

## ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO E HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO COMO BIOESTIMULADORES PARA O REJUVENESCIMENTO FACIAL

POLY-L-LACTIC ACID AND CALCIUM HYDROXYAPATITE AS BIOSTIMULATORS FOR  
FACIAL REJUVENATION

Débora Andrade Mesquita<sup>1</sup>  
Anabele Azevedo Lima Barbastefano<sup>2</sup>

### RESUMO

A senescência cutânea é um processo natural que decorre de fatores intrínsecos e extrínsecos. Com o passar do tempo, as pessoas buscam mecanismos para evitar e retardar o envelhecimento da face. Nesse contexto, os bioestimuladores de colágeno ganham força no mundo da estética como uma alternativa para manter e até mesmo aumentar a produção de colágeno. O objetivo do estudo foi elucidar o processo de envelhecimento facial e entender os mecanismos de ação dos bioestimuladores a base de hidroxiapatita de cálcio e ácido poli-l-láctico. Bem como, expor quais são os cuidados e as complicações que envolvem as técnicas de aplicação. A pesquisa utilizou a revisão de artigos científicos e encontrou uma variedade de estudos que comprovam a eficácia dos bioestimuladores de colágeno e compilou os diferentes mecanismos de ação envolvendo o ácido poli-l-láctico e a hidroxiapatita de cálcio. A conclusão do estudo revelou que o processo de envelhecimento, que causa as alterações na estética facial, advém de processos fisiológicos variáveis e acumulativos, os quais podem ter resultados benéficos com a aplicação dos bioestimuladores.

**Palavras-chave:** bioestimulador; ácido poli-l-láctico; hidroxiapatita de cálcio.

### ABSTRACT

Skin senescence is a natural process that stems from intrinsic and extrinsic factors. As time goes by, people look for mechanisms to prevent and delay facial aging. In this context, collagen biostimulators are gaining momentum in the world of aesthetics as an alternative for maintaining and even increasing collagen production. The aim of this study is to elucidate the facial ageing process and understand the mechanisms of action of biostimulators based on calcium hydroxyapatite and poly-l-lactic acid. It also aims to explain the precautions and complications involved in the application techniques. The research used a review of scientific articles and found a variety of studies proving the effectiveness of collagen biostimulators and compiled the different mechanisms of action involving poly-l-lactic acid and calcium hydroxyapatite. The conclusion of the study revealed that the aging process, which causes changes in facial aesthetics, stems from variable and accumulative physiological processes, which can have beneficial results with the application of biostimulators.

**Keywords:** biostimulator; poly-L-lactic acid; calcium hydroxyapatite.

---

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

<sup>2</sup>Doutora em Patologia Molecular. Professora do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

## 1. INTRODUÇÃO

Apesar do envelhecimento ser um fator natural, a crescente preocupação com a imagem faz com que as pessoas busquem procedimentos e métodos para retardar e amenizar os efeitos da senescência cutânea. Esse processo provoca uma diminuição da síntese de colágeno e elastina na derme, o que pode decorrer de fatores extrínsecos e intrínsecos (LEPHART, NAFTOLINA, 2022).

Os fatores extrínsecos apresentam-se como condições externas ao corpo humano, mas que interferem diretamente na qualidade dos seus tecidos, podendo gerar danos estocásticos e progressivos. Nesse contexto, o tabagismo, o etilismo e os maus hábitos alimentares exemplificam tais efeitos prejudiciais. Porém, com a alta exposição diária e a falta de proteção solar, a radiação representa a principal causa da diminuição de colágeno e fibrina (CSEKES, RACKOVÁ, 2021).

Já os fatores intrínsecos são decorrentes de alterações biológicas, histológicas e fisiológicas que independem de modificações ambientais. Estão mais relacionados com a genética e a cronologia da senescência, que modificam as composições musculares, dos tecidos subcutâneos, gordurosos e alteram estruturas ósseas e cartilagenosas, além de comprometer a capacidade biossintética dos fibroblastos (CSEKES, RACKOVÁ, 2021).

Diante disso, na estética, os estudos e as buscas por procedimentos que promovam a manutenção dos padrões de juventude passam a se preocupar não apenas com rugas e sulcos decorrentes do envelhecimento superficial, mas também com fatores que alteram a tridimensionalidade do rosto, o qual, com o passar do tempo, sofre o processo de “quadralização”. Conseqüentemente, deixa de ter o formato de triângulo invertido proporcionado pelo jogo de luz e sombra decorrente das proeminências e depressões da face, passando a ter a forma quadrada (WINDHAGER, et al., 2019).

A fim de obter a manutenção e a prevenção das perdas de volume facial, os bioestimuladores ganham força no mercado da estética, já que possuem uma ação preenchedora e estimuladora agindo nas camadas mais profundas da pele e promovendo a formação de novos colágenos dérmicos, que revitalizam a aparência, a hidratação e a elasticidade da pele (FITZGERALD, et al., 2018).

Os preenchedores são classificados em duas categorias: biodegradáveis e temporários, com duração de meses a alguns anos, e não absorvíveis ou permanentes. Tendo o ácido Poli-L-láctico (PLLA) e a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), como os principais exemplos de bioestimuladores injetáveis biodegradáveis no mercado (ALMEIDA, BUZALAF 2023).

O ácido poli-l-láctico foi aprovado para a finalidade estética em 2009, até então, sua aprovação em 2004, estava relacionada com o tratamento de lipoatrofia associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). É derivado do ácido láctico e o mecanismo de ação consiste na estimulação de fibroblastos em resposta a uma inflamação tecidual subclínica (HADDAD, et al., 2017).

A hidroxiapatita de cálcio é composta de 30% de microesferas sintéticas de hidroxiapatita de cálcio e 70% de um gel transportador aquoso, composto por carboximetilcelulose de sódio, água estéril e glicerina. Seu mecanismo de ação consiste na dispersão gradual de microesferas carregadas pelo gel, que ao longo de dois a três meses é degradado, assim, permanece apenas as microesferas que estimulam a resposta fibroblástica e conseqüentemente a formação de novos colágenos (RAYESS, et al., 2018).

