



FACULDADE SETE LAGOAS

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

GABRIELA LEITE DE SOUZA

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO
REJUVENESCIMENTO CUTÂNEO FACIAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

UBERLANDIA- MG

2023



FACULDADE SETE LAGOAS
ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

GABRIELA LEITE DE SOUZA

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO NO
REJUVENESCIMENTO CUTÂNEO FACIAL: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Rosângela Borgens
Paniago Machado

UBERLÂNDIA- MG

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza, Gabriela Leite

Bioestimuladores de colágeno no rejuvenescimento cutâneo facial:
uma revisão de literatura/Gabriela Leite de Souza, 2023

folhas.31

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientador: Prof.^a Rosângela Borgens Paniago Machado

Palavras-chave:

1-Acido poli-L-Láctico. 2-Hidroxiapatita de cálcio. 3-
Policaprolactona. 4- Rejuvenescimento facial.

RESUMO

O envelhecimento promove mudanças características na estrutura facial, dentre elas reabsorção óssea, redução dos coxins de gordura, queda dos ligamentos faciais, atrofia muscular e perda de colágeno. Esse processo é fisiológico e faz parte do envelhecimento intrínseco. Contudo, fatores externos podem acelerar este processo, levando à um envelhecimento extrínseco da pele. Com isso, há uma perda do volume facial, aparecimento de linhas de expressão e perda da estrutura cutânea. Com o advento dos procedimentos estéticos não invasivos, os bioestimuladores de colágeno representam uma alternativa à procedimentos rejuvenescedores invasivos, por utilizar materiais cujas propriedades físico-químicas, mecânicas e biológicas levam à produção de colágeno endógeno promovendo efeitos rejuvenescedores duradouros. Dentre os materiais disponíveis, o ácido poli-l-láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e a policaprolactona (PCL) são agentes sintéticos indutores da produção de colágeno que têm ganhado destaque na harmonização orofacial. Desse modo, com base na relevância dos bioestimuladores para o mercado estético atual, o objetivo deste trabalho foi avaliar o as propriedades, mecanismo de ação, indicações, contra-indicações, orientações para aplicação e orientações pós-operatórias do PLLA, CaHA e PCL. De acordo com a literatura consultada conclui-se que quando aplicados seguindo as orientações pré, trans e pós-operatórias estes produtos apresentam longa durabilidade e segurança, assegurando efetividade no bioestímulo de colágeno.

Palavras-chave: Ácido Poli-L-Láctico. Hidroxiapatita de Cálcio. Policaprolactona. Rejuvenescimento facial.

ABSTRACT

Aging promotes characteristic changes in the facial structure, including bone resorption, reduction of fat pads, loss of facial ligaments, muscle atrophy and loss of collagen. This process is physiological and is part of intrinsic aging. However, external factors accelerate this process, leading to extrinsic aging of the skin. In this way, as aging occurs, there is a loss of facial volume, appearance of expression lines and loss of skin structure. With the advent of non-invasive aesthetic procedures, collagen biostimulators represent an alternative to invasive rejuvenating procedures. Biostimulators are compounds whose physical-chemical, mechanical and biological properties lead to the production of endogenous collagen promoting long-lasting rejuvenating effects. Among the available materials, poly-L-lactic acid (PLLA), calcium hydroxyapatite (CaHA) and polycaprolactone (PCL) are synthetic agents that induce collagen production, highlighted in orofacial harmonization. Thus, based on the relevance of biostimulators for the current aesthetic market, the objective of this study was to evaluate the properties, mechanism of action, indications, contraindications, guidelines for application and postoperative guidelines for PLLA, CaHA and PCL. According to the literature consulted, it was concluded that when applied following the pre, trans and postoperative guidelines, these products have long durability and safety, ensuring effectiveness in collagen biostimulation.

Keywords: Poly-L-lactic acid. Calcium hydroxyapatite. Polycaprolactone. Facial rejuvenation.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 OBJETIVOS	09
3 METODOLOGIA.....	10
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
4.1 A PELE NORMAL.....	11
4.2 ENVELHECIMENTO DA PELE	12
4.3 ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO (PLLA).....	13
4.3.1 MECANISMO DE AÇÃO	13
4.3.2. INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES	14
4.3.3. ORIENTAÇÕES PARA APLICAÇÃO	15
4.4. HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO	16
4.4.1 MECANISMO DE AÇÃO	16
4.4.2. INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES	17
4.4.3. ORIENTAÇÕES PARA APLICAÇÃO	18
4.5. POLICAPROLACTONA	19
4.5.1 MECANISMO DE AÇÃO.....	19
4.5.2. INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES	21
4.5.3. ORIENTAÇÕES PARA APLICAÇÃO	21
4.6. CUIDADOS PÓS OPERATÓRIOS.....	22
5 DISCUSSÃO.....	23
6 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

Tratamentos estéticos estão cada vez mais populares entre os pacientes, especialmente procedimentos não cirúrgicos. De acordo com estatísticas da Sociedade Americana de Cirurgia Plástica Facial (ASAPS, 2017), houve um aumento de 37,6% no número de tratamentos não cirúrgicos de 2012 a 2017.

O processo de envelhecimento inclui diversas alterações de origem morfológica, fisiológica e bioquímica que ocorrem de modo progressivo e inevitável ao longo do tempo (TESTON et al.,2010). Técnicas com produtos injetáveis constituem uma boa opção para minimizar os sinais de envelhecimento em pessoas que desejam intervenções com mudanças sutis (CHRISTEN; VERCESI, 2020). Nesse contexto, as substâncias denominadas bioestimuladoras agem estimulando a produção de colágeno, promovendo uma ação rejuvenescedora na pele. Estes produtos não tratam apenas linhas de expressão e rugas, como os preenchedores dérmicos convencionais, mas também atuam promovendo uma recuperação do volume da face envelhecida. Esse efeito é alcançado através da estimulação da produção de colágeno, devido à sua atuação ativa nas camadas mais profundas da derme (LIMA; SOARES,2020).

Os bioestimuladores de colágeno variam quanto à sua composição, duração de efeito, facilidade de administração, complicações potenciais e outros fatores, todos os quais afetam os resultados terapêuticos (LIMA; SOARES 2020, URDIALES-GÁLVEZ et al. 2017). Assim, alcançar resultados desejáveis com preenchimentos dérmicos depende criticamente da compreensão suas diferentes características, capacidades, métodos de injeção, riscos e limitações dos preenchedores disponíveis. Além disso, há uma curva de aprendizado associada à sua administração, o que requer prática para alcançar consistentemente resultados desejáveis. Devido ao grande número de bioestimuladores atualmente disponíveis no mercado e sua crescente popularidade, não só entre os pacientes, mas também entre os profissionais da saúde, é interessante fornecer recomendações que possam ajudar os clínicos na tomada de decisão.

Os bioestimuladores são classificados quanto à durabilidade e a absorção pelo organismo, existindo os biodegradáveis, que tem sua absorção pelo próprio organismo, através de mecanismos fagocitários naturais, e semipermanentes, que possuem duração entre 18 meses e 5 anos (MIRANDA 2015; MONTEIRO ; PARADA 2010).

