabricante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HADDAD, Alessandra; KADUNC, Bogdana Victoria; GUARNIERI, Christine; NOVIELLO, Juliana Sarubi; CUNHA, Marisa Gonzaga da; PARADA, Meire Brasil. Current concepts in the use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 60-71, 2017. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.201791952>. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265550847010>.

Bartus C, William Hanke C, Daro-Kaftan E. A decade of experience with injectable poly-L-lactic acid: a focus on safety. *Dermatol Surg*. 2013;39(5):698-705.

Bauer U, Graivier MH. Optimizing injectable poly-L-lactic acid administration for soft tissue augmentation: The rationale for three treatment sessions. *Can J Plast Surg*. 2011;19(3):e22-7

Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg*. 2013;39(6):915-22

GOLDBERG, David J et al. Expandindo as opções de tratamento para agentes injetáveis. *Aesthetic Surgery Journal*, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 1-7, 6 abr. 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/asj/sjy016>. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897519/>.

MACHADO FILHO, Carlos D'apparecida Santos et al. Ácido PoliLLáctico: um agente bioestimulador. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, [s. l], v. 5, n. 4, p. 345-350, 2013. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265530933015>. Acesso em: 23 set. 2021.

VAN LOGHEM, Jani et al. Hidroxiapatita de cálcio ao longo de uma década de experiência clínica. *The Journal Of Clinical And Aesthetic Dermatology*, (S.L), v. 8, n. 1, p. 38-49, jan. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610523/>. Acesso em: 27 set. 2021.

MARTINS, Amanda Neto. HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO COMO BIOESTIMULADOR EM HARMONIZAÇÃO FACIAL. 2020. 30 f. Monografia (Especialização) - Curso de Odontologia, Faculdade Facsete, São Paulo, 2020.

Disponível em: <https://faculadefacsete.edu.br/monografia/items/show/3116>. Acesso em: 30 set. 2021.

SOUZA, Giseli Petrone de; SERRA, Marcio Soares. Tratamento de púrpura actínica com hidroxiapatita de cálcio. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 353-356, dez. 2018. GN1 Genesis Network. Disponível em:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265562421014>. Acesso em: 06 out. 2021

Rullan, P. P., Olson, R., & Lee, K. C. (2020). The use of intralesional sodium thiosulfate to dissolve facial nodules from calcium hydroxylapatite. *Dermatologic Surgery*. 46(10).1366-1368.

Lorenc, Z. P., et al (2018). Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA).201 *Aesthetic Surg J*. 38(S1). S8-S12.

Coleman KM, Voigts R, DeVore DP, Termin P, Coleman 3rd WP. Neocollagenesis after injection of calcium hydroxylapatite composition in a canine model. *Dermatol Surg*. 2008;34(Suppl 1):S53-5.

yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. Randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(9):1047- 52.

Jacovella PF. Calcium Hydroxylapatite Facial Filler (Radiesse): indications, technique, and results. *Clin Plastic Surg*. 2006;33(4):511-23.

Jacovella PF. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse®) for facial augmentation. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):161-74.

Kim JA, Abel DV. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther*. 2015;17(2):99-101. doi: 10.3109/14764172.2014.968586

Miranda LHS. Ácido poli-L-lático 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

Lam SM, Azizzadeh B, Graivier M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(3 Suppl):55S-63S.

Yutskovskaya YA, Kogan EA. Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite in the neck and décolletage: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(1):68-74

COIMBRA DD, URIBE NC, OLIVEIRA BS. “Quadralização facial” no processo do envelhecimento. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014; 6(1):6571.

CHRISTEN, M.; VERCESI, F. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 13, p. 31–48, 2020.

Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg*. 2013;39(6):915-22

Goodwin P. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. *JAN*. 2018 Out;7(Suppl 2):22-8. doi: <https://doi.org/10.12968/joan.2018.7.Sup2.22>

TANSAVATDI, K.; MANGAT, D.S. Calcium Hydroxyapatite Fillers. *Facial Plastic Surgery*, v. 27, n. 6, p. 510-516, 2011.

VAN LOGHEM, J.A.J. Use of calcium hydroxylapatite in the upper third of the face: Retrospective analysis of techniques, dilutions and adverse events. *J Cosmet Dermatology*, p. 1-6,

. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):1-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.064> 34.

Alam M, Gladstone H, Krame EM, Murphy JP, Nouri K, Neuhaus IM, et al. Guidelines of care: injectable fillers. *Dermatol Surg*. 2008;34(Suppl 1):S115-48. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34253.x>

Kadouch, J. A., (2017). Calcium hydroxylapatite: A review on safety and complications. *J Cosmetic Dermatol*.16(2).152-161

Lee, J. C., & Lorenc, Z. P (2016). Synthetic Fillers for Facial Rejuvenation. *Clin Plastic Surg*.43(3).497-503

Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin S, Baptista-Fernandes T, King MI, et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;8(10):431-40. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S145195>

De Almeida, A. T., et al (2019). Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. *PRS Global Open*.7(3).1-9.

LYON, Sandra; SILVA, Rozana Castorina da. *Dermatologia Estética: medicina e cirurgia estética*. Rio de Janeiro: Medbook, 2015. 640 p. ISBN: 9788583690061.

JAMES IB., Coleman SR., Rubin JP. Células - tronco gordurosas e plasma rico em plaquetas. *Clin.Plastic.Surg*. 2016; 43 (3): 473-488.

Flores IC, González JLM. Materiales de relleno en dermatología. *Dermatología CMQ*. 2011 Oct;9(4):275-83.

. Bentkover SH. The biology of facial fillers. *Facial Plast Surg*. 2009;25(2):73-85. doi: 10.1055/s-0029-1220646

Kim JA, Abel DV. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther*. 2015;17(2):99-101. doi: 10.3109/14764172.2014.968586

Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatol Surg*. 2013;39(3):457-63. doi: <https://doi.org/10.1111/dsu.12054>

. Figueiredo VM. A five-patient prospective pilot study of a polycaprolactone based dermal filler for hand rejuvenation. *J Cosmet Dermatol*. 2013 Mar;12(1):73-7. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.12>

Galadari H, Abel D, Nuami KA, Faresi FA, Galadari I. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Mar;14(1):27-32. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.12126>

. Kwon T, Han SW, Yeo IK, Kim JH, Kim JM, Hong JY, et al. Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-zd, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(4):1002-8. doi: <https://doi.org/10.1>

sun H, Mei L, Song C, Cui X, Wang P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials*. 2006;27:1735-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.09.019>

Miranda LHS. Ácido poli-L-lático 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

6. Lacombe V. Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):95-99. doi: 10.1055/s-0029-122064

Coimbra DD, Uribe NC, Oliveira BS. "Quadralização facial" no processo do envelhecimento. *Surg Cosmet Dermatol.* 2014;6(1):6571