



FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ODONTOLOGIA DE VOLTA REDONDA

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

DANIELLE CRISTINA FERNANDES

**BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO ÁCIDO POLILÁTICO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

VOLTA REDONDA

2022



FACSETE – FACULDADE SETE LAGOAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ODONTOLOGIA DE VOLTA REDONDA

ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL

DANIELLE CRISTINA FERNANDES

**BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO ÁCIDO POLILÁTICO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso superior em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Orientador: Juliana Sara da Silva Fonseca

VOLTA REDONDA

2022



Danielle Cristina Fernandes

**BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO ÁCIDO POLILÁTICO: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Monografia apresentada ao curso superior em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

Área de Concentração: Odontologia

Aprovada em 17 / 03 / 2022 pela banca constituída dos seguintes professores:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Bruno Vargas Coutinho", is positioned above a horizontal line.

Prof. Bruno Vargas Coutinho

Prof. Juliana Sara da Silva Fonseca

A minha família pelo suporte e apoio ao longo de todo este caminho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que estiverem comigo ao longo desta jornada, em especial a Deus, pela vida, saúde e pelas oportunidades vividas até aqui.

A minha família que sempre foram o suporte necessário.

Aos professores pela transmissão de seu conhecimento que me fizeram ser hoje a profissional que me tornei.

Muito obrigada.

“O conhecimento é transformador, a cada aprendizado um novo horizonte surge”

Douglas Mendes

RESUMO

O ácido poli-L-láctico injetável (PLLA) é um polímero sintético biodegradável que estimula a produção de colágeno, levando à restauração gradual do volume. O objetivo desta pesquisa é analisar a utilização do ácido poliláctico como um bioestimulador de colágeno através de uma revisão da literatura, enfocando suas indicações, vantagens e desvantagens. Após a obtenção e análise de dados foram pré selecionados 42 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão e análise aprofundada foram incluídos neste estudo 20 estudos. Todos os autores descrevem que o ácido Poli- L -láctico (PLLA) é um polímero biocompatível biodegradável, sintético capaz de ser adaptado em várias características morfológicas desejadas. Embora os preenchimentos injetáveis tenham um perfil de segurança relativamente alto em comparação com procedimentos de rejuvenescimento mais invasivos, eventos adversos graves, incluindo injeções intra-arteriais, necrose e sintomas visuais, como cegueira, foram documentados. O ácido poli-L-láctico (PLLA) é uma substância sintética, biologicamente compatível, o tratamento com PLLA é uma abordagem eficaz para direcionar vários componentes do envelhecimento no rosto, pescoço e decote, o que pode ser realizado de forma eficiente e segura.

Palavras-chave: Ácido poli-L-láctico, PLLA, bioestimulador.

ABSTRACT

Injectable poly-L-lactic acid (PLLA) is a synthetic biodegradable polymer that stimulates collagen production, leading to gradual restoration of volume. The aim of this research is to analyze the use of polylactic acid as a collagen biostimulator through a literature review, focusing on its indications, advantages and disadvantages. After obtaining and analyzing data, 42 articles were pre-selected and after applying the inclusion criteria and in-depth analysis, 20 studies were included in this study. All authors describe that Poly-L-lactic acid (PLLA) is a biocompatible, synthetic, biodegradable polymer capable of being adapted to various desired morphological characteristics. Although injectable fillers have a relatively high safety profile compared to more invasive rejuvenation procedures, serious adverse events including intra-arterial injections, necrosis and visual symptoms such as blindness have been documented. Poly-L-lactic acid (PLLA) is a synthetic, biologically compatible substance, PLLA treatment is an effective approach to address various components of aging in the face, neck and décolleté, which can be done efficiently and safely.

Keywords: Poly-L-lactic acid, PLLA, biostimulator.

LISTA DE SIGLAS

Ácido poli-l- láctico (PLLA)

Hidroxiapatita de cálcio (CaHA)

Policaprolactona (PCL)

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Descrição do caso de injeção de PLLA para correção de deformidade do contorno pós-cirúrgico. (A) e (B) Imagens de pré-tratamento de uma mulher de 54 anos solicitando tratamento para deformidade do contorno de partes moles abdominal secundária a lipoaspiração abdominal previamente realizada. O paciente foi submetido a seis sessões de tratamento no total com PLLA injetável para corrigir a deformidade do contorno pós-cirúrgico.17
- Figura 2:** Efeito após preenchimento com Ácido Poli-L-Láctico.....18
- Figura 3:** Nódulo firme de 2 cm na região cervical esquerda, não aderido aos planos profundos, bem delimitado, sem sinais de infecção secundária.....20

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1: Dicas e técnicas que podem ajudar a minimizar os eventos adversos com o uso do ácido poli-L-láctico..... | 21 |
| Quadro 2: Descrição dos artigos..... | 24 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1: Quantificação de acordo com o banco de dados online..... | 29 |
| Gráfico 2: Quantificação de acordo com o ano de publicação..... | 29 |

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------|----|
| 1.INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA..... | 16 |
| 3. METODOLOGIA..... | 23 |
| 4.RESULTADOS..... | 25 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 31 |
| 6. CONSIDERAÇÃO FINAIS | 37 |
| REFERÊNCIAS | 38 |

1. INTRODUÇÃO

Recentemente, houve um aumento notável no número de produtos injetáveis disponíveis no mercado para procedimentos cosméticos minimamente invasivos. Da mesma forma, a demanda dos pacientes por tais técnicas também tem aumentado, devido ao acesso mais fácil, resultados naturais e satisfatórios e menor tempo de recuperação.

Historicamente, rejuvenescer ou melhorar a aparência estética do rosto e do corpo depende de procedimentos cosméticos invasivos. No entanto, nas últimas décadas, é visível o rápido avanço tecnológico e à ampla aplicação de procedimentos estéticos não cirúrgicos. Como a segurança e eficácia das modalidades não cirúrgicas se tornaram cada vez mais confiáveis e previsíveis, a demanda por tratamentos não invasivos ou minimamente invasivos aumentou substancialmente.

Os preenchimentos dérmicos foram utilizados em aproximadamente 1,6 milhão de pessoas, em 2011, aumentando para 2,3 milhões em 2013 e 5,5 milhões em 2014. Desses, confirma-se uma variação de 650.000, em 2000, para 2,4 milhões em 2015, objetivando o rejuvenescimento facial (HART et al.2015; RAYESS et al. 2017).

Os bioestimuladores são substâncias que não apenas tratam 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, assim esses produtos atuam ativamente nas camadas mais profundas da derme (BEER, 2009; LIMA; SOARES, 2020).

Ao falarmos de bioestimuladores de colágeno, é necessária a compreensão das suas mais variadas classificações, os mais comuns são: ácido poliláctico (PLLA), hidroxapatita de cálcio (CaHA) e policaprolactona (PCL) que são compreendidos como polímeros injetáveis capazes de produzir colágeno, resultando na melhora dos aspectos da pele, proporcionando a apresentação exterior de rejuvenescimento (LIMA; SOARES, 2020; OLIVEIRA et al.2020). O ácido poli-L-láctico injetável (PLLA) é de particular interesse, pois este agente bioestimulante tem propriedades físico-químicas que são distintas de outros preenchimentos dérmicos comuns.