Estes últimos são feitos de polímeros, policaprolactona (PCL; Ellansé, 30% microesferas; Sinclair Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido) (CHRISTEN ; VERCESI, 2020), ácido poli-L-láctico (PLLA, Sculptra 150 mg/frasco; Galderma, La

Tour-de -Peilz, Suíça; outro produto à base de PLLA, ELLEVA [210 mg/frasco] (VLEGGAR et al, 2014; GOLDBERG et al. 2013), e hidroxapatita de cálcio (CaHA, Radiesse 30% microesferas; Merz Aesthetics, Frankfurt am Main, Alemanha (DE ALMEIDA ET AL., 2019). Além de suas diferentes composições, formulações, preparações de produtos e modalidades de injeção, suas principais diferenças consistem na cinética de degradação, nível de eficácia e duração de ação. Os poliésteres alifáticos, PCL e PLLA, degradam-se lentamente por hidrólise das ligações éster e têm uma longa duração, sendo o PCL o mais longo (MOERS-CARPI et al, 2021; LIN ; Christen, 2020). CaHA degrada-se mais rapidamente, em aproximadamente 9-12 meses, onde as partículas se transformam em cálcio e fosfato e são eliminadas através do sistema renal (DE ALMEIDA et al. 2019).

Também existe o bioestimulador classificado como não biodegradável, que não é fagocitado e permanece indefinidamente no organismo. Nessa categoria está o polimetilmetacrilato (PMMA, Bellafill 20% microesferas em colágeno bovino, Suneva Medical, Califórnia, EUA), que é um polímero permanente, que tem seu uso limitado no Brasil devido a essa característica, e, portanto, não será abordado no presente trabalho.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo da presente revisão de literatura manuscrito é fornecer um resumo dos principais bioestimuladores de colágeno disponíveis no mercado brasileiro, sendo eles ácido poli-l-lático, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona.

3 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, exploratório, de cunho qualitativo com busca de artigos científicos em bases consagradas da área da saúde, sendo elas as plataformas de busca Pubmed, Scielo e Google Scholar. Visando as buscas e considerando a temática proposta, a pesquisa considerou como palavras-chave: “bioestimuladores”, “colágeno”, “envelhecimento”, “ácido poli-l-lático”, “hidroxiapatita de cálcio” e “policaprolactona”.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 A PELE NORMAL

A pele é um órgão complexo que cobre toda superfície corporal, promovendo uma barreira física protetiva entre o corpo e o ambiente, prevenindo a perda de água e eletrólitos, reduzindo a penetração de químicos e protegendo contra microorganismos patogênicos. Além disso, a pele é importante na regulação da temperatura corporal e fornece vigilância imunológica (ZARGARAN et al. 2022). Ele contém nervos sensoriais e autônomos e receptores sensoriais, que detectam estímulos de toque, vibração, pressão, temperatura, dor e coceira. A pele está organizada em 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme (KHAVKIN et al. 2011, COTOFANA et al. 2016).

A epiderme consiste na camada mais externa da pele, sendo aquela visível à olho nu. A principal função da epiderme é formar uma barreira protetora do corpo, protegendo contra danos externos e dificultando a saída de água (do organismo) e a entrada de substâncias e de microorganismos. Na epiderme estão os melanócitos (produção de melanina), células de Langerhans (apresentadoras de antígenos) e células de Merkel (mecanorreceptores) (KANITAKIS, 2002). A também apresenta os anexos da pele, estruturas epiteliais especializadas, localizadas principalmente na derme e hipoderme, mas conectadas à epiderme, que incluem folículos pilo-sebáceos, glândulas sudoríparas e glândulas apócrinas (KHAVKIN et al. 2011).

A derme é a camada intermediária da pele, e é dividida em 2 regiões distintas: a derme papilar superior e derme reticular inferior. A derme papilar é composta por feixes frouxamente arranjados de colágeno, fibras elásticas, fibrócitos, sangue, vasos e terminações nervosas. A derme reticular contém fibras colágenas compactas, fibras elásticas mais espessas, parte profunda dos apêndices epidérmicos e redes vasculares e nervosas (KHAVKIN et al. 2011).

A hipoderme contempla a terceira e última camada da pele, formada basicamente por células de gordura. Sendo assim, sua espessura é bastante variável, conforme a constituição física de cada pessoa. Ela apoia e une a epiderme e a derme ao resto do seu corpo. Além disso, a hipoderme mantém a temperatura do seu corpo e acumula energia para o desempenho das funções biológicas (KHAVKIN et al. 2011).

4.2. ENVELHECIMENTO DA PELE

Tanto fatores intrínsecos e extrínsecos são determinantes cruciais da aparência da pele envelhecida. O envelhecimento intrínseco é devido à passagem do tempo e afeta os indivíduos em taxas variáveis (NAYLOR, et al. 2011). A principal influencia ambiental extrínseca que afeta a pele são exposição ao sol acumulativa (fotoenvelhecimento) e fumo (LANGTON, et al. 2010). Intrinsecamente, a pele envelhecida vagarosamente desenvolve rugas finas, com as ocasionais linhas de expressão exageradas; por outro lado, a pele envelhecida extrinsecamente tende a desenvolver rugas mais grosseiras (MCCULLOUGH; KELLY, 2006). Ambos tipos de envelhecimento apresenta hiperpigmentação, mas a pele envelhecida intrinsecamente desenvolve uma distribuição uniforme de manchas pigmentadas, enquanto a pele envelhecida extrinsecamente desenvolve um aspecto manchada. Outros sinais característicos da pele envelhecida extrinsecamente incluem textura áspera, ressecamento, telangiectasia (“vasinhos”) e descoloração amarelada (MCCULLOUGH; KELLY, 2006). Como a maioria dos indivíduos sofre algum dano solar ao longo de suas vidas, os efeitos decorrentes do envelhecimento extrínseco são sobrepostos as do envelhecimento intrínseco.

A resiliência da pele está primeiramente na derme, pois esta camada é composta por colágeno, que contribui para o volume e força da pele; elastina, que contribui para a elasticidade; e glicosaminoglicanos, que desempenham um papel fundamental na hidratação da pele (NAYLOR et al. 2011). Na pele saudável e jovem, os feixes de microfibrilas elásticas ligadas a um núcleo de elastina formam uma rede na matriz extracelular que permite que a pele se estique e retorne quando relaxada, dando-lhe flexibilidade (UITTO, 2008). Com o envelhecimento intrínseco, a pele afina e enfraquece à medida que a derme atrofia devido a alterações relacionadas à deterioração desses componentes. A taxa de degradação do colágeno aumenta, enquanto a taxa de síntese de colágeno diminui. Aos 40 a 50 anos de idade, a biossíntese de elastina começa a diminuir acentuadamente e a elastina é perdida por meio da degradação natural (UITTO, 2008). A pele perde elasticidade à medida que a rede de fibras elásticas se desintegra (LANGTON, et al. 2010) e a água é perdida à medida que os glicosaminoglicanos higroscópicos se degradam (UITTO, 2008). Em idosos extrinsecamente envelhecidos pele, esses mesmos componentes da derme são afetados, mas de maneiras ligeiramente diferentes e em maior extensão. Além do aumento da degradação do colágeno e diminuição da produção de colágeno, as fibras de colágeno na pele extrinsecamente envelhecida tornam-se

desorganizadas, o que prejudica ainda mais a integridade estrutural da derme (SWIFT, et al. 2021).

Os glicosaminoglicanos aumentam em vez de degradar, mas se acumulam em agregados desorganizados e se tornam incapazes de regular a hidratação, fazendo com que a pele pareça coriácea (NAYLOR et al. 2011). O efeito mais profundo do envelhecimento facial extrínseco ocorre com a elastina e é denominado elastose solar. A quantidade e a espessura de fibras elásticas anormais e desordenadas aumentam inicialmente, com mais danos, a rede de fibras elásticas eventualmente começa a se degradar (FARKAS et al. 2013). Conforme observado acima, essas alterações na rede de fibras elásticas resultam em perda de complacência e resiliência do tecido, manifestam-se tanto como rugas estáticas quanto como dobras dinâmicas à medida que a pele sucumbe à atração subjacente dos músculos miméticos (SWIFT, et al. 2021). Em nível molecular, o aumento da expressão da metaloproteinase da matriz e a regulação positiva da atividade das espécies reativas de oxigênio, impulsionadas principalmente pela radiação ultravioleta, degradam a matriz dérmica ao longo do tempo (SHIN et al, 2019). Outros fatores que contribuem para o envelhecimento incluem redução progressiva no número e função celular, incluindo nas células melanocíticas e de Langerhans, e diminuição nos hormônios que afetam a fisiologia da pele (SWIFT, et al. 2021).

4.3. ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO (PLLA)

PLLA é um polímero sintético biocompatível o qual é seguramente degradado pela mesma via metabólica do ácido láctico. As micropartículas de PLLA são capazes de estimular inflamação subclínica no hospedeiro, que por sua vez promove a síntese de colágeno. Ao longo do tratamento, o qual pode incluir muitas sessões, a deposição controlada e gradual de colágeno providencia um resultado de aparência natural desejado pelos pacientes (FITZGERALD et al. 2018).

PLLA é fornecido como um pó liofilizado, que inclui micropartículas de PLLA medindo entre 40 e 63 de diâmetro, carboximetilcelulose, que age como um emulsificante para melhorar a reidratação e o manitol não pirogênico, que ajuda na liofilização das partículas (FITZGERALD et al. 2018). Esse tamanho de partícula garante que as partículas sejam grandes o suficiente para evitar a fagocitose por macrófagos dérmicos ou a passagem pelas paredes capilares, mas pequenas o suficiente para serem facilmente injetadas por agulhas tão finas quanto 26 gauge (VLEGGAR 2005; LEMPERLE et al. 2006).

4.3.1 MECANISMO DE AÇÃO

Quanto ao mecanismo de ação, as micropartículas de PLLA induzem a uma reação de corpo estranho subclínica, que resulta na encapsulação das micropartículas, seguido por fibroplasia e deposição de colágeno tipo I na matriz extracelular.

Imediatamente após a injeção, ocorre a adsorção de proteínas, seguida por infiltração por neutrófilos e macrófagos (RATNER; BRYANT 2004). Nesse momento, mudanças são prontamente observáveis, devido à distensão mecânica da suspensão das micropartículas, no entanto, após dois a três dias há a absorção completa do diluente, e esse efeito desaparece. É sempre importante ressaltar que o PLLA não é 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 imediata (LIMA; SOARES 2020).

Dentro de 3 semanas, as micropartículas são encapsuladas, e 1 mês após a injeção, as micropartículas de PLLA estão cercadas por mastócitos, macrófagos mononucleares, células de corpo estranho e linfócitos (GOGOLEWSKI et al. 1993). Aos 3 meses, há um declínio da resposta inflamatória e um aparente aumento no número de fibras de colágeno. Aos 6 meses, o número de macrófagos e fibrócitos continua a diminuir à medida que a produção de colágeno continua a aumentar até que a resposta inflamatória volte à linha de base (FITZGERALD et al. 2018). Aumentos significativos no colágeno tipo I são observados ao redor da periferia do encapsulamento de PLLA. Estudos mostraram que o nível médio de colágeno tipo I aumentou estatisticamente de forma significativa de 21,2% no início, aos 3 meses (35,3%) e aos 6 meses (33,7%), estando relacionado a neocolagênese fisiológica (GOLDBERG et al. 2013). Ao longo de 9 meses, as micropartículas de PLLA são degradadas com uma redução de 6%, 32% e 58% em 1, 3 e 6 meses, respectivamente, e são metabolizados pela mesma via metabólica que o ácido láctico (GOGOLEWSKI et al. 1993).

4.3.2. INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES

O PLLA é uma ótima alternativa para o tratamento de pacientes que precisam de uma bioestimulação tridimensional e que buscam resultados sutis, sendo injetado difusamente em áreas côncavas ou de sombras, causadas por perda de gordura hipodérmica e/ou subcutânea devido ao envelhecimento ou lipoatrofias associadas ao HIV, flacidez dérmica e sulco nasogenianos, buscando de fato tratar a perda de volume tridimensionalmente (FITZGERALD et al. 2018, BREITHAUPT; FITZGERALD 2015,

RENDON 2012). As regiões mais tratadas são temporal e zigomática, sendo também relatados casos de uso no contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes (LIMA; SOARES 2020).

Algumas áreas de hipermobilidade da face não são indicadas para aplicação do PLLA - os lábios, as regiões perioral, periorbitária – pois isso pode acarretar no acúmulo do produto e uma sobrecorreção no local (LIMA; SOARES 2020, LACOMBE 2009).

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 (FITZGERALD et al. 2018, HADDAD et al. 2017, BREITHAUPT; FITZGERALD 2015), sendo que a reconstituição, hidratação, manuseio e colocação adequada do produto são etapas fundamentais para evita-los.

Maiores volumes de reconstituição e tempos de hidratação mais longos (até 48 horas) demonstraram reduzir o risco de formação de nódulos (SCHIERLE; CASAS 2011). Aumentando o tempo de hidratação entre (24 e 48 horas) e volume entre 5 e 9 mL, bem como seleção cuidadosa do plano de injeção (a porção superior de gordura subcutânea em vez de abaixo da derme e supraperiosteal), a incidência de nódulos foi reduzida de 10% - para 0,15% (WOERLE et al. 2004, HAMILTON et al. 2008).

4.3.3. ORIENTAÇÕES PARA APLICAÇÃO

Como citado anteriormente, o produto vem liofilizado, sendo necessário reidratá-lo anteriormente à aplicação. De acordo com o fabricante, a reconstituição deve ser feita em 5 mL de água destilada para cada frasco, e posterior período de repouso de pelo menos 2 horas.

Contudo, alguns autores recomendam tempo de repouso e diluição maiores (SCHIERLE; CASAS 2011; RENDON, 2012) por tornar a injeção mais fácil, maior uniformidade na distribuição do produto, menor risco de nódulos e obstrução da agulha. Estes autores propõem diluições com volume total entre 6 e 8 mL (6 mL da suspensão de PLLA e água destilada, e 2 mL de lidocaína a 2% com ou sem epinefrina), e que o produto permaneça em repouso durante um período de 24 a 72 horas.

Em relação ao plano de aplicação, o material pode ser injetado em três planos distintos, de acordo com a necessidade do paciente. A aplicação no plano supraperiosteal é indicada em áreas com suporte ósseo, no subcutâneo onde não houver alicerce ósseo, e subdérmico em casos de frouxidão da pele (FITZGERALD et al. 2018, HADDAD et al. 2017, BREITHAUPT; FITZGERALD 2015).

4.4. HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

A hidroxiapatita de cálcio, principal componente mineral dos ossos e dentes, é uma substância natural encontrada em humanos, tornando-a biocompatível e contribuindo para suas propriedades não antigênicas (TANSAVATDI; MANGAT, 2011). No Brasil, esse bioestimulador de colágeno sintético, é conhecido pelos nomes comerciais Radiesse® (Merz Pharma, Frankfurt, Alemanha) e Rennova® Diamond Lido (Rennova, Goiânia, Brasil), ambos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). De modo geral, as partículas desse produto são compostas de 35% de microesferas de hidroxiapatita de cálcio, com tamanho variando entre 25-45 mm, suspensas em um gel aquoso composto por glicerina, água e carboximetilcelulose (LIMA & SOARES 2020, TANSAVATDI ; MANGAT, 2011).

A formulação permite uma correção de defeito de volume na proporção de 1:1 (implante-tecido) e minimiza a necessidade de supercorreção. Apesar de preenchimento e elevação imediatos serem observados, o mesmo se dissipa nas próximas semanas, enquanto o CaHA permanece no local da injeção (BREITHAUPT ; FITZGERALD 2015). Além disso, os enchimentos de hidroxiapatita de cálcio são atóxicos, não mutagênicos, não antigênicos e não irritantes, provando ser um produto seguro e biocompatível.

4.4.1 MECANISMO DE AÇÃO

Os preenchedores de hidroxiapatita de cálcio fornecem um preenchimento e sustentação imediatos promovidos pelo gel carreador, o qual é absorvido nos próximos meses. A hidroxiapatita de cálcio por sua vez permanece no sítio de injeção formando um arcabouço, para uma rede de fibrina, fibroblastos e macrófagos (TANSAVATDI ; MANGAT, 2011). Estudos de análise histológica e imuno-histoquímica mostraram uma resposta local histiocítica e fibroblástica resultando em nova produção de colágeno ao redor das microesferas (MARMUR et al. 2004, BERLIN et al. 2008) em dois passos, , onde o colágeno tipo I gradualmente substitui o colágeno tipo III (YUTSKOVSKAYA et al. 2014) . Essa síntese de novo colágeno pode ocorrer em 4 semanas após injeção e tem sido observada por 3, 6 e 12 meses após o tratamento (CASABONA et al. 2017; BERLIN et al. 2008), sendo que a mais alta deposição de novo colágeno e elastina ocorre entre 4 meses após a injeção com estabilidade atingida por 9 meses (GOLDIE et al. 2018). As

microesferas de CaHA gradualmente são eliminadas pelo organismo através da fagocitose por macrófagos, que decompõem as microesferas em íons cálcio e fosfato, eliminados pela urina (MIRANDA 2015; BENTKOVER 2009).

É classificado 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 (BREITHAUPT ; FITZGERALD 2015, BERLIN et al. 2008)

4.4.2. INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES

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 (MIRANDA 2015). CaHA é atualmente aprovado para correção de rugas e dobras faciais moderadas a graves, como sulcos nasolabiais e para aumento facial em pacientes com lipoatrofia facial. Também pode ser utilizado para rejuvenescimento facial em áreas de ríntides profunda e sulcos como a comissura oral, dobras infracomissurais, ríntides glabellares profundas (RAUSO et al. 2013, FLORES ; GONZÁLEZ, 2011, DONIS et al. 2015). Relatos na literatura mostram vantagens para uso em áreas de perda de volume, como o sulco pré-papada, regiões malar e submalar (TANSAVATDI ; MANGAT, 2011). Os relatos também indicam que depressões de cicatrizes de acne e assimetrias de contorno pós-rinoplastia ao longo do dorso nasal e ponta também foram abordadas com sucesso usando a hidroxiapatita de cálcio (STUPAK et al. 2007).

Algumas regiões são contraindicadas a aplicação de CaHA, por serem áreas de hiper-mobilidade permitindo a movimentação do produto e formação de nódulos, como como a glabella, área periorbicular e lábios (LOGHEM et al. 2015, MIRANDA 2015, FLORES ; GONZÁLEZ, 2011). Além dessas contraindicações, a CaHA também não é indicada para combinações de tratamentos com preenchedores permanentes, como silicone e polimetilmetacrilato (JACOVELLA 2008).

Os eventos adversos mais comuns são leves, hematomas, edema, eritema e dor, os quais são resolvidos espontaneamente em 1 a 5 dias, estando relacionados à injeção (de ALMEIDA et al. 2019; GOLDIE et al.2018). Outros efeitos adversos, como formação de nódulos, granulomas, celulite e necrose também foram relatados em casos de tratamento com a CaHA, e assim como em todos os preenchedores dérmicos, grande parte

desses eventos adversos podem ser evitados com planejamento e técnica adequada (LOGHEM et al. 2015).

4.4.3. ORIENTAÇÕES PARA APLICAÇÃO

Com mais de 20 anos de uso na área médica, a hidroxiapatita de cálcio é comercializada pronta para uso, em seringas descartáveis de 0,8 mL e 1,5 mL, não necessitando de manuseio especial, sendo apenas recomendado pelo fabricante a homogeneização do produto. Contudo, a CaHA não diluída é um produto altamente viscoelástico que o torna ideal para implantação profunda e aumento de volume (MELAND et al. 2016, LOGHEM et al. 2015), sendo que para uma injeção superficial e de mais fácil disseminação, tem sido indicado diluição com lidocaína e/ou solução salina (MELAND et al.2016; BUSSO ; VOIGTS 2008).

Proporções de diluição mais baixas (<1:1) fornecem volume e remodelação dérmica, enquanto a diluição de 1:1 podem ser mais eficazes para fornecer bioestimulação. Injeção mais superficial de CaHA menos diluído pode levar à visibilidade do produto, especialmente em áreas de pele fina ou mais escura. Nesses casos, diluições mais altas podem ser recomendadas. A diluição adequada envolve a conexão de uma seringa LuerLock contendo diluente para uma seringa de CaHA , através de um adaptador de transferência. Ambas seringas devem ser grandes o suficiente para acomodar facilmente a combinação de produto e diluente. Pelo menos 20 passagens entre as seringas são recomendadas para garantir homogeneidade do produto (de ALMEIDA et al. 2019; GOLDIE et al. 2018).

Este bioestimulador é mais frequentemente injetado em um plano subdérmico pelo qual a cânula não deve ser facilmente visível na superfície da pele. O material também pode ser colocado em um plano subcutâneo ou diretamente sobre o periósteo especialmente para aumentar o esqueleto ósseo da face (GRAIVIER et al. 2007). Se o material for injetado em um plano supraperiosteal, o material geralmente é depositado em bolus seguido de massagem manual para moldar o efeito desejado. A colocação subdérmica do material é realizada de forma retrógrada usando um padrão linear, rosqueado e em leque (TANSAVATDI ; MANGAT, 2011). Para o tratamento de face, uma diluição de 1:1 e usualmente 1 seringa por sessão são indicados (de ALMEIDA et al. 2019).

4.5. POLICAPROLACTONA

Um estimulador de colágeno biodegradável, Ellansé® (Sinclair Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido), que combina durabilidade e resultado imediato, foi introduzido no mercado europeu de estética em 2009 e desde então está disponível em mais de 80 países, inclusive no Brasil. Este produto exclusivo é composto por microesferas de um polímero totalmente bioabsorvível, a policaprolactona (PCL), em um carreador de gel aquoso de carboximetilcelulose (CMC). Os componentes CMC e PCL são bem conhecidos e foram classificados como seguros pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As microesferas PCL têm entre 25–50 µm de tamanho e, portanto, são protegidas da fagocitose (MORHENN et al. 2002). Elas são totalmente esféricas, perfeitamente lisas e adaptadas de forma ideal para uso em tratamentos estéticos (LAESCHKE 2004). Sua biocompatibilidade e biodegradação foram extensivamente estudadas. Resumidamente, a biodegradação e a biorreabsorção do PCL ocorrem por meio da hidrólise das ligações éster, levando aos produtos finais CO₂ e H₂O que são totalmente eliminados do corpo (de MELO et al. 2014).

Uma característica importante deste estimulador baseado em PCL é sua capacidade de estimular a síntese de novo colágeno. Enquanto o carreador de gel CMC é gradualmente reabsorvido por macrófagos em 6–8 semanas, as microesferas PCL estimulam a neocolagênese (NICOLAU ; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, 2013). A deposição de colágeno recém-sintetizado ao redor das microesferas PCL foi demonstrada por análises histológicas e histoquímicas de biópsias de pele de animais tratados, mostrando que o colágeno tipo I torna-se progressivamente predominante sobre o colágeno tipo III, alcançando assim resultados qualitativos mais precoces e superiores do que outros produtos reabsorvíveis com efeito duradouro (NICOLAU ; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, 2013).

Estão disponíveis quatro versões do estimulador baseado em PCL: Ellansé-S (“short”, versão S), Ellansé-M (“médium”, versão M), Ellansé-L (“long”, versão L) e Ellansé-E (“extra long”, versão E versão) com expectativa de longevidade *in vivo* de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente. A duração da ação depende do comprimento inicial da cadeia polimérica e do tempo de biorreabsorção total do produto (CARRUTHERS et al. 2015). A longa duração da ação torna este produto ideal para pacientes que buscam resultados duradouros.

4.5.1 MECANISMO DE AÇÃO

O preenchimento de PCL tem um efeito duplo, um efeito imediato e um efeito sustentado de longo prazo. O efeito imediato está relacionado ao gel CMC pela capacidade de preenchimento do volume injetado e pelas propriedades altamente higroscópicas do CMC. As propriedades reológicas com alta elasticidade (valor G' em torno de 1000 Pa) contribuem para a formação e colocação ótima da rede no tecido com distribuição uniforme das microesferas, evitando a migração. O gel CMC é reabsorvido em 2 a 3 meses. O efeito imediato é seguido por um efeito sustentado graças ao colágeno produzido e ao scaffold 3D formado, feito de microesferas PCL uniformemente distribuídas incorporadas com fibras de colágeno interagindo com o ambiente celular e evitando a formação de aglomerados. O depósito de colágeno leva ao prolongamento do efeito sustentado (CHRISTEN ; VERCESI 2020).

A resposta à injeção do produto, como em qualquer injeção, que cria uma lesão desencadeia um processo de reparação tecidual. O colágeno induzido pelo preenchedor PCL segue a cascata de cicatrização caracterizada por três fases principais: inflamação, proliferação e remodelação; a formação de tecido de granulação e o aparecimento precoce de colágeno tipo III são seguidos pela produção e deposição de colágeno tipo I a longo prazo, na fase de remodelação (RITTIÉ 2016).

O enchimento de PCL é feito de microesferas de PCL de 25–50 µm de tamanho que as protegem da fagocitose (LAESCHKE 2004). Não apenas o tamanho, mas também a forma tem demonstrado grande influência na reação do tecido. A forma, redonda ou irregular, determina o grau de reação. As microesferas de PCL são regulares, esféricas com superfície lisa, características conhecidas por serem ótimas para minimizar a reação inflamatória (LAESCHKE 2004, MATGALA et al. 1976). Além disso, a forma das microesferas é mantida durante a primeira fase de degradação em massa, como um resultado das propriedades do PCL, conforme mencionado anteriormente; essas características particulares permitem que as microesferas sejam incorporadas às fibras de colágeno tipo I recém-formadas, criando uma rede regular que permanece no local durante a degradação das microesferas de PCL. O colágeno que é formado e depositado mantém o efeito sustentado (CHRISTEN ; VERCESI 2020).

4.5.2. INDICAÇÕES E CONTRA INDICAÇÕES

A PCL possui a capacidade de reparar áreas que necessitam de volume e preenchimento. Desta forma, o tratamento pode ser indicado para várias áreas da face (superior, médio e inferior) com o objetivo de corrigir defeitos descendentes de gordura e contorno causados pela perda de volume nos compartimentos profundos de gordura e na plataforma craniofacial (de MELO et al. 2017).

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 (GADALARI et al. 2015, MOERS-CARPI ; SHERWOOD 2013, FIGUEIREDO 2013).

Apesar de ser uma opção de tratamento para várias áreas da face, existem algumas regiões em que a aplicação de PCL é contra-indicada, como na região periorbital (pálpebras, olheiras, “pés de galinha”) e glabella, devido ao risco de eventos isquêmicos oculares que podem levar à cegueira, e lábios (LIMA ; SOARES 2020). Também são contraindicados pacientes com doença autoimune, gravidez, amamentação, medicação atual com esteróides em altas doses, diabetes não controlada, síndrome metabólica, quaisquer sinais de infecção na área tratada, herpes ativo e distúrbios de coagulação/hemorragia (de MELO et al. 2017), 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 (LIMA ; SOARES 2020).

Os efeitos colaterais menores mais frequentes, são inchaço/edema, o qual desaparece após poucos dias, e é comum a todos os preenchimentos dérmicos. Também podem ser observados, nódulos inflamatórios/granulomas, que geralmente estão ligados a erros técnicos, como injeções muito superficiais ou injeções em bolus, e sobrecorreção (CHRISTEN ; VERCESI 2020, de MELO et al. 2017).

4.5.3. ORIENTAÇÕES PARA APLICAÇÃO

Como dito anteriormente, há quatro versões de comercialização de PCL disponíveis no mercado estético em seringas estéreis de 1,0 ml prontas para uso. Anestésico tópico pode ser oferecido para gerenciamento de dor durante o tratamento, e uma adição de lidocaína 2% ao preenchedor sem nenhum dano às propriedades físicas ao

produto (de MELO ; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, 2012), evitando-se a necessidade de realizar bloqueios nervosos ou infiltração local, reduzindo o tempo de tratamento e evitando a distorção do tecido que pode ser causada pela injeção de anestésicos locais. Para isso, recomenda-se a adição de 0.2 ml de lidocaína misturada com 1 ml do preenchedor dérmico, devendo ser feito pelo menos de 15 a 20 movimentos de mixagem, com conector Luer Lock (LIMA ; SOARES 2020).

Quanto aos planos e injeção o produto deve ser injetado no plano subcutâneo, ou mais profundo, no plano supraperiosteal. Para injeções subcutâneas, rosca linear, leque ou hachura cruzada são as técnicas recomendadas. O bolus requer pequenas quantidades (não superiores a 0,2 mL) a serem injetadas para criar um gradiente de baixa pressão. A área tratada deve ser massageada suavemente imediatamente depois para garantir uma distribuição uniforme (de MELO et al. 2017).

É importante ressaltar que a capacidade bioestimulatória faz com que não haja necessidade de sobrecorreção, pois a síntese de colágeno subsequente será suficiente para obter o resultado desejado. Em áreas com cobertura deficiente de tecidos moles, como nariz, linhas de marionete e pré-papada, recomenda-se subcorreção, até que seja adquirida experiência suficiente com o bioestimulador.

4.6. CUIDADOS PÓS OPERATÓRIOS

Após o tratamento, independentemente do produto utilizado, os pacientes devem ser instruídos a manter o rosto limpo, não usar maquiagem e evitar exposição ao calor e radiação (sauna, sol), natação e consumo de álcool nas primeiras 24 horas (URDIALES-GÁLVEZ et al. 2017). O paciente deve evitar qualquer exercício vigoroso por um dia ou dois para minimizar edema e eritema. Se eles experimentarem leve dor, recomenda-se antiinflamatórios não-esteroidais. Como mencionado anteriormente, os pacientes devem ser avisados de que pode inchar bastante após injeções de Radiesse, mas isso vai resolver em alguns dias. Após o tratamento com PLLA, recomenda-se que o paciente massageie as áreas tratadas cinco vezes ao dia, 5 minutos por 5 dias (regra dos cinco). Isso ajuda a aumentar a circulação nas áreas tratadas (BREITHAUPT ; FITZGERALD 2015).

5 DISCUSSÃO

A perda de colágeno, componente estrutural e de suporte da pele, leva ao envelhecimento facial, flacidez e rugas. Os bioestimuladores de colágenos são produtos que auxiliam na produção de colágeno pelo próprio organismo, sendo um procedimento minimamente invasivo, seguro e eficiente com resultados visíveis à longo prazo (MIRANDA 2015; MONTEIRO ; PARADA 2010). A PCL, PLLA e CaHA são os bioestimuladores de colágeno mais consagrados no mercado brasileiro, todos possuem um efeito também preenchedor, são biodegradáveis e semipermanentes e tem duração de efeitos na pele em tempos diferentes (TANSAVATDI ; MANGAT, 2011, GOLDBERG et al. 2013, CHRISTEN ; VERCESI 2020, LIMA ; SOARES 2020).

De acordo com BREITHAUPT ; FITZGERALD (2015) a CaHA pode durar até um ano ou mais em muitos pacientes. O PLLA e o PCL tem duração maior podendo chegar a 24 meses (FITZGERALD et al. 2018; CARRUTHERS et al. 2015). É importante ressaltar que o Ellansé – PCL tem o maior tempo de efeito de duração, possui três versão do estimulador baseado em PCL o Ellansé-S (versão curta, versão S), Ellansé-M (versão média, versão M), Ellansé-L (versão longa, versão L) com longevidade de 1, 2 e 3 anos respectivamente (CARRUTHERS et al. 2015) e tinha a versão Ellansé-E (versão extra longa, E) que foi retirada do mercado pela Sinclair Pharma, mas mantida essa opção na Comunidade Europeia e nos EUA .

Todos os bioestimuladores de colágeno PCL, PLLA e o CaHA possuem a capacidade de reparar e volumizar a pele da face através de preenchimento com obtenção de excelentes resultados, satisfazendo a previsibilidade tanto do cirurgião dentista harmonizador como do paciente. As áreas de aplicação do PCL na face incluem a área superior, área central e área inferior, sendo as contra indicações especificamente na região periorbital como na pálpebras, olheiras, “pés de galinha”, glabella, devido risco de eventos isquêmicos oculares que podem levar à perda da visão, e nos lábios (de MELO et al. 2017). Reações comuns como edema ou vermelhidão geralmente desaparecem sozinhas (de MELO et al. 2017, CHRISTEN ; VERCESI 2020). Já o PLLA são mais aplicado nas regiões temporal e zigomática, e também casos de uso no contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes (LIMA ; SOARES 2020)., e as reações adversas aparecem principalmente nos locais de injeção do produto, como equimoses, hematomas, edema, pápulas, nódulos e granulomas

(FITZGERALD et al. 2018, HADDAD et al. 2017, BREITHAUPT ; FITZGERALD 2015). A CaHA tem também sua recomendação de aplicação das melhores áreas faciais a serem tratadas como as linhas de sorriso, linhas de marionete, cantos da boca, prega pré-maxilar, rugas do queixo e rugas, dobras faciais (RAUSO et al. 2013, FLORES ; GONZÁLEZ, 2011, DONIS et al. 2015). Os eventos adversos mais comuns observados na face são hematomas, vermelhidão, inchaço, dor, coceira e outros efeitos colaterais locais (de ALMEIDA et al. 2019; GOLDIE et al.2018).

Como propriedades ideais, é desejável que os produtos para preenchimento e biestimuladores sejam de origem não-animal, biocompatíveis e biodegradáveis, com baixo risco de reação alérgica, não sejam permanentes e apresentem baixa incidência de efeitos colaterais (LIMA ; SOARES 2020). As principais marcas presentes no mercado brasileiro contemplam essas características. Algumas recomendações para evitar efeitos indesejáveis, independente do material utilizado, é realizar a injeção lenta, moldar delicadamente, e não corrigir excessivamente o volume evitando o risco de sobrecorreção (de ALMEIDA et al. 2019; LIMA ; SOARES 2020).

Após o tratamento, independentemente do produto utilizado, os pacientes devem ser instruídos a manter o rosto limpo, não usar maquiagem e evitar exposição ao calor e radiação (sauna, sol), natação e consumo de álcool nas primeiras 24 horas (URDIALES-GÁLVEZ et al. 2017). O paciente deve evitar qualquer exercício vigoroso por um dia ou dois para minimizar edema e eritema. Se eles experimentarem leve dor, recomenda-se antiinflamatórios não-esteroidais. Os pacientes devem ser avisados de que pode inchar bastante após injeções de CaHA mas isso vai resolver em alguns dias. Após o tratamento com PLLA, recomenda-se que o paciente massageie as áreas tratadas cinco vezes ao dia, 5 minutos por 5 dias (regra dos cinco). Isso ajuda a aumentar a circulação nas áreas tratadas (BREITHAUPT ; FITZGERALD 2015).

6 CONCLUSÃO

Procedimentos médicos estéticos com preenchimento dérmico estão tornando-se cada vez mais popular. PLLA, CaHA e PCL estão entre os preenchedores sintéticos da nova geração de bioestimuladores, com características de biocompatibilidade e capacidade de induzir a produção de colágeno, os quais têm se mostrado efetivos na ação de rejuvenescimento cutâneo. O mecanismo de ação do PLLA, CaHA e PCLA é semelhante, e se resumem em ativar a produção de colágeno endógena. Apesar da duração do efeito ser variável, pode-se dizer que de modo geral, todos os três preenchedores apresentam de média à longa duração, a depender da dosagem utilizada. Em relação aos efeitos adversos, recomenda-se que as recomendações pré, durante e pós operatórias sejam firmemente seguidas, a fim de minimizar possíveis complicações, que em sua maior parte, são efeitos leves e passageiros. Também é fundamental que os procedimentos sejam realizados por profissionais experientes, uma vez que até o momento do presente estudo, não há um agente reversor para esses bioestimuladores.

REFERÊNCIAS

ATTENELLO, Natalie Huang; COREY, Maas. Injectable fillers: review of material and properties. **Facial plastic surgery**, v. 31, n. 1, p. 29-34, 2015.

BENTKOVER, Stuart H. The biology of facial fillers. **Facial plastic surgery**, v. 25, n. 2, p. 73-85, 2009.

BERLIN, Alexandre; HUSSAIN, Mussarratt; GOLDBERG, David. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immunohistochemical analysis. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 34, n. 1, p. 64-67, 2008.

BUSSO, Mariano; VOIGTS, Robert. An investigation of changes in physical properties of injectable calcium hydroxylapatite in a carrier gel when mixed with lidocaine and with lidocaine/epinephrine. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 34, n. 1, p. 16-23, 2008.

BREITHAUPT, Andrew; FITZGERALD, Rebecca. Collagen Stimulators: Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyl Apatite. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 23, n. 4, p. 459-469, 2015.

CARRUTHERS, Jean; CARRUTHERS, Alastair, HUMPHREY, Shannon. Introduction to Fillers. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 136, n.5, p. 120S-131S, 2015.

CASABONA, Gabriela; PEREIRA, Gregório. Microfocused Ultrasound with Visualization and Calcium Hydroxylapatite for Improving Skin Laxity and Cellulite Appearance. **Plastic and reconstructive surgery. Global open**, v. 5, n. 7, p. 1388, 2017.

CHRISTEN, Marie-Odile; VERCESI, Franco. 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.

Cosmetic Surgery National Data Bank statistics. **The American Society for Aesthetic Plastic Surgery**. 2017.

COTOFANA, Sebastian; FRATILA, Alina, SCHENCK, Thilo, REDKA-SWOBODA, Wolfgang; ZILINSKY, Isaac; PAVICIC, Tatjana. The Anatomy of the Aging Face: A Review. **Facial plastic surgery**, v. 32, n. 3, p. 253-260, 2016.

DE ALMEIDA, Ada Trindade; FIGUEREDO, Vinicius; DA CUNHA, Ana Lúcia Gonzaga; CASABONA, Gabriela; COSTA DE FARIA, Joana; ALVES, Emerson; SATO, Mauricio; BRANCO, Adeíza; GUARNIERI, Christine; PALERMO, Eliandre. Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. **Plastic and reconstructive surgery. Global open**, v. 7, n. 3, p. 2160, 2019.

DE MELO, Francisco; NICOLAU, Pierre; PIOVANO, Luca; LIN, Shang-Li; BAPTISTA-FERNANDES, Tiago; KING, Martin; CAMPORESE, Alessandra; HONG, Kyungkook; KHATTAR, Maria; CHRISTEN, Marie-Odile. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 10, p. 431-440, 2017.

DE MELO, Francisco; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, Joanna. Investigation of physical properties of a polycaprolactone dermal filler when mixed with lidocaine and lidocaine/epinephrine. **Dermatology and therapy**, v. 2, n. 1, p. 13, 2012.

DONIS, Adriana; GUTIÉRREZ, Patricia; DOMÍNGUEZ, Natalia; MORENO, Gustavo; ÁVILA, Javier. Revisión de materiales de relleno. **Dermatología CMQ**, v. 13, n. 1, p. 54-64, 2015.

FARKAS, Jordan; PESSA, Joel; HUBBARD, Bradley; ROHRICH, Rod. The Science and Theory behind Facial Aging. **Plastic and reconstructive surgery. Global open**, v. 1, n. 1, p. 8-15, 2013.

FIGUEIREDO, Vitor Manuel. A five-patient prospective pilot study of a polycaprolactone based dermal filler for hand rejuvenation. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 12, n. 1, p. 73-77, 2013.

FITZGERALD, Rebecca; BASS, Lawrence; GOLDBERG, David; GRAIVIER, Miles; LORENC, Paul. Physiochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). **Aesthetic surgery journal**, v. 38, n. 1, p. S13-S17, 2018.

FLORES, Ismael; GONZÁLEZ, Jorge. Materiales de relleno en dermatología. **Dermatología CMQ**, v. 9, n. 4, p. 275-283, 2011.

GALADARI, Hassan; VAN ABEL, Daan; AL NUAMI, Khawla; AL FARESI, Fatima; GALADARI, Ibrahim. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 14, n. 1, p. 27-32, 2015.

GOGOLEWSKI, S; JOVANOVIĆ, M; PERREN, SM; DILLON, JG; HUGHES, MK. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). **Journal of biomedical materials research**, v. 27, n. 9, p. 1135-1148, 1993.

GOLDBERG, David; GUANA, Adriana; VOLK, Andrea; DARO-KAFTAN, Elizabeth. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 6, p. 915-922, 2013.

GOLDIE, Kate; PEETERS, Wouter; ALGHOUL, Mohammed; BUTTERWICK, Kimberly; CASABONA, Gabriela; CHAO, Yates; COSTA, Joana; EVIATAR, Joseph; FABI, Sabrina; LUPO, Mary; SATTLER, Gerhard; WALDORF, Heidi;

YUTSKOVSKAYA, Yana; LORENC, Paul. Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 1, p. 32-41, 2018.

GRAIVIER, Miles; BASS, Lawrence; BUSSO, Mariano; JASIN, Michael; NARINS, Rhoda; TZIKAS, Thomas. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 120, n. 6, p. 55-66, 2007.

HADDAD, Alessandra; KADUNC, Victoria; GUARNIERI, Christine; NOVIELLO, Juliana; CUNHA, Marisa; PARADA, Meire; Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. **Surgical Cosmetic Dermatology**, v. 9, n. 1, p. 60-71, 2017.

HAMILTON, Douglas; GAUTHIER, Nelly; ROBERTSON, Brent. Late-onset, recurrent facial nodules associated with injection of poly-L-lactic acid. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 34, n. 1, p. 123-126; 2008.

JACOVELLA, Patricio. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation. *Clinical interventions in aging*, v. 3, n. 1, p. 161-174, 2008.

KANITAKIS, Jean. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European journal of dermatology** , v. 12, n. 4, p. 390-399, 2002.

KHAVKIN, Jeannie; ELLIS, David. Aging skin: histology, physiology, and pathology. **Facial plastic surgery clinics of North America**, v. 19, n. 2, p.229-334, 2011.

LACOMBE, Victor. Sculptra: a stimulatory filler. **Facial plastic surgery**, v. 25, n. 2, p. 95-p9, 2009 .

LAESCHKE, Klaus. Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. **Seminars in cutaneous medicine and surgery**, v. 23, n. 4, p. 214-217, 2004.

LANGTON, AK; SHERRATT, MJ; GRIFFITHS, CE; WATSON, RE. A new wrinkle on old skin: the role of elastic fibres in skin ageing. **International journal of cosmetic science** , v. 32, n. 5, p. 330-339, 2010.

LEMPERLE, Gottfried; DE FAZIO, Stefania; NICOLAU, Pierre. ArteFill: a third-generation permanent dermal filler and tissue stimulator. **Clinics in plastic surgery** , v. 33, n. 4, p. 551-565, 2006.

LIMA, Natália; SOARES, Marilia. Use of collagen biostimulators in orofacial harmonization. **Clinical and laboratorial research in dentistry**, v. 24, p. 1-18, 2020.

LIN, Shang-Li; CHRISTEN, Marie-Odile. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 19, n. 8, p. 1907-1914, 2020.

LOGHEM, Jani; YUTSKOVSKAY, Yana; PHILIP WERSCHLER, Wm. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 8, n. 1, p. 38-49, 2015.

MARMUR, Ellen; PHELPS, Robert; GOLDBERG, David. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. **Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology**, v. 6, n. 4, p. 223-226, 2004.

MATLAGA, BF; YASENCHAK, LP; SALTHOUSE, TN. Tissue response to implanted polymers: the significance of sample shape. **Journal of biomedical materials research**, v. 10, n. 3, p. 391-397, 1976.

MCCULLOUGH, Jerry; KELLY, Kristen. Prevention and treatment of skin aging. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1067, p. 323-331, p. 2006.

MELAND, Melissa; GROPPPI, Chris; LORENC, Paul. Rheological Properties of Calcium Hydroxylapatite With Integral Lidocaine. **Journal of drugs in dermatology**, v. 15, n. 9, p. 1107-1110, 2016.

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.

MOERS-CARPI, Marion Michaela; SHERWOOD, Sally. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 3, p. 457-463, 2013.

MOERS-CARPI, Marion; CHRISTEN, Marie-Odile; DELMAR, Henry; BRUN, Patrick; BODOKH, Isaac; KESTEMONT, Philippe. European Multicenter Prospective Study Evaluating Long-Term Safety and Efficacy of the Polycaprolactone-Based Dermal Filler in Nasolabial Fold Correction. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 47, n. 7, p. 960-965, 2021.

MONTEIRO, Erica; PARADA, Meire. Preenchimentos faciais – parte um. **Revista Brasileira de Medicina**, v.67, n. 4, p. 4-6, 2010.

MORHENN, Vera; LEMPERLE, Gottfried; GALLO, Richard. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 28, n. 6, p. 484-490, 2002 .

NAYLOR, Elizabeth; WATSON, Rachel; SHERRATT, Michael. Molecular aspects of skin ageing. **Maturitas**, v. 69, n. 3, p. 249-256, 2011.

NICOLAU, Pierre. Neocollagenesis after injection of a polycaprolactone based dermal filler in a rabbit. **European Journal of Aesthetic Medicine and Dermatology**, v. 3, n. 1, p. 19–26, 2013.

RATNER, Buddy; BRYANT, Stephanie. Biomaterials: where we have been and where we are going. **Annual review of biomedical engineering**, v. 6, p. 41-75, 2004.

RAUSO, Raffaele; CURINGA, Giuseppe; RUSCIANI, Antonio; COLELLA, Giuseppe; AMORE, Roberto; TARTARO, Gianpaolo. Safety and efficacy of one-step rehabilitation of human immunodeficiency virus-related facial lipoatrophy using an injectable calcium hydroxylapatite dermal filler. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 12, p. 1887-1894, 2013.

RENDON, Marta. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-L-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 11, n. 2, p. 93-100, 2012.

RITTIÉ, Laure. Cellular mechanisms of skin repair in humans and other mammals. **Journal of cell communication and signaling**, v. 10, n. 2, p. 103-120, 2016 .

SHIN, Jung-Won; KWON, Soon-Hyao; CHOI, Ji-Young; NA Jung-Im; HUH, Chang-Hun; CHOI, Hye-Ryung; PARK, Kyung-Chan. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2126, 2019.

STUPAK, Howard; MOULTHROP, Thomas; WHEATLEY, Patricia; TAUMAN, Allison; JOHNSON, Calvin. Calcium hydroxylapatite gel (Radiesse) injection for the correction of postrhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. **Archives of facial plastic surgery** , v. 9, n. 2, p. 130-136, 2007.

SWIFT, Arthur; LIEW, Steven; WEINKLE, Susan; GARCIA, Julie; SILBERBERG, Michael. The Facial Aging Process From the "Inside Out". **Aesthetic surgery journal**, v. 41, n. 10, p. 1107-1119, 2021.

TANAKA, Yohei; TSUNEMI, Yuichiro; KAWASHIMA, Makoto; TATEWAKI, Naoto; NISHIDA, Hiroshi. Objective assessment of skin tightening in Asians using a water-filtered near-infrared (1,000-1,800 nm) device with contact-cooling and freezer-stored gel. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 6, p. 167-176, 2013 .

TANSAVATDI, Kristina; MANGAT, Devinder. Calcium hydroxyapatite fillers. **Facial plastic surgery**, v. 27, n. 6, p. 510-516, 2011.

TESTON, Ana Paula; NARDINO, Deise; PIVATO, Leandro. Envelhecimento Cutâneo: Teoria dos radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. **Revista Uningá Review**, v. 1, p. 71-84, 2010.

UITTO; J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. **J Drugs Dermatol**. 2008 Feb;7(2 Suppl):s12-6. PMID: 18404866.

URDIALES-GÁLVEZ, Fernando; DELGADO, Nuria; FIGUEIREDO, Vitor; LAJO-PLAZA, José; MIRA, Mar; ORTÍZ-MARTÍ, Francisco; DEL RIO-REYES, Rosa; ROMERO-ÁLVAREZ, Nazaret; DEL CUETO, Sofía; SEGURADO, María; REBENAQUE, Cristina. Preventing the Complications Associated with the Use of Dermal Fillers in Facial Aesthetic Procedures: An Expert Group Consensus Report. **Aesthetic plastic surgery**, v. 41, n. 3, p. 667-677, 2017.

VARANI, James; SCHUGER, Lucia; DAME, Michael; LEONARD, Christina; FLIGIEL, Suzanne; KANG, Sewon; FISHER, Gary; VOORHEES, Voorhees. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. **The Journal of investigative dermatology**, v. 122, n. 6, p. 1471-1479, 2004,

VLEGGGAAR, Danny; FITZGERALD, Rebecca; LORENC, Paul; ANDREWS, Todd; BUTTERWICK, Kimberly; COMSTOCK, Jody; HANKE, William; O'DANIEL, Gerald; PALM, Melanie; ROBERTS, Wendy; SADICK, Neil; TELLER, Craig. Consensus recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial and nonfacial volumization. **Journal of drugs in dermatology**, v. 13, n. 4, p. 44-51, 2014

VLEGGGAAR, Danny. Facial volumetric correction with injectable poly-L-lactic acid. **Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 11, p. 1511-1517, 2005.

WOERLE, Birgit; HANKE, William; SATTLER, Gerhard. Poly-L-lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. **Journal of drugs in dermatology**, v. 3, n. 4, p. 385-389, 2004.

YUTSKOVSKAYA, Yana; KOGAN, Evgenjia; LESHUNOV, Eugene. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. **Journal of drugs in dermatology**, v. 13, n. 9, p. 1047-1052, 2014.

ZARGARAN, David; ZOLLER, Florence; ZARGARAN, Alexander; WEYRICH, Tim; MOSAHEBI, Afshin. Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. **International journal of cosmetic science**, v. 44, n. 4, p. 414-420, 2022.