Com o aumento da expectativa de vida há uma crescente procura por tratamentos estéticos antienvelhecimento, para manter uma aparência física mais jovem. Assim, os bioestimuladores de colágeno injetáveis apresentam-se como uma alternativa promissora e com bons resultados, uma vez que aumentam a produção de colágeno na organização da matriz extracelular e melhoram a qualidade da pele e suas propriedades mecânicas (CUNHA, et al., 2020).

Portanto, o objetivo desse estudo visa compreender as diversas alterações fisiológicas que envolvem o envelhecimento cutâneo e relacioná-las a ação dos bioestimuladores de colágeno a base de ácido poli-l-láctico e de hidroxiapatita de cálcio.

## **2. MÉTODO**

A metodologia da pesquisa foi baseada em levantamento bibliográfico de artigos científicos de caráter qualitativo, sendo a leitura o material primordial. O critério de escolha envolveu os temas: fisiologia da pele, o processo de envelhecimento e principalmente a ação dos bioestimuladores de colágeno. Assim, a pesquisa compilou as diversas informações e materiais científicos sobre os bioestimuladores, para garantir uma conclusão sobre a eficácia destes na prevenção e no tratamento do envelhecimento cutâneo. Diante de diversas marcas e mecanismos de ação envolvendo o tema, foram selecionados os artigos que elucidam os dois principais bioestimuladores injetáveis do mercado, sendo eles: ácido poli-l-láctico e hidroxiapatita de cálcio.

Foram utilizados artigos dos anos de 2011 até 2023, decorrentes das bases de dados National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), englobando conteúdos em português e inglês.

## **3. DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 Envelhecimento**

A pele importante para a proteção tanto mecânica quanto físico-química. Por ser um órgão exposto ao meio externo, sofre sinais de envelhecimento mais acentuados e, por isso, é a principal queixa nos tratamentos estéticos faciais. Com os avanços das pesquisas, observou-se que os sinais de envelhecimento vão além do tecido cutâneo e devem ser avaliados de maneira tridimensional, já que, são consequência, também, de remodelação óssea, perda volumétrica e redistribuição de gordura facial (HADDAD, et al., 2017; LEPHART, NAFTOLINA, 2022).

Ao analisar a epiderme e a derme na ação cronológica do envelhecimento, mudanças que envolvem fatores genéticos, hormonais, metabólicos e psicogênicos são as principais causas intrínsecas das alterações cutâneas. Sendo que, ao longo do tempo, os queratinócitos sofrem modificações em seu formato, a produção de colágeno diminui e sua degradação aumenta, provocando uma fragmentação nas fibras. A intensidade dessas alterações pode estar relacionada também com fatores extrínsecos como: radiação ultravioleta, poluição, hábitos de vida e até mesmo o efeito da gravidade (SHIN, et al., 2019).

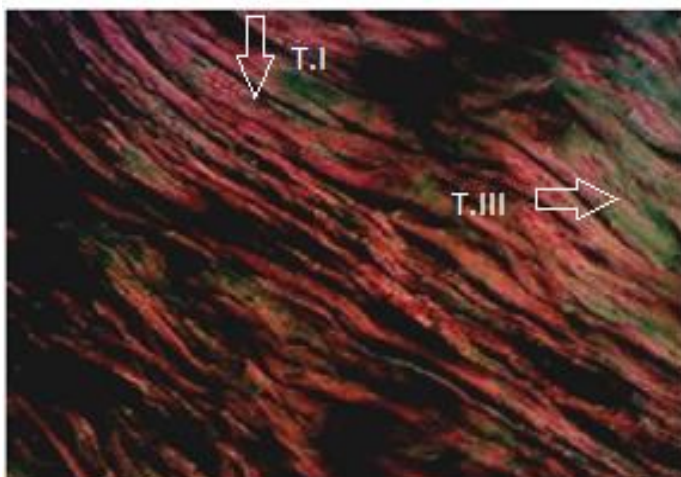
Para entender esse processo, é necessário ver que a pele humana é um órgão complexo com diferentes tipos de células e camadas. Sendo que a camada mais externa,

epiderme, é composta por subcamadas: estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal; e por diferentes células: queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. A camada subjacente é a derme, que fornece estrutura, nutrição e circulação para a pele, sua composição envolve células dendríticas, macrófagos, mastócitos e fibroblastos, além de glândulas, nervos e folículos. Durante o processo de envelhecimento, a proliferação de células basais diminui e torna a epiderme e a derme mais finas, assim, há um menor aporte celular, nutricional e de oxigênio o que contribui para a formação de rugas (CSEKES, RACKOVÁ, 2021).

Um estudo realizado pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) trouxe a exemplificação do que ocorre ao longo do tempo com o colágeno dérmico. Foram analisados histologicamente retalhos pré-auriculares de 218 mulheres brancas, de grupos etários diferentes. Essas mulheres se submeteram espontaneamente a cirurgia estética facial e, a partir disso, esses fragmentos auriculares foram analisados em microscópio com aumento de 400x, após serem corados com hematoxilina-eosina e Ultrared Picosirius. Assim, a finalidade era quantificar a porcentagem de colágeno tipo I, III e total (BARONI, et al., 2012).

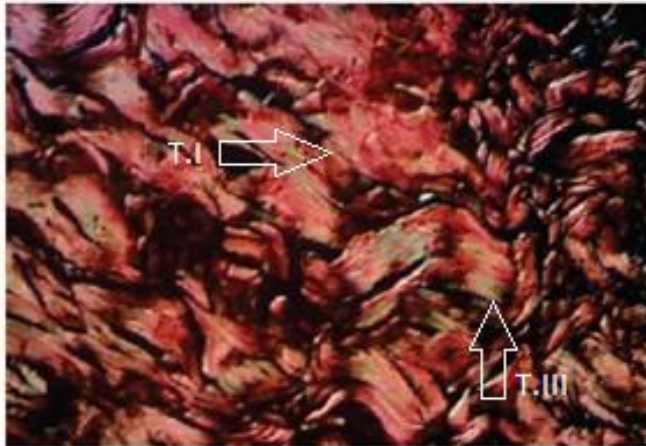
O estudo revelou que a secção histológica da pele das mulheres com idade inferior a 50 anos, caracterizava uma grande quantidade de colágeno do tipo I e III disposto ordenadamente, como mostra a figura 1; já a secção dérmica do grupo etário compreendido entre 50 e 59 anos revelou uma ligeira desordem do colágeno tipo I, e uma menor presença do colágeno tipo III como mostra a figura 2; por sua vez, a secção histológica do grupo correspondente a mulheres entre 60 e 69 anos apresentou uma redução acentuada das fibras de colágeno do tipo I e uma maior desordem de colágeno dos tipos I e III, como mostra a figura 3. Concluindo que o envelhecimento provoca alterações qualitativas e degenerativas na derme, uma vez que há a diminuição e a desorganização das fibras de colágeno tipo I, III e total (BARONI, et al., 2012).