O ácido poliláctico é um dispositivo capaz de estimular a produção de colágeno após sua injeção. É adequado para restauração de volume. Seu método de ação depende da estimulação de fibroblastos e outras células para estabelecer uma matriz

de colágeno e fibras elásticas. Ao contrário de muitos outros dispositivos, o PLLA depende do médico para determinar sua formulação final. Por ser um pó liofilizado, permanecem muitas variáveis em sua concentração final (BEER, 2009; LIMA; SOARES, 2020). O mecanismo pelo qual o ácido poli-L-láctico injetável gera expansão facial volumétrica está relacionado a uma reação de células gigantes de corpo estranho que ocorre várias semanas a meses depois. Além disso, a produção de colágeno que ocorre à medida que o produto se degrada produz as alterações de volume observadas e o benefício estético.

O ácido poliláctico é poliéster alifático, polímero de ácido láctico. É uma substância biocompatível, totalmente absorvível, imunologicamente inerte e com amplo espectro de indicações, destinada a estimular a produção de colágeno, oferecendo boa resposta terapêutica.

Devido às micropartículas cristalóides de PLLA, o efeito adverso mais comum são pápulas e nódulos causados pelo acúmulo de material, geralmente devido à reconstituição inadequada (SHERMAN, 2010; FITZGERALD, 2010).

O PLLA é usado para bioestimulação do colágeno e melhora do turgor da pele com bons resultados; entretanto, esse procedimento não é isento de complicações e, para o seu tratamento, um diagnóstico correto é essencial. Por se tratar de uma área estética, a garantia de resultados exige que complicações não sejam toleradas e, portanto, qualquer recurso que enriqueça o arsenal diagnóstico e terapêutico é de grande valia.

A duração do tratamento com os bioestimuladores de colágeno pode variar de acordo com alguns fatores, como a densidade do produto utilizado, a reação do organismo do paciente e seus hábitos de vida, sendo importante pesquisas que analisem a relação destes fatores com a ação dos produtos e os efeitos adquiridos. Para a realização das injeções de preenchimento estético, é importante ter orientações claras sobre a prevenção e o tratamento de complicações potenciais.

O ácido poli-L-láctico (PLLA) é um agente bioestimulador que pode corrigir deficiências ósseas e de tecidos moles faciais, produzindo restauração gradual do volume. A seleção adequada do paciente e expectativas claras são importantes para o sucesso do tratamento. A preparação correta do produto, a técnica de injeção e o acompanhamento do paciente se correlacionam com o aumento da segurança, resultados e satisfação do paciente.

Diante do exposto o objetivo desta pesquisa é analisar a utilização do ácido poliláctico como um bioestimulador de colágeno através de uma revisão da literatura, enfocando suas indicações, vantagens e desvantagens.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A utilidade dos preenchimentos faciais remonta ao século 19, quando a gordura autóloga foi descrita pela primeira vez como um preenchimento de tecidos moles para deformidades cosméticas pelo médico alemão, Dr. Franz Neuber (LIMA; SOARES, 2020).

Os preenchimentos dérmicos são uma opção atraente de tratamento para o rosto envelhecido devido à alta satisfação do paciente, efeitos de longa duração e baixo perfil de efeitos colaterais. Os pacientes devem ser devidamente aconselhados sobre os efeitos retardados dos preenchedores (TRINH; GUPTA, 2021).

Segundo Zhang et al. (2021) os preenchimentos dérmicos são especializados em reparar a perda de volume do tecido mole e rugas ou dobras estáticas profundas, tendo vantagens de operação simples, pequeno trauma, tempo de recuperação curto e efeito de reparo óbvio etc. Quando comparados com os preenchimentos dérmicos tradicionais que só têm funções de substituição ou preenchimento, os preenchedores dérmicos de nova geração como o Sculptra[®], cujo ingrediente principal são as microesferas de poli (ácido L-láctico) (PLLA), tem efeito de estimulação biológica para estimular a regeneração de colágeno endógeno e fibrócitos dérmicos após a injeção. O efeito das microesferas PLLA em rugas profundas ou dobras, como pés de galinha, sulcos nasolabiais e cordões de marionetes, é significativo e pode se manter por 18-25 meses, e na área do antebraço pode até mesmo passar de 28 meses.

O ácido poli-l-láctico (PLLA) é um polímero biocompatível biodegradável, sintético capaz de ser adaptado em várias características morfológicas desejadas. O mecanismo pelo qual estimula a neocolagênese é o desencadeamento de uma reação de corpo estranho ao material injetado, seguida por uma resposta inflamatória celular que leva à formação de tecido conjuntivo vascularizado. Este é apresentado como uma preparação seca por congelação de 150 mg por frasco e, de acordo com o consenso, a recomendação na sua preparação é o hidrato em água estéril para injeção (SWFI) ou água bacteriostática à temperatura ambiente durante ≥ 24 horas (BRAVO, CARVALHO, 2021).

Acredita-se que as microesferas de polímero biodegradáveis são componentes ativos que estimulam a regeneração do colágeno. Após a injeção, a microesfera é primeiro revestida com linfócitos, como macrófagos

e células gigantes, causando uma resposta inflamatória leve por vários meses. Então, a microesfera é gradualmente degradada em dióxido de carbono e água e novo colágeno e outros colágenos do tecido conjuntivo são formados (ZHANG et al.2021).

Os ácidos poliláticos foram originalmente sintetizados por químicos franceses em 1954 da família do α -hidroxiácido e têm sido usados com segurança como materiais de sutura, placas reabsorvíveis e parafusos em cirurgia ortopédica, neurológica e craniofacial. Aprovado pelo FDA em 2004 para restauração de tecidos moles em lipoatrofia em pacientes com HIV, isso foi posteriormente expandido para incluir aplicações cosméticas em 2009 como Sculptra (Dermik Laboratories, Berwyn, PA). O Sculptra funciona como mais do que apenas um preenchimento de tecidos moles, mas como um bioestimulador ao estimular a produção e a vascularização do colágeno (TRINH; GUPTA, 2021).

Zhang et al. (2021) descrevem que a Sculptra® se trata de um pó de poli- L microesferas -lático misturado com o sódio carboximetilcelulose de manitol, e água estéril para injeção. As microesferas variam de 1 a 63 μm de diâmetro que eventualmente se dissolvem em dióxido de carbono e água. O Sculptra foi aprovado no tratamento de dobras nasolabiais superficiais a profundas, rugas e linhas faciais e melhora das deficiências de contorno com colocação recomendada por via subcutânea. Como os resultados dependem da formação de novo colágeno após várias semanas, não terá resultados instantâneos e, portanto, pode ser usado em conjunto com outros enchimentos, como HA ou CaHA.

Para Shridharani et al. (2021) o ácido poli-L-lático injetável (PLLA) é de particular interesse, pois este agente bioestimulante tem propriedades físico-químicas que são distintas de outros preenchimentos dérmicos comuns. O PLLA injetável (Sculptra Aesthetic, Galderma Laboratories) é um material sintético, biodegradável, composto por micropartículas de PLLA, carboximetilcelulose e manitol não pirogênicos, indicado para correção de rugas faciais e deficiências do contorno das pregas nasolabiais. Após a injeção, as micropartículas de PLLA provocam uma resposta inflamatória leve no hospedeiro, que causa a deposição de colágeno a jusante na área da injeção. A deposição gradual de neocolágeno promove a remodelação do tecido e a restauração do volume, produzindo efeitos que têm maior longevidade em comparação aos preenchimentos de reposição, como os de ácido hialurônico. Os autores descrevem um caso clínico da utilização do bioestimulador para correção de deformidade do contorno pós-cirúrgico, demonstrando a eficiência

do composto (Figura 1). O uso de PLLA é um método promissor para o tratamento da flacidez cutânea em áreas corporais, melhorando o contorno e a aparência corporal.

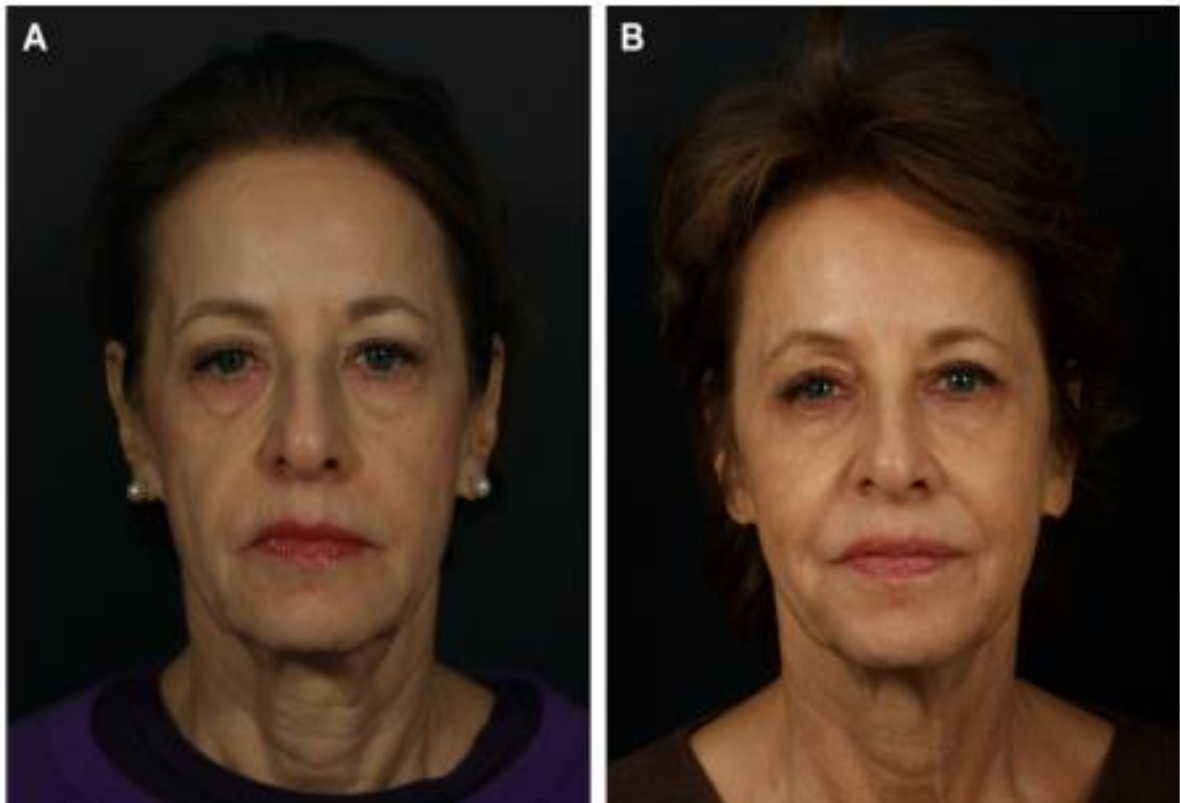
Figura 1: Descrição do caso de injeção de PLLA para correção de deformidade do contorno pós-cirúrgico. (A) e (B) Imagens de pré-tratamento de uma mulher de 54 anos solicitando tratamento para deformidade do contorno de partes moles abdominal secundária a lipoaspiração abdominal previamente realizada. O paciente foi submetido a seis sessões de tratamento no total com PLLA injetável para corrigir a deformidade do contorno pós-cirúrgico.



Fonte: Shridharani et al. (2021).

Breithaupt e Fitzgerald (2015) realizaram um caso clínico e descrevem ainda que de acordo com a bula, a quantidade de água recomendada para cada garrafa é de 3 a 5 mL. Além disso, o produto requer pelo menos 4 horas de tempo para embeber água e ficar saturado. No entanto, muitos injetores experientes de PLLA acreditam que deixá-lo na água por pelo menos 24 horas é o ideal. Também há um debate considerável sobre a formulação de reconstituição ideal para PLLA. Alguns defendem o uso de 7 mL de água como diluente e outros recomendam que um volume adicional na forma de lidocaína seja adicionado à mistura (Figura 2).

Figura 2: Efeito após preenchimento com Ácido Poli-L-Láctico.



Fonte: Breithaupt e Fitzgerald, 2015.

O ácido poli-L-láctico pode ser considerado um equivalente não cirúrgico aproximado do enxerto de gordura facial. Servindo em uma capacidade rejuvenescedora, o ácido poli-L-láctico é injetado no plano subcutâneo para causar gradualmente a expansão volumétrica ao longo do tempo. Ao contrário de outros "preenchimentos" dérmicos que têm como objetivo corrigir deficiências faciais discretas (por exemplo, linhas, dobras e lábios atenuados), o ácido poli-L-láctico é

projetado para fornecer expansão volumétrica de áreas com deficiência de volume (LAM; AZIZADEH; GRAIVIER, 2006).

Segundo os mesmos autores o Poli- l -lático (Sculptra® ®) é apresentado como uma preparação seca por congelação de 150 mg por frasco e, de acordo com o consenso, a recomendação na sua preparação é a adição de 7-8 ml de água estéril para injeção ou água bacteriostática para lentamente o pó e hidrate à temperatura ambiente por ≥ 24 horas. Antes das injeções faciais, uma diluição final de 9 mL é recomendada e pode ser alcançada pela adição de 1-2 mL de lidocaína. Essa diluição facilita a injeção, com risco reduzido de complicações, por exemplo, bloqueio da agulha e incidência de pápulas e nódulos. O aquecimento do PLLA à temperatura corporal antes da injeção pode facilitar a injeção. Os efeitos colaterais comuns que geralmente desaparecem em 1 a 7 dias incluem inchaço localizado, sensibilidade, vermelhidão, coceira e hematomas. Também foram relatados nódulos e pápulas que ocorrem vários meses após a injeção (Figura 3). Essas pápulas subcutâneas indesejadas podem resultar de reconstituição inadequada, variações nos volumes de enchimento, distribuição irregular do produto na suspensão, técnica de injeção imprecisa ou superficial, resposta alérgica ou inflamatória do hospedeiro ou falta de massagem pós-tratamento.

Figura 3: Nódulo firme de 2 cm na região cervical esquerda, não aderido aos planos profundos, bem delimitado, sem sinais de infecção secundária.



Fonte: Bravo et al. (2020).

Os eventos adversos podem ser classificados em termos de sua duração e se são relacionados à injeção ou ao dispositivo. Eles podem ser de curta duração e relacionados ao procedimento de injeção ou retardados e relacionados a uma reação ao produto (LAM; AZIZADEH; GRAIVIER, 2006).

Narins (2008) descreveu alguns cuidados que podem minimizar os efeitos colaterais do ácido e são demonstrados no quadro 1.

Quadro 1: Dicas e técnicas que podem ajudar a minimizar os eventos adversos com o uso do ácido poli-L-láctico.

| |
|--|
| Instrua os pacientes a evitar aspirina, vitamina E e óleo de peixe por 10 dias antes da injeção |
| Evite injetar áreas de pele muito fina, por exemplo, áreas periorbital e das têmporas |
| Evite injetar nos lábios |
| Reconstitua com pelo menos 5 mL de água esterilizada para injeção |
| Permitir reconstituído poli- L -láctico em repouso durante ≥ 24 horas (preferencialmente 72 horas) antes da utilização |
| Não refrigerar ou congelar; mantenha a temperatura ambiente antes da injeção |
| Use uma agulha com um furo grande o suficiente (calibre 25-26) para que ela não entupir |
| Injetar no subcutâneo superior de forma cruzada, uniformemente sobre a área |
| Massageie a área injetada após o tratamento com um creme hidratante e instrua o paciente a fazer isso em casa duas vezes ao dia por pelo menos 1 semana. |

O autor ainda explica que as áreas injetadas devem ser massageadas completamente após a injeção com um creme hidratante. A massagem deve ser feita durante a sessão de tratamento, imediatamente após o tratamento e, a seguir, duas

vezes ao dia por 5 minutos pelo paciente por 1 a 2 semanas. A massagem melhora a distribuição do produto e diminui a incidência de pápulas e nódulos pós-injeção.

4. METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida com preceitos do estudo exploratório, através de uma pesquisa bibliográfica, onde a pesquisa é constituída a partir de material já existente, através de livros, monografias e artigos científicos.

Gil (2006) explica que a grande parte das pesquisas acadêmicas realizadas no seu primeiro momento assume a classificação exploratória, pois é difícil em um primeiro momento que o pesquisador tenha uma definição clara do que irá apurar, esta tem então como objetivo fornecer um conhecimento sobre determinado problema ou fenômeno.

Nossos objetivos apresentaram natureza qualitativa, pois não consideram dados estatísticos ou valores numéricos para chegar aos objetivos aqui propostos. Ao contrário, uma vez que a coleta dos dados, se dará com base na revisão da literatura o conteúdo dos resultados será qualitativo.

A obtenção de dados ocorreu através da utilização de banco de dados online como: Google Acadêmico, Scielo, *PubMed*, MedLine e SCOPUS, utilizando-se os seguintes termos:

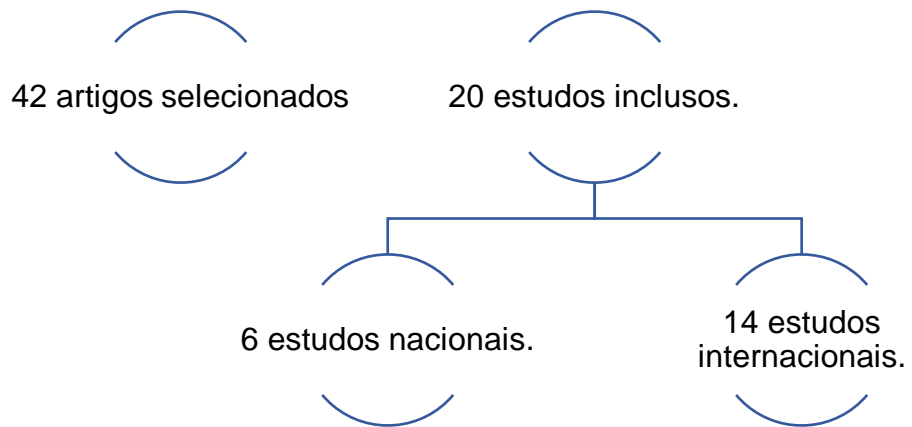
- estética,
- colágeno,
- bioestimuladores,
- preenchedores bioestimuladores de colágeno,
- PLL
- ácido poli-L-láctico.

A seleção dos artigos encontrados foi realizada através dos seguintes critérios de inclusão:

- Publicação entre os anos de 2015 e 2021
- Disponibilidade completa pelos bancos de dados online.
- Idiomas português e inglês.

A metodologia de cada estudo não foi adotada como critério inclusão e exclusão. Estudos duplicados e anteriores ao ano de 2015 foram removidos.

Foram encontrados 42 artigos, destes, foram inclusos 20 estudos conforme fluxograma a seguir.

Fluxograma: Seleção dos artigos.

4. RESULTADOS

Após a obtenção e análise de dados foram pré selecionados 42 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão e análise aprofundada foram incluídos neste estudo 20 estudos. A quantificação de acordo com o ano de publicação está descrita no gráfico 1, a descrição de acordo com o banco de dados online utilizado é demonstrada no gráfico 2 e a descrição detalhada dos artigos incluídos é exposta no quadro 2.

Quadro 2: Descrição dos artigos.

| Título | Objetivo | Metodologia |
|---|---|--|
| Reconstitution of Injectable Poly-d,l-lactic Acid: Efficacy of Different Diluents and a New Accelerating Method | Investigar a eficácia de diferentes diluentes e um novo método acelerado de “ida e volta”. | Estudo experimental in vitro. |
| Immediate Use After Reconstitution of a Biostimulatory Poly-L-Lactic Acid Injectable Implant | Avaliar e validar um procedimento de uso imediato para reconstituir um dispositivo injetável contendo PLLA. | Três lotes do produto foram agitados por 1 minuto imediatamente após a reconstituição com 8 mL de água estéril. Diferentes testes físico-químicos, incluindo viscosidade, concentração de excipientes (carboximetilcelulose de sódio e manitol), pH e distribuição de tamanho de partícula foram realizados. |
| In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres | Analisar a degradação do composto. | Estudo in vivo. |

| | | |
|---|---|--|
| Non-Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review | Avaliar a literatura existente relacionada aos preenchimentos de tecidos moles do terço médio da face. | Revisão sistemática de acordo com as diretrizes de itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA) |
| Chart Review Presenting Safety of Injectable PLLA Used With Alternative Reconstitution Volume for Facial Treatments | Avaliar a segurança do Sculptra Aesthetic ao utilizar um volume de reconstituição de 7 a 10 mL, por meio da coleta de eventos adversos relacionados ao produto ou procedimento de injeção relatado em prontuário. | Revisão retrospectiva de prontuários multicêntrica. |
| Clinical experience of poly-L-lactic acid injections for body contouring treatment | Descrever a experiência clínica do autor principal com o uso de ácido poli-L-láctico injetável para o contorno corporal em vários locais anatômicos. | Vinte pacientes consecutivos submetidos a tratamentos de contorno corporal com ácido poli-L-láctico foram acompanhados prospectivamente. |
| Ultrasound-guided poly-L-lactic acid nodule excision: The importance of the injector ultrasonographic experience | Relatar o diagnóstico de nódulo de PLLA com auxílio da ultrassonografia de alta frequência, estabelecendo correlação clínica, radiológica e histopatológica em paciente submetido à injeção de PLLA para melhora estética da região cervical. | Paciente do sexo feminino, 55 anos, fototipo IV, sem comorbidades, apresentando flacidez cutânea em região cervical anterior e tratada com aplicação de PLLA diluído, com queixa de nódulo cervical e impacto estético negativo. |

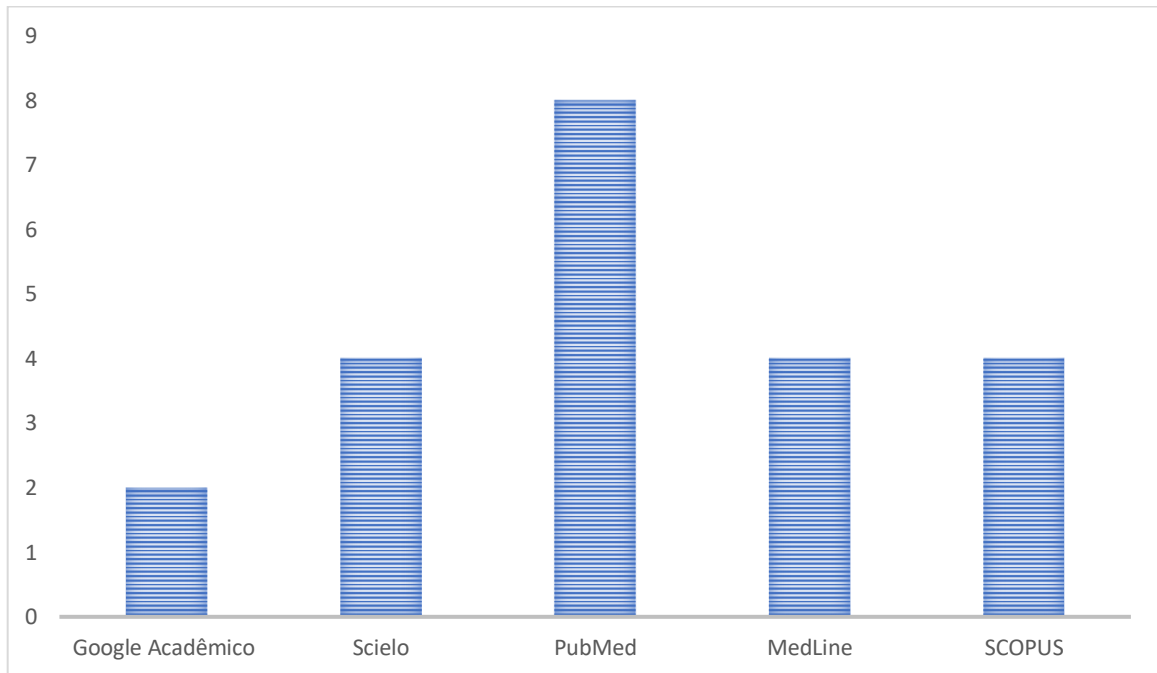
| | | |
|--|--|---|
| Safety in immediate reconstitution of poly-l-lactic acid for facial biostimulation treatment | Demonstrar a segurança da reconstituição imediata do tratamento de bioestimulação facial com PLLA. | Estudo clínico prospectivo com 26 pacientes latino-americanas do sexo feminino |
| Comparing Efficacy and Costs of Four Facial Fillers in Human Immunodeficiency Virus-Associated Lipodystrophy: A Clinical Trial | Avaliar e comparar a segurança e eficácia de quatro diferentes preenchimentos dérmicos no tratamento da lipoatrofia facial secundária ao vírus da imunodeficiência humana. | Ensaio clínico incluindo 147 pacientes sofrendo de lipoatrofia |
| A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigation for Injectable Fillers | Determinar os riscos dos enchimentos injetáveis e analisar os fatores levantados em litígios relacionados aos enchimentos injetáveis. | Revisão transversal |
| Injection technique in neurotoxins and fillers: Indications, products, and outcomes | Analisar os preenchimentos injetáveis. | Estudo descritivo. |
| Complications and Litigation Associated With Injectable Facial Fillers: A Cross-Sectional Study | Analisar as complicações e efeitos adversos dos preenchimentos. | Banco de dados de experiências de dispositivos de fabricantes e instalações |
| Subcision™ plus poly-l-lactic acid for the treatment of cellulite | Apresentar os resultados da combinação de Subcision™ mais PLLA, na mesma sessão, em | Vinte e quatro mulheres foram submetidas a Subcision™ seguido por injeções de PLLA. |

| | | |
|--|--|------------------------------------|
| associated to flaccidity in the buttocks and thighs | pacientes com celulite e flacidez. | |
| Investigating the Effect of Biomaterials Such as Poly-(l-Lactic Acid) Particles on Collagen Synthesis In Vitro: Method Is Matter | Investigar se o PLLA na forma de nanopartículas pode fornecer o mesmo efeito na síntese de colágeno em fibroblastos que o Sculptra. | Estudo in vitro. |
| Uso de bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. | Abordar brevemente o processo de envelhecimento facial, revisar e discutir o uso de bioestimuladores de colágeno usados na harmonização orofacial em busca do rejuvenescimento facial. | Revisão sistemática da literatura. |
| Ação dos bioestimuladores Ácido Poli-l-láctico, Hidroxiapatita de Cálcio e Policaprolactona no rejuvenescimento cutâneo. | Avaliar a ação e as propriedades do PLLA, CaHA e PCL e, por fim, realizar uma análise comparativa entre as três substâncias. | Revisão sistemática da literatura. |
| Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial:revisão e aspectos práticos. | Apresentar uma revisão da literatura sobre o ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial, incluindo suas indicações, técnicas de injeção, resultados esperados e possíveis efeitos adversos. | Estudo descritivo. |

| | | |
|--|--|------------------------------------|
| Produção de ativos vegetais como bioestimuladores dos fatores de crescimento fibroblástico | Analisar os fatores de crescimento fibroblástico. | Estudo experimental. |
| Os impactos da harmonização orofacial na odontologia: necessidade x vaidade. | Apresentar que com o passar dos anos, o padrão de beleza imposto pela sociedade exige das pessoas sorrisos mais atraentes e harmoniosos, fazendo com que muitos procurem Cirurgiões-Dentistas especializados na área de estética para conseguir alcançar tal perfeição física. | Revisão sistemática da literatura. |
| Toxina botulínica e dermopreenchedor temporário na reabilitação facial oncológica | Avaliar os efeitos do uso da toxina botulínica (TBx-A) e de dois tipos de dermopreenchedores temporários na harmonia facial em pacientes submetidos à confecção de próteses faciais no ano de 2018. | Estudo experimental. |

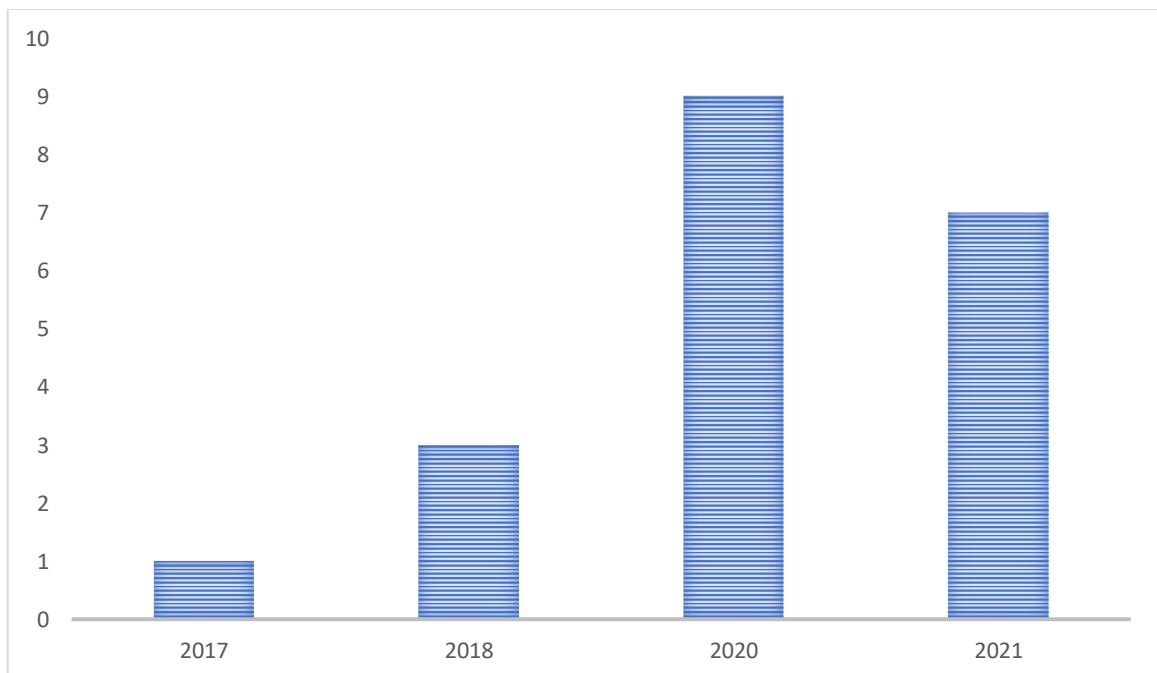
Dos 20 artigos incluídos, a quantificação de acordo com o banco de dados online utilizado é descrita no gráfico 1.

Gráfico 1: Quantificação de acordo com o banco de dados online.



Os anos de publicação foram utilizados como critérios de inclusão e estão descritos no gráfico 2.

Gráfico 2: Quantificação de acordo com o ano de publicação.



5. DISCUSSÃO

Inúmeros preenchimentos são cada vez mais usados para aumentar a perda de volume e relaxar as rugas faciais. Os estimuladores de colágeno são os preenchimentos dérmicos de última geração que podem induzir a neocolagênese e são uma ótima opção no tratamento para o rejuvenescimento facial, atuando na estimulação da formação de um novo colágeno através de processo inflamatório local.

Preenchimentos injetáveis de tecido mole são uma opção popular de tratamento para pacientes que buscam rejuvenescimento facial minimamente invasivo. O uso de preenchimentos de tecidos moles aumentou significativamente nos últimos 10 anos. Os bioestimuladores são substâncias que não apenas tratam 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, assim esses produtos atuam ativamente nas camadas mais profundas da derme (LIMA; SOARES, 2020).

De modo consensual os autores expõem que a duração e os efeitos dos bioestimuladores são variáveis de acordo com o organismo do indivíduo.

Todos os autores descrevem que o ácido Poli- L -lático (PLLA) é um polímero biocompatível biodegradável, sintético capaz de ser adaptado em várias características morfológicas desejadas. Ray e Hang (2020) complementam que o Sculptra TM seu nome comercial, pode ser classificado como um preenchimento estimulante, pois estimula a síntese e a deposição de tecido fibroso e colágeno. O colágeno é um dos componentes mais significativos da matriz extracelular e benéfico para a fisiologia normal. É também o componente estrutural do corpo humano.

O Sculptra pode ser categorizado como um preenchimento estimulador e é diferente dos preenchimentos tradicionais, pois não ocupa espaço, mas causa a deposição gradual de tecido fibroso ou colágeno para restauração de volume. O acúmulo de colágeno ocorre ao longo de uma série de injeções e pelo menos três sessões são necessárias para os melhores resultados. O PLLA é reabsorvido gradualmente assim que os resultados ocorrem. Essa abordagem pode ser usada para um resultado de longo prazo e em uma grande área de superfície. É usado em áreas comuns, como bochechas, têmporas, região inframalar, queixo, sulco pré-lacrimal, linhas de marionete, região infraorbital e sobancelha lateral (LIMA; SOARES, 2020; MAZZUCO, 2020).

Mazzuco (2020) ainda expõe que o ácido poli-l-láctico injetável (PLLA) (SculptraTM Aesthetic; Galderma Pharma SA / Galderma SA, Lausanne, Suíça) é um polímero biodegradável, biocompatível e imunologicamente inerte derivado de um grupo de alfa-hidroxiácidos. Atualmente é considerado um bioestimulante, visto que seu principal efeito nos tecidos humanos é a neocolagênese, sendo um dos principais procedimentos para o tratamento da flacidez, pele solta e para melhorar a qualidade da pele. Os autores em seu estudo concluem que este bioestimulador é eficaz para o tratamento da celulite e flacidez.

Ray e Hang (2020) em um estudo in vitro analisaram que a síntese de colágeno induzida por PLLA é desencadeada por uma gama de respostas de materiais estranhos e reações de inflamação leves. Nesta pesquisa, nanopartículas de PLLA foram sintetizadas e seu efeito na síntese de colágeno foi estudado e comprovam que a escolha de um método adequado é essencial para investigar o efeito do PLLA ou de outros biomateriais na síntese de colágeno por fibroblastos in vitro.

Haddad et al. (2017) explicam ainda que o ácido poli-l-láctico é indicado para a 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. Além da face, o PLLA também tem sido usado nas mãos, pescoço, tórax e nádegas e em cicatrizes atróficas. Nas áreas facial e decote, o PLLA pode melhorar amplamente a perda de volume dérmico e os déficits ósseos em várias camadas de tecido.

Vello et al. (2018) realizaram um ensaio clínico com o objetivo de avaliar e comparar a segurança e eficácia de quatro diferentes preenchimentos dérmicos e concluíram que o tratamento cirúrgico da lipoatrofia facial associada ao vírus da imunodeficiência humana com preenchimento dérmico com PLL é um procedimento seguro e eficaz que melhora a aparência estética e a qualidade de vida dos pacientes.

Chen et al. (2021) concordam com os autores acima e demonstraram um aumento na espessura da pele devido à formação de colágeno logo 6 semanas após

a injeção, que permaneceu por até 96 semanas e explicam ainda que PLLA não produz um efeito volumizador imediato, mas, em vez disso, induz um aumento gradual e duradouro do tecido. O PLLA é criado por meio da fermentação de dextrose de milho, preparado como micronizado e lipofílico, com um tamanho médio de partícula de 40-63 μm . Essas partículas são grandes o suficiente para escapar da fagocitose e incitar diretamente uma resposta inflamatória local subclínica controlada, leve, que resulta em encapsulação e fibroplasia secundária. Embora o PLLA encapsulado possa se degradar em 9 meses, a indução subsequente de fibroblastos e a neocolagênese podem aumentar a espessura e o volume dérmicos por mais de 2 anos.

Zhang et al. (2021) relatam ainda que o envelhecimento da pele, um processo fisiológico inevitável, provoca mudanças fundamentais na aparência e estrutura da pele. Os preenchimentos dérmicos são especializados em reparar a perda de volume do tecido mole e rugas ou dobras estáticas profundas, tendo vantagens de operação simples, pequeno trauma, tempo de recuperação curto e efeito de reparo óbvio, etc. Quando comparados com os preenchimentos dérmicos tradicionais que só têm funções de substituição ou preenchimento, os preenchedores dérmicos de nova geração como o Sculptra[®], cujo ingrediente principal são as microesferas de poli(ácido L-láctico) (PLLA), tem efeito de estimulação biológica para estimular a regeneração de colágeno endógeno e fibrócitos dérmicos após a injeção. Os autores concluem em seu estudo que a taxa de degradação das microesferas teve uma forte correlação com a reação de corpo estranho induzida pelas microesferas: quanto mais rápida a taxa de degradação das microesferas, mais cedo elas poderiam causar resposta inflamatória óbvia e mais rapidamente as cápsulas fibrosas se formaram, então mais fraco o efeito de manter o volume do tecido.

Sachin et al. (2021) descrevem ainda que o PLLA tem vários benefícios em relação a outros agentes de volume injetáveis atualmente disponíveis. Os efeitos dos preenchimentos de substituição, como colágeno e preenchimentos à base de HA, são dependentes da capacidade de preenchimento de espaço do próprio material injetado. Ou seja, a eficácia dos preenchimentos de reposição é função da capacidade da substância de preencher diretamente o tecido mole. O PLLA injetável, por outro lado, é um agente bioestimulador. Após a injeção, as micropartículas de PLLA induzem uma resposta inflamatória subclínica e estimulam a produção de neocolágeno na matriz extracelular, o que resulta em volumização gradual, melhora da textura da pele e

aumento da espessura da pele por meio da remodelação do tecido. Desta forma, os efeitos cosméticos do PLLA injetável são dependentes da resposta do hospedeiro, ao invés das propriedades de ocupação de espaço da substância injetada. Além disso, a restauração do volume alcançada com o PLLA injetável ocorre de forma controlada e previsível, oferecendo resultados que perduram por até 2 anos.

O bioestimulador PLLA atua de forma dependente da resposta do organismo, assim, seus efeitos não são imediatos, e sim graduais, aparecendo ao longo dos meses após a aplicação. No entanto, apesar de ter um efeito demorado, os resultados mostram-se muito duradouros, podendo perdurar por até dois anos, prazo esse que é superior aos nove meses que leva para a sua degradação tecidual (MARTINS et al.2021).

Os autores analisam que o PLLA é eficiente no tratamento da face por completo, apresentando resultados graduais, naturais e de longa duração.

Shridharani et al. (2021) avaliaram a reação de corpo estranho causada pela injeção subcutânea de New-fill (preenchedor dérmico de microesferas PLLA, Sculptra[®]) na pele palmar do antebraço humano. Os resultados mostraram que microesferas de PLLA podem ser observadas em tecidos moles 2 semanas após a injeção. Após 3 meses, a microesfera PLLA permaneceu esférica e foi rodeada por macrófagos e alguns linfócitos. Após 6 meses, uma estrutura porosa ou formato irregular apareceu na superfície da microesfera, com macrófagos e células gigantes ao redor. As microesferas de PLLA 'desapareceram' aos 9 meses.

De forma consensual, os estudos ressaltam que 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. É contraindicado em casos de infecção ou processo inflamatório local, doenças autoimunes em atividade, colagenoses e gravidez, na presença de preenchedores definitivos ou quando existe histórico de queloides ou cicatrizes hipertróficas. Além disso, o produto não deve ser utilizado em pessoas que apresentem hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes.

Embora os preenchimentos injetáveis tenham um perfil de segurança relativamente alto em comparação com procedimentos de rejuvenescimento mais

invasivos, eventos adversos graves, incluindo injeções intra-arteriais, necrose e sintomas visuais, como cegueira, foram documentados.

Bravo et al. (2021) ao avaliar os efeitos colaterais, descrevem que a maioria dos pacientes ficou muito satisfeita com seus resultados. Devido aos efeitos graduais de volumização do PMMA, PLLA e CaHA, a satisfação do paciente geralmente melhorou com o tempo. As reações adversas menores relacionadas ao tratamento incluíram hematomas, inchaço e dor. A formação de nódulos foi relatada em estudos PLLA e CaHA.

Beauvais et al. (2020) complementam ainda através de seu estudo que a maioria das complicações associadas aos preenchimentos faciais injetáveis será de natureza secundária, embora eventos adversos sérios tenham sido demonstrados na presente análise. Os efeitos adversos mais comuns foram inchaço, formação de nódulos e dor. As complicações graves decorrentes de injeções intra-arteriais incluem necrose e distúrbios visuais, incluindo cegueira. Essas complicações foram levantadas em casos legais, nos quais a falta de consentimento informado tem sido frequentemente alegada.

Rayess et al. (2018) discute que embora os perfis de complicações específicas variem de acordo com o material e o local da injeção, os eventos adversos comuns associados aos preenchimentos injetáveis incluem inchaço e infecção. Eventos mais sérios incluem comprometimento vascular, resultando em necrose e cegueira; esses eventos também são levantados em casos envolvendo litígios, estando de acordo com Alan e Tung (2018) que descrevem que os eventos adversos associados às injeções são dor à injeção leve e facilmente controlada, seguida por vermelhidão, inchaço e hematomas. Assimetria, nódulos, ptose e oclusão intravascular são menos comuns.

Palm et al. (2020) elucida ainda em seu trabalho que o baixo número de EAs relatado na revisão retrospectiva sugere que o tratamento estético facial com PLLA reconstituído para um volume final de 8–10 mL, incluindo anestésicos, está associado a uma relação risco-benefício favorável.

A incidência de eventos adversos pós-tratamento, como nódulos subcutâneos e formação de granulomas, varia amplamente na literatura, de 1% a 44%. No entanto, a formação de nódulos foi minimizada com o aumento da conscientização sobre a preparação adequada do produto e técnicas de injeção meticulosas.

Os efeitos colaterais comuns que geralmente desaparecem em 1 a 7 dias incluem inchaço localizado, sensibilidade, vermelhidão, coceira e

hematomas. Também foram relatados nódulos e pápulas que ocorrem vários meses após a injeção. Essas pápulas subcutâneas indesejadas podem resultar de reconstituição inadequada, variações nos volumes de enchimento, distribuição irregular do produto na suspensão, técnica de injeção imprecisa ou superficial, resposta alérgica ou inflamatória do hospedeiro ou falta de massagem pós-tratamento (BRAVO; CARVALHO, 2020; PALM et al.2020).

A reconstituição, hidratação, manuseio e colocação adequadas do produto são fundamentais para evitar eventos adversos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os preenchimentos oferecem aos pacientes um método seguro e confiável de rejuvenescer o rosto envelhecido e melhorar a definição facial. No passado, os preenchimentos eram usados principalmente nas regiões dos lábios e do sulco nasolabial. Atualmente, os preenchimentos faciais têm sido usados em toda a face, incluindo as regiões periorbital, temporal, malar e queixo. O desenvolvimento de preenchimentos faciais é um campo em constante avanço com o objetivo de refinar produtos para maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos.

O ácido poli-L-láctico (PLLA) é uma substância sintética, biologicamente compatível, o tratamento com PLLA é uma abordagem eficaz para direcionar vários componentes do envelhecimento no rosto, pescoço e decote, o que pode ser realizado de forma eficiente e segura. Além disso, este método proporciona aos pacientes uma redução do tempo de inatividade geral e menos visitas ao consultório.

Devido às micropartículas cristalóides de PLLA, o efeito adverso mais comum são pápulas e nódulos causados pelo acúmulo de material, geralmente devido à reconstituição inadequada. Para nódulos aparentes ou persistentes, massagem vigorosa, injeção intralesional de corticosteroide ou excisão cirúrgica podem ser opções.

O conhecimento da técnica e a manipulação correta do material proporcionam um excelente custo-benefício, assegurando um tratamento de qualidade, eficiência e seguro.

REFERÊNCIAS

ALAM, Murad; TUNG, Rebecca. Injection technique in neurotoxins and fillers: indications, products, and outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 3, p. 423-435, 2018.

ATTENELLO, Natalie Huang; MAAS, Corey S. Injectable fillers: review of material and properties. **Facial Plastic Surgery**, v. 31, n. 01, p. 029-034, 2015.

BAUMANN, Kerstin et al. Immediate Use After Reconstitution of a Biostimulatory Poly-L-Lactic Acid Injectable Implant. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 19, n. 12, p. 1199-1203, 2020.

BEER, Kenneth. Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. **Dermatologic clinics**, v. 27, n. 4, p. 427, 2009.

BRAVO, Bruna Souza Felix; CARVALHO, Raquel de Melo. Safety in immediate reconstitution of poly-L-lactic acid for facial biostimulation treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 5, p. 1435-1438, 2021.

CHEN, Se-Yi et al. Reconstitution of injectable poly-D, L-lactic acid: efficacy of different diluents and a new accelerating method. **Plastic and Reconstructive Surgery Global Open**, v. 8, n. 5, 2020.

FITZGERALD, Rebecca et al. Nonsurgical modalities to treat the aging face. **Aesthetic surgery journal**, v. 30, n. 1_Supplement, p. 31S-35S, 2010.

HADDAD, Alessandra et al. 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.

HART, Donna R. et al. Current concepts in the use of PLLA: clinical synergy noted with combined use of microfocused ultrasound and poly-L-lactic acid on the face, neck, and décolletage. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 136, n. 5S, p. 180S-187S, 2015.

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

LAM, Samuel M.; AZIZADEH, Babak; GRAIVIER, Miles. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 118, n. 3S, p. 55S-63S, 2006.

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

MARTINS, Nívia Mara Moreira et al. AÇÃO DOS BIOESTIMULADORES ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO, HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E POLICAPROLACTONA NO REJUVECIMENTO CUTÂNEO. **NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências**, v. 11, n. 22, 2021.

MAZZUCO, Rosemarie. Subcision™ plus poly-l-lactic acid for the treatment of cellulite associated to flaccidity in the buttocks and thighs. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 19, n. 5, p. 1165-1171, 2020.

MONERAT, Carlos Alberto Andrade et al. PRODUÇÃO DE ATIVOS VEGETAIS COMO BIOESTIMULADORES DOS FATORES DE CRESCIMENTO FIBROBLÁSTICO. **Revista Presença**, v. 6, n. 14, p. 14-17, 2021.

NARINS, Rhoda S. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. **Dermatologic surgery**, v. 34, p. S100-S104, 2008.

OLIVEIRA, Cristiani Sandrelli Ferreira Pacheco et al. Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão quanto à eficácia, segurança e imagiologia quando usado como preenchedor

e como bioestimulador. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e05101421689-e05101421689, 2021.

PALM, Melanie et al. Chart Review Presenting Safety of Injectable PLLA Used With Alternative Reconstitution Volume for Facial Treatments. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 20, n. 1, p. 118-122, 2021.

RAYESS, Hani M. et al. A cross-sectional analysis of adverse events and litigation for injectable fillers. **JAMA facial plastic surgery**, v. 20, n. 3, p. 207-214, 2018.

RAY, Subarna; TA, Hang T. Investigating the Effect of Biomaterials Such as Poly-(L-Lactic Acid) Particles on Collagen Synthesis In Vitro: Method Is Matter. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 11, n. 3, p. 51, 2020.

SOARES CRUZ, Gustavo; BRENDA, Pedro Luís de Castro Lanzoni. Os impactos da harmonização orofacial na odontologia: necessidade x vaidade. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 26571-26580, 2021.

SHRIDHARANI, Sachin M. et al. Clinical experience of poly-L-lactic acid injections for body contouring treatment. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 6, p. 1655-1662, 2021.

SCHNORR, N. Toxina botulínica e dermopreenchedor temporário na reabilitação facial oncológica. **Research Society and Development**, v. 10, n. 15, 2020.

SHERMAN, Richard N. Global volumetric assessment and three-dimensional enhancement of the face with injectable poly-L-lactic acid. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 3, n. 8, p. 27, 2010.

VALLEJO, Alfonso et al. Comparing Efficacy and Costs of Four Facial Fillers in Human Immunodeficiency Virus–Associated Lipodystrophy: A Clinical Trial. **Plastic and reconstructive surgery**, v. 141, n. 3, p. 613-623, 2018.

ZHANG, Yixin et al. In vivo inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. **Regenerative biomaterials**, v. 8, n. 5, p. rbab042, 2021.