Figura 1: Secções histológicas da pele do grupo de mulheres com idade <50 anos; colágeno tipo I (T.I, fibras avermelhadas) e colágeno tipo III (T.III, fibras esverdeadas).



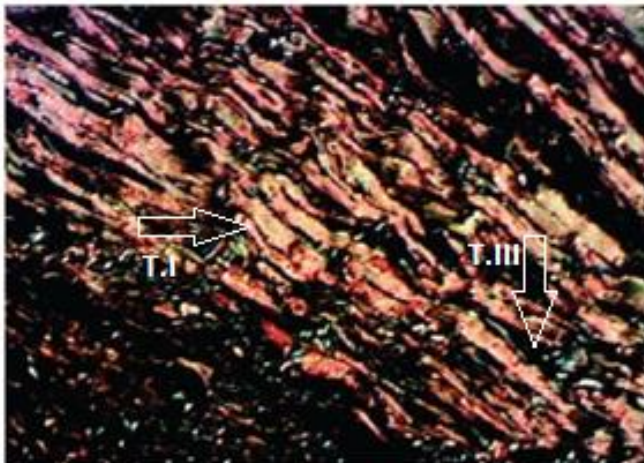
Fonte: (BARONI, et al., 2012)

Figura 2: Secções histológicas da pele do grupo de mulheres entre 50 e 59 anos; colágeno tipo I (T.I, fibras avermelhadas) e colágeno tipo III (T.III, fibras esverdeadas).



Fonte: (BARONI, et al., 2012)

Figura 3: Secções histológicas da pele do grupo de mulheres entre 60 e 69 anos; colágeno tipo I (T.I, fibras avermelhadas) e colágeno tipo III (T.III, fibras esverdeadas).



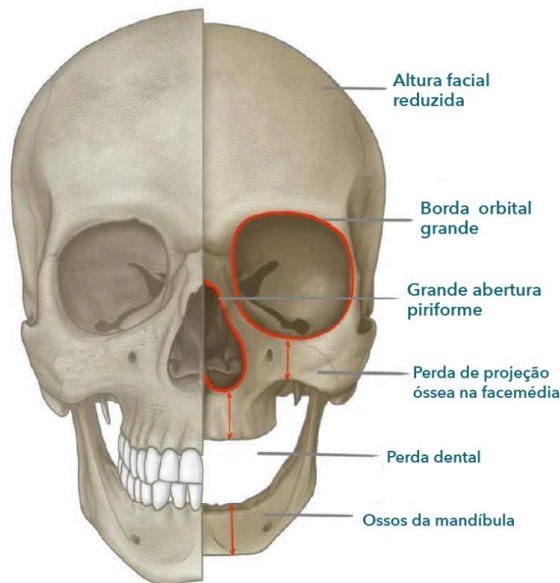
Fonte: (BARONI, et al., 2012)

Por outra perspectiva, é importante observar que, além das alterações cutâneas, o envelhecimento apresenta mudanças nas estruturas da face, decorrentes da combinação da perda de volume, reabsorção óssea progressiva, e a redistribuição de gordura. Tais sinais começam a aparecer entre os 20 e 30 anos, e apesar da variação individual de seu início e em sua progressão, as alterações mostram um padrão comum no envelhecimento facial (WINDHAGER, et al., 2019).

Dessa forma, quando analisada a região dos olhos, os sinais de envelhecimento são marcados por uma regressão do tecido ósseo na borda orbital superomedial e inferolateral, enquanto a parte central da órbita permanece mais estável (Figura 4). O que contribui para a perda do tônus tecidual e conseqüentemente a queda da região palpebral, a ptose da lateral das sobrancelhas, além da diminuição da junção pálpebra-bochecha, que acarreta em bolsas de pele acumuladas abaixo dos olhos. As alterações no terço médio são marcadas por um achatamento decorrente da retrusão da face média óssea e da maxila, que provocam um aumento do sulco nasolabial. No nariz há uma ptose global que o deixa mais alongado e com a ponta caída. Já, quando avaliado o terço inferior, é possível notar um padrão de atrofia no comprimento e na altura da

mandíbula, enquanto o ângulo mandibular aumenta e sua parte frontal se torna mais côncava (figura 5) (WINDHAGER, et al., 2019).

Figura 4: Padrão da perda óssea facial ao longo dos anos.



Fonte: (SKINCADEMY, 2020)

Figura 5: Padrão de alterações do envelhecimento.



Fonte: (WINDHAGER, et al., 2019)

A distribuição e a quantidade do tecido adiposo são outros parâmetros que se altera conforme a idade. Ao longo do tempo é possível observar que, a gordura que se distribui de maneira mais uniforme e em camada mais espessa nos rostos mais jovens, passa a se acumular em regiões específicas, enquanto torna-se ausente em outras, o que contribui para a flacidez cutânea. A região dos lábios também perde volume e começa a apresentar rugas verticais, sua coloração se altera com a perda característica do bordo róseo. Mostrando que o processo de envelhecimento facial corresponde a diversas alterações fisiológicas e morfológicas, as quais devem ser consideradas em conjunto para a realização de procedimentos estéticos antienvhecimento, como os bioestimuladores de colágenos (OH, et al., 2023).

### 3.2 Colágeno

O colágeno é a proteína mais abundante no corpo humano, desempenha funções estruturais e contribui para a organização e formação dos tecidos. Por estar atrelado a boa qualidade da pele, é protagonista nos tratamentos estéticos antienvhecimento. Nesse contexto, é importante entender que o colágeno representa uma superfamília com 28 tipos, enumerados com algarismos romanos, e que possuem como característica comum uma tripla hélice estrutural de cadeias  $\alpha$  (KARAMANOS, et al., 2021).

A fim de compreender a origem e a estrutura do colágeno, observou-se que essa proteína é formada principalmente pelos aminoácidos glicina-prolina-X ou glicina-X-hidroxi-prolina, em que X pode ser aminoácidos diferentes de glicina, prolina e hidroxi-prolina. Sua síntese é um processo complexo que envolve os meios intracelular e extracelular. Assim, na etapa inicial, o gene do colágeno é transcrito em RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) no núcleo do fibroblasto, em seguida, é transportado para o citoplasma, onde é traduzido pelos ribossomos e gera uma molécula de pré-procolágeno. O pré-procolágeno, é transportado para o retículo endoplasmático, onde sofre reações de glicosilação e hidroxilação tornando-se uma molécula de pró-colágeno, que por sua vez é direcionada para o complexo de golgi e excretado para fora da célula. No meio extracelular o pró-colágeno é clivado nas extremidades resultando em uma molécula de tropocolágeno, produzindo fibrilas que são posteriormente agrupadas em fibras de colágeno (BOO, 2022).

A diferenciação de seus tipos está associada a diversidade de cadeias  $\alpha$ , suas diferentes isoformas moleculares, além dos eventos de *splicing* alternativo que modulam as funções do colágeno. Quando associadas, as moléculas de colágeno podem formar conjuntos supramoleculares e gerar fibrilas, fibrilas de ancoragem, filamentos e redes. Com foco em dimensionar a estrutura da pele e a produção de colágeno decorrente dos bioestimuladores, o conjunto de fibrilas formado pelos colágenos tipos I e III ganha destaque por representar maior porcentagem no tecido cutâneo. A estrutura do colágeno tipo I é caracterizada por duas cadeias  $\alpha 1$  e uma cadeia  $\alpha 2$  constituindo uma molécula heterotípica de fibrilas longas. Já o colágeno tipo III é estruturado por três cadeias  $\alpha 1$  idênticas, sendo um composto homotrimérico (KARAMANOS, et al., 2021).

Muitos são os eventos que degradam o colágeno e diminuem sua biossíntese. Dentro de um sistema regulador existem as metaloproteinase de matriz (MMP), que são endopeptidases que degradam as proteínas da matriz extracelular (MEC) e fragmentam as fibras de colágenos. A MMP é, por sua vez, fisiologicamente regulada pelos inibidores endógenos específicos de metaloproteinases (TIMPs), garantindo assim uma coordenação de produção e degradação desses componentes. No entanto, na pele envelhecida os níveis de MMPs são elevados, mas os de TIMPs não acompanham essa elevação, isso provoca um desequilíbrio que acelera a degradação do colágeno. Outro membro importante desse sistema regulador é o fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que nos fibroblastos controla a homeostase do colágeno ativando os fatores transicionais para a sua produção. Em contrapartida, as espécies reativas de oxigênio (EROs), produtos do metabolismo das mitocôndrias que podem ser induzidos por fatores intrínsecos e extrínsecos, é capaz de desregular todo esse sistema aumentando a expressão de MMP e inibindo a ação da TGF- $\beta$ , isso dificulta a biossíntese de colágeno e aumenta a fragmentação das fibras, o que acelera o envelhecimento dérmico (SHIN,

et al., 2019).

Por fim, as fibrilas possuem propriedades mecânicas capazes de se deformarem reversivelmente, garantindo um aspecto elástico para o colágeno. Essa característica é decorrente de ligações covalentes entre suas moléculas. Nesse aspecto, o colágeno é considerado uma proteína de longa vida que pode ser modificada pelo processo de glicação. Com a idade avançada, a glicação do colágeno aumenta e o produto desse processo funciona como uma ligação cruzada que contribui para a insolubilidade e rigidez do colágeno nos tecidos. O glicosepano, produto da reticulação da proteína lisina-arginina e derivado da glicação avançada da D-glicose, é a ligação cruzada mais abundante na pele senescente e é capaz de reticular uma em cada cinco moléculas de colágeno em idosos (BLUM, 2011).

### **3.3 Bioestimuladores**

Os bioestimuladores de colágeno consistem em biomateriais que, com uma aplicação clínica específica, promovem regeneração tecidual sem ocasionar rejeição protética e infecção a longo prazo. Assim, há uma diversidade de produtos que variam em sua composição química, tamanho de partícula, estrutura e tensão superficial. Dessa forma, o intuito primordial é a busca pela produção celular ordenada, através de componentes regenerativos que reestabeçam a função do tecido, aumentando o colágeno e remodelando a matriz extracelular. Para que esse processo ocorra de forma esperada, as propriedades do biomaterial tornam-se essenciais, uma vez que, quando não compatíveis, podem atrair células de Langerhans e linfócitos e originar uma reação patológica ao corpo estranho. Nesse contexto, o ácido poli-L-lático e a hidroxiapatita de cálcio destacam-se devido a sua maior biocompatibilidade e biorreabsorção, além de serem os bioestimuladores mais utilizados para a finalidade estética no antienvhecimento facial (CUNHA, et al., 2020).

Devido a sua forma injetável de aplicação, os bioestimuladores de colágenos se classificam como procedimento invasivo, por isso sua utilização é restrita a profissionais da área da saúde autorizados e devidamente capacitados. No Brasil a biomedicina estética foi regulamentada pelo Conselho Federal de Biomedicina no ano de 2011 e seu rol de atividades foi descrito pela Resolução nº 197, a qual atribui ao biomédico competência para realizar procedimentos invasivos não-cirúrgicos na área da estética (BRASÍL, 2011).

#### **3.3.1 Ácido Poli-L-Lático**

O ácido poli-L-lático (PLLA) é um polímero de alfa-hidroxiácido degradado na mesma via metabólica do ácido lático, assim, é biocompatível, biodegradável e bioabsorvível. Sua aplicação clínica é realizada há mais de 30 anos em suturas solúveis, implantes intraósseos e implantes de tecidos moles. Os avanços dos estudos em torno desse biomaterial observaram sua ação bioestimuladora de colágeno e assim começou a ser utilizado na França, no ano de 1999, como preenchedor dérmico em procedimentos cirúrgicos cosméticos. A partir disso, no ano de 2004, foi aprovado nos Estados Unidos e na França para o tratamento da lipoatrofia facial decorrente da terapia medicamentosa antirretroviral, utilizada para o tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Com os resultados satisfatório, a experiência clínica se



difundiu e aprimorou as técnicas de aplicação do PLLA, assim, começou a ser utilizado como procedimento estético seguro e eficaz para evitar a perda de volume facial e minimizar as marcas do envelhecimento (DURACINSKY, et al., 2014; FITZGERALD, et al., 2018).

Em sua utilização como preenchedor, o PLLA apresenta-se em partículas de 40 a 63 micrômetros de diâmetro. Devido a esse tamanho, suas moléculas não ultrapassam a parede dos capilares e não são fagocitadas pelos macrófagos de forma rápida, porém são pequenas o suficiente para serem injetadas por agulhas de calibre 26. O produto é comercializado como pó liofilizado em frasco estéril, o qual contém, também, manitol não pirogênico, substância antioxidante que inibe a rápida degradação do material pelo organismo e croscarmelose, agente emulsificante responsável por manter a distribuição regular das partículas. Dessa forma, para ser aplicado, o produto deve ser reconstituído com água estéril para injeção (FITZGERALD, et al., 2018; ZHANG, et al., 2021).

Após ser injetado na derme reticular profunda ou na hipoderme superficial, a ação do PLLA se inicia. Em primeiro plano, o ferimento provocado pela agulha ocasiona uma reação mínima, que com plaquetas na matriz extracelular libera fatores homeostáticos e quimiotáticos, atraindo monócitos, fibroblastos e neutrófilos da circulação. Cerca de duas horas após a injeção do produto no organismo, a fase inflamatória se inicia, assim, neutrófilos começam a fagocitar o corpo estranho e liberar citoquinas e enzimas proteolíticas. No decorrer do processo inflamatório, monócitos se transformam em macrófagos para fagocitar os neutrófilos apoptóticos e se fundem em células gigantes para eliminar parte das partículas. Com isso há a liberação de fatores de crescimento e a fase de reconstrução e reparação tecidual começa (CUNHA, et al., 2020; OH, et al., 2023).

Dessa forma, durante os primeiros meses, os fibroblastos isolam as moléculas do produto em cápsulas de colágeno, com colágeno tipo III próximo as partículas de PLLA e colágeno tipo I na periferia da cápsula. Nessa fase, a expressão do mRNA para a transcrição de colágeno tipo I e III, além dos fatores de crescimento TGF $\beta$  e TIMPS estão elevados. Assim, conforme o PLLA vai sendo degradado pelos macrófagos e células gigantes, há o preenchimento gradual desse espaço com novas fibras de colágeno, que predominantemente são do tipo I, o que resulta no aumento da espessura dérmica. No decorrer de três a seis meses a resposta inflamatória torna-se de baixa intensidade e ausente após doze meses (STEIN, et al., 2015).

Nesse contexto, o PLLA permite, através de seu mecanismo de ação, a correção de sulcos, rugas e melhora o tecido cutâneo por meio da produção gradual de colágeno. Como seu efeito depende da resposta biológica de cada pessoa é importante individualizar o tratamento, pois, a quantidade de produto, o espaçamento de aplicação e a combinação de outras terapias devem levar em conta a idade, o sexo, o fototipo e a qualidade da pele de cada paciente. Assim, é essencial realizar a anamnese, tanto para observar o nível de perda volumétrica, de reabsorção óssea e de lipoatrofia para definir o tratamento, quanto para analisar se no histórico clínico o paciente possui doenças autoimunes, medicamentos em uso ou preenchimentos anteriores e assim indicar ou não PLLA como bioestimulador (GUO, FANG, WANG, 2023).

O PLLA como bioestimulador pode ser utilizado em diversas áreas do corpo como, pescoço, glúteo, região peitoral e mãos. Com foco no antienvelhecimento facial, é importante perceber que a sua aplicação precede de uma boa análise das estruturas do rosto. Assim, a técnica de palpação permite uma avaliação tridimensional da pele,

gordura e ossos. Com isso, é feita a observação da proporção e topografia das proeminências e depressões da face, que se alteram com o jogo de luz e sombra, e então se define quais regiões estão passando pelo processo de atrofia. A fim de garantir um bom resultado para o paciente, é necessário a orientação correta de como funciona o tratamento, uma vez que, o mecanismo de ação do PLLA está atrelado à resposta sistêmica do paciente e os resultados não são imediatos, podendo depender de mais sessões (CHRISTEN, 2022; PALMA, et al., 2021).

As técnicas de aplicação e preparo do ácido poli-l-láctico são essenciais para o resultado almejado. Por ser um produto liofilizado, sua reconstituição deve ser feita com água estéril para injetáveis. Após a hidratação precisa de repouso de 24 a 72 horas, para que as partículas se reconstituam por completo, evitando, assim, a obstrução da agulha ou da cânula. Dessa forma, o calibre da agulha deve ser de 24 G, 25 G ou 26 G; e o da cânula de 21 G, 22 G ou 23 G, a fim de evitar o entupimento. A escolha entre um ou outro aplicador varia de acordo com o plano suprapereosteal, subdérmico ou subcutâneo onde será realizado o tratamento. Quando no plano suprapereosteal, a técnica mais recomendada é a em depósito, realizado com agulha no ângulo de 90°, então o produto é depositado em pequenos bólus em uma quantidade de 0,1 a 0,3ml (Figura 6). Quando no plano subcutâneo, a recomendação de aplicação é com cânula em um ângulo paralelo à face, e a técnica utilizada é a de retroinjeção em leque, a qual parte de um único ponto de pertuito, onde há a deposição do produto de forma contínua durante a retroinjeção (Figura 7). Em ambas as técnicas, após a injeção, é necessário o massagem da área tratada, para que o bioestimulador se distribua de maneira uniforme. Portanto, o PLLA não é aplicado diretamente em rugas e linhas de expressão e deve-se evitar áreas dinâmicas, como lábios e região periorbital, já que com o movimento repetitivo o produto pode se acumular e formar nódulos (FILHO, et al., 2013; HADDAD, et al., 2017).

Figura 6: Plano Suprapereosteal



Fonte: (HADDAD, et al., 2017)

Figura 7: Plano Subcutâneo



Fonte: (HADDAD, et al., 2017)

Quanto aos resultados do tratamento, a experiência clínica mostra efeitos significativos de melhora na densidade da pele. Dessa forma, a quantidade de produto a ser aplicada está diretamente ligada com a extensão da área tratada e não a maior ou menor necessidade de volumização, o que é determinado pela quantidade de sessões. A indicação do tratamento varia de acordo com a qualidade da pele, a idade do paciente e a quantidade de regiões tratadas. De uma forma geral, para os resultados iniciais são recomendadas três sessões, que se espaçam em um período de quatro semanas, e a

partir disso as sessões podem continuar até que o paciente esteja satisfeito. No mundo da estética o PLLA ganha cada vez mais força devido aos resultados positivos e seguros como preenchedor, o que evidencia a figura 8, onde, noventa dias após quatro sessões de tratamento, espaçadas mensalmente, utilizando um frasco do produto por sessão, a paciente teve um resultado satisfatório na densidade da pele, principalmente no terço médio e inferior como mostra a comparação de antes (Figura 8- 3A e 3C) e depois (Figura 8-3B e 3D) (MUNIA, PARADA , MORAIS, 2022; SANTINI, 2013).

Figura 8: Antes e depois da aplicação do PLLA



Fonte: (MUNIA,2022).

Diante disso, vale ressaltar que o ácido poli-l-láctico como bioestimulador de colágeno é considerado um procedimento seguro, porém, por ser uma técnica injetável e que depende da ação sistêmica do corpo, pode apresentar complicações e reações adversas. Antes de iniciar o tratamento, o paciente deve ser investigado quanto ao uso de medicamentos como anticoagulantes, distúrbios hemorrágicos, herpes, alergias, gravidez, doenças autoimunes, principalmente as colagenosas e tendência na formação de queloides. Assim, o preenchimento com PLLA deve ser evitado quando há infecção ativa próxima ao local do tratamento, quando o paciente apresenta alergia a algum componente, em casos de gravidez e amamentação. Quando há o histórico do uso de preenchedores permanentes, o cuidado deve ser maior, uma vez que, ao aplicar o bioestimulador no local onde já existe o preenchimento, pode ocorrer exacerbação de estímulo e a formação de nódulos. A fim de evitar essa sobreposição, o profissional pode utilizar o ultrassom para identificar em qual local pode ser aplicado o novo preenchedor

e em qual local ele deve evitar essa aplicação (PALMA, et al., 2021).

Durante o procedimento é recomendada a assepsia da pele do paciente com clorexidina ou algum outro antimicrobiano, além da utilização de utensílios estéreis para evitar a formação de biofilmes e processos infecciosos. É decorrente da aplicação que as principais complicações podem aparecer, o plano correto e a reconstituição adequada devem ser muito bem observados, pois, a injeção do produto de forma superficial ou pouco hidratado pode ocasionar em migração e acúmulo do material, formando nódulos e pápulas. Outra preocupação quanto ao uso dos bioestimuladores está relacionada com traumas ou oclusões vasculares, que apesar de serem consideradas de pouca ocorrência, podem gerar necrose tecidual. Dessa forma, o profissional deve ter muito conhecimento das redes vasculares facial e durante o procedimento observar se ocorre o branqueamento da pele, o retorno sanguíneo após compressão digital da área, ou alteração de cor na distribuição de vasos sanguíneos. Vale ressaltar que agulhas de calibre menor e mais perfurocortantes estão mais propensas a causar esses tipos de traumas, quando comparadas com a cânulas rombas, que tem se mostrado mais segura para essa aplicação (COHEN, et al., 2015).

### 3.3.2 Hidroxiapatita de Cálcio

A hidroxiapatita de cálcio (CaHa) é uma substância sintética composta por íons de cálcio e fósforo formando microesferas de 25 a 45  $\mu\text{m}$ , dispersas em um gel contendo água, glicerina e carboximetilcelulose de sódio, que funciona como carreador. A constituição desse biomaterial é semelhante a composição inorgânica dos ossos e dentes o que garante uma ótima biocompatibilidade. Assim, a CaHa é uma biocerâmica nativa do corpo que não provoca a resposta de antígenos, sendo apirogênica e não mutagênica (LORENC, et al., 2018).

Dessa forma, o uso da hidroxiapatita de cálcio para a finalidade estética teve início em 2009, após aprovação pela US Food and Drug Administration (FDA), e ganha força devido a sua eficiência e segurança. A ação da CaHa pode ser analisada em dois aspectos principais, a volumização imediata e a regeneração de componentes da matriz extracelular, que do ponto de vista clínico, melhora rugas e perdas de volume facial. Após vários testes que demonstraram a manutenção das propriedades físico-químicas, em 2015 foi aceita a adição de lidocaína integral a 0,3% na composição do bioestimulador de CaHa, com a finalidade de garantir maior conforto para o paciente durante a aplicação do produto (MORADI, et al., 2023).

A volumização de tecidos associada ao preenchedor de hidroxiapatita de cálcio, está diretamente ligada ao alto módulo elástico ( $G'$ ) e à viscosidade complexa ( $\eta^*$ ), o primeiro parâmetro corresponde a rigidez. Tal propriedade torna-se fundamental, uma vez que, produtos com maior  $G'$ , desempenham melhor papel estrutural, o que torna o bioestimulador de CaHa ideal para elevação, suporte e volume de tecidos moles, funcionando como suplente do tecido ósseo. Já o segundo parâmetro,  $\eta^*$ , é a medida de resistência à tração e à tensão, assim, produtos com maior viscosidade complexa resistem melhor ao movimento exercido pelos músculos da face, por exemplo, e possuem menor chance de migrar (AGUILERA, et al., 2023).

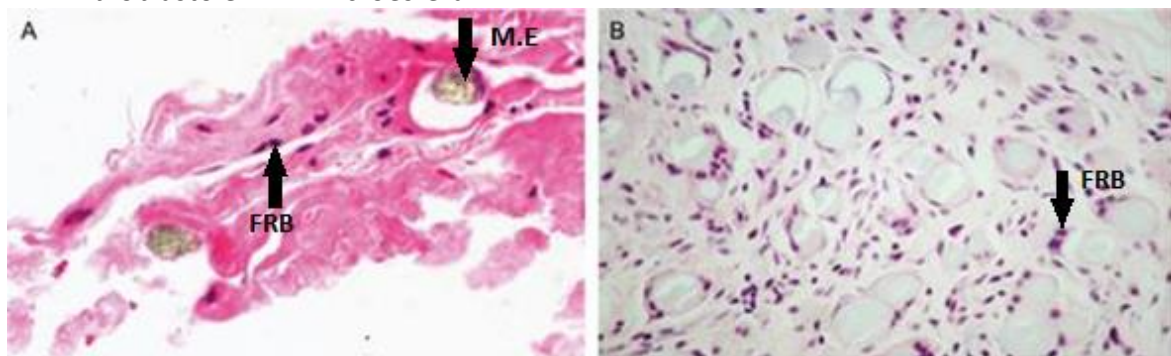
Nesse contexto, a diluição do produto interfere diretamente nos parâmetros  $G'$  e  $\eta^*$ , sendo que pode ser não diluído, diluído ou hiperdiluído. Quando utilizado em sua forma não diluída, a CaHa apresenta maior  $G'$  e  $\eta^*$ , assim, geralmente é aplicada no

plano suprapereosteal, com a finalidade de aumentar a morfologia óssea. Quando diluído, a proporção correspondente é de 1:1, sendo ideal para a regeneração tecidual, pois garante a migração dos fibroblastos entre as partículas e permite sua interação com as microesferas de CaHa. A hiperdiluição é considerada em qualquer proporção acima de 1:1, o que reduz significativamente o módulo elástico e a viscosidade complexa, porém, aumenta a dispersão lateral e profunda do preenchimento, abrangendo uma maior área tecidual tratada. Vale ressaltar que, quando as microesferas ficam menos densas, o grau de regeneração tecidual também diminui, assim, na prática clínica os efeitos regenerativos foram observados em diluições de até 1:6, mas com uma menor intensidade. Dessa forma, durante o tratamento de um paciente é possível combinar diferentes diluições, de acordo com a necessidade de volumização, quantidade de áreas tratadas e qualidade da pele (AGUILERA, et al., 2023).

Quanto ao mecanismo de ação do bioestimulador de CaHa, uma diversidade de vias regenerativas deve ser analisada. Após ser injetado, o primeiro efeito é de volumização decorrente do gel de carboximetilcelulose, o qual apresenta a função crucial de manter as microesferas de CaHa espaçadas e permitir, assim, a penetração celular no preenchimento e a interação dos fibroblastos com as moléculas de hidroxiapatita. Com isso, a interação microesfera-fibroblasto é o princípio do processo regenerador, como mostra a figura 9, que representa a biópsia ampliada a 100x, de paciente tratado com bioestimulador de CaHa, após 3 semanas da injeção (A), e após 6 meses da injeção (B). Como ilustra a figura 9-A, durante as primeiras semanas, na matriz extracelular, os fibroblastos (roxo escuro) migram e circundam as microesferas de CaHa (marrom claro), dando início à via proliferativa e pró-regenerativa a partir de mecanorreceptores fibroblásticos. Com o decorrer do tempo as esferas de CaHa são quebradas e rodeadas por tecido conjuntivo fibroso, após 6 meses (Figura 9-B), o colágeno ocupa o local da degradação dos cristais (CUNHA, et al., 2020; LOUREC, et al., 2018).

Figura 9: Biópsia de tecido cutâneo ampliada a 100x, A- 3 semanas, B- 6 meses.

FRB: fibroblasto e M.E: microesfera

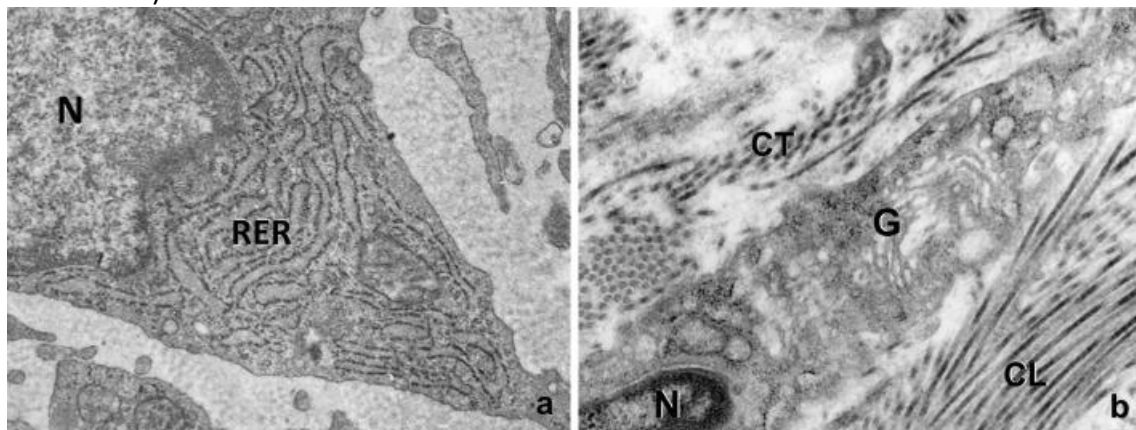


Fonte: (LOUREC, et al., 2018).

Visando compreender melhor a ação dos fibroblastos ao se conectarem com as microesferas de hidroxiapatita de cálcio, foi analisado tecido abdominal de 5 mulheres que faziam extração de pele redundante nessa região. Assim, 2 meses antes da cirurgia foi realizada a injeção de hidroxiapatita de cálcio no local onde ocorreria a remoção. O tecido removido foi então tratado, corado com azul de toluidina e analisado em microscópio eletrônico. Ao ampliar o fibroblasto (Figura 10) presente no redor dos cristais de CaHa, observou-se que o citoplasma estava rico em perfis de retículo

endoplasmático rugoso (RER), que representa precursores moleculares de componentes fibrilares como colágeno; um aparelho de Golgi (G) bem desenvolvido também foi analisado, indicando intensa síntese de proteoglicanos, glicosaminoglicanos e glicoproteínas multiadesivas; por sua vez, a matriz extracelular circundante ao fibroblasto revelou-se rica em microfibrilas de colágeno longitudinais (CL) e transversais (CT). Com isso, as características estruturais do fibroblasto demonstram uma renovação ativa de componentes moleculares da matriz extracelular, e ao analisar o colágeno foi possível perceber que entre os primeiros meses há uma produção aumentada de colágeno tipo III, que com o decorrer dos meses vai sendo substituído por colágeno tipo I (ZERBINATI, et al., 2017).

Figura 10: Fibroblasto em microscópio eletrônico (N= núcleo, RER= retículo endoplasmático rugoso, G= aparelho de golgi, CL= colágeno longitudinal, CT= colágeno transversal)



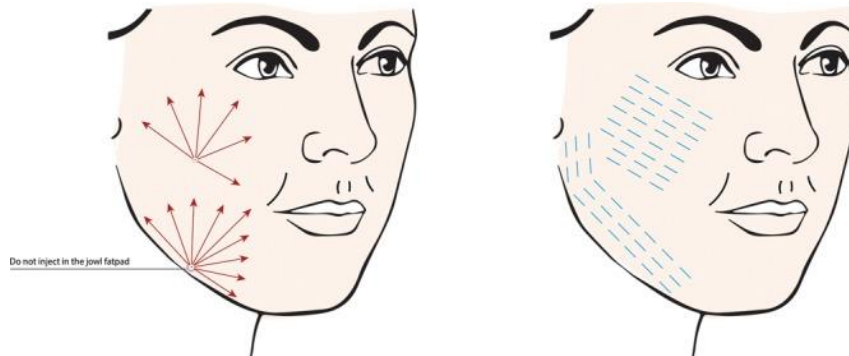
Fonte: (ZERBINATI, et al., 2017).

Vale ressaltar, que uma diversidade de estudos analisou a resposta imune em relação ao preenchimento de hidroxiapatita de cálcio e observou um recrutamento mínimo de células imunológicas. Assim, a partir da análise histológica, percebeu-se que o CaHa não forma tecido de granulação e não provoca resposta significativa ao corpo estranho. Mais adiante, a presença tardia de macrófagos M2, que impulsiona a resposta regenerativa, foi detectada, mas sem a presença de outras células imunológicas. Dessa forma, a falta de recrutamento do sistema imune na ação do bioestimulador de CaHa demonstra que a regeneração de tecido, de fato, ocorre por mecanotransdução. Isso pode estar atrelado a homogeneidade das microesferas, uma vez que, partículas irregulares tendem a aumentar o recrutamento de neutrófilos e células de defesa (LIMA, 2020).

Nesse contexto, a hidroxiapatita de cálcio demonstra ser um procedimento seguro e não imunogênico, assim, a maior complicação atrelada a esse preenchimento, são os nódulos decorrentes da aplicação incorreta, ou a infecção bacteriana devido à falta de assepsia. Durante o planejamento do tratamento é importante analisar a área tratada e sua profundidade, para então escolher entre a cânula ou a agulha. O uso da cânula romba é recomendado para a técnica em leque, enquanto a agulha é melhor utilizada com a técnica de enfiamento linear curto (Figura 11). Dessa forma, a agulha apresenta melhor precisão de movimento quando comparada com a cânula, porém aumenta o risco de deposição superficial do material, o que pode acarretar em nódulos. Já a cânula provoca menos trauma e deposita o material de forma mais segura, além de

evitar que ele mude de local. Assim, a utilização tanto da cânula como da agulha é possível para o preenchimento com CaHa, porém a agulha exige um pouco mais de atenção do profissional que realiza o tratamento, uma vez que pode aumentar também a chance de perfuração ou deposição de produto em vasos sanguíneos (ALMEIDA, et al., 2019; RAYESS, et al., 2018).

Figura 11: Técnicas de injeção do preenchimento



Fonte: (ALMEIDA, et al., 2019)

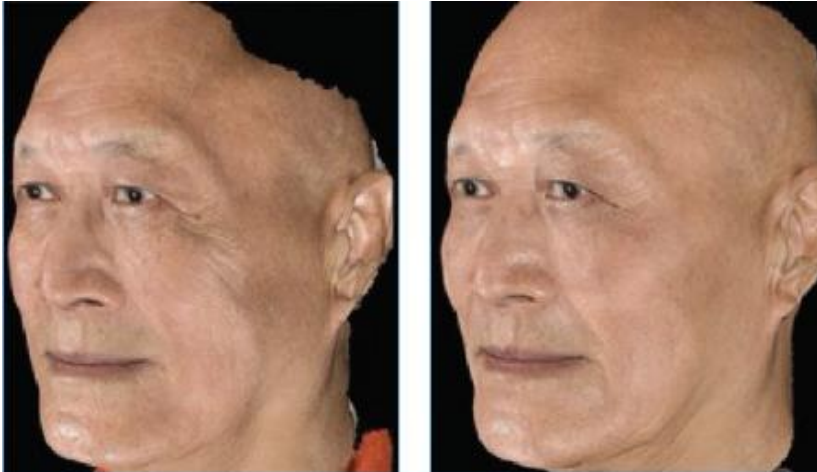
Quanto aos resultados e o seu tempo de duração, a hidroxiapatita de cálcio apresenta um efeito de aumento de volume imediato, devido ao gel de carboximetil celulose, o qual se dissipa em um período de dois a três meses. A medida que o gel é absorvido, as microesferas ficam irregulares e então são metabolizadas por meio de um mecanismo homeostático normal, com a fagocitose de macrófagos, da mesma maneira que ocorre na degradação de fragmentos ósseos após a osteogênese. Então, são eliminadas por vias metabólicas normais e desaparecem por completo em torno de dezoito meses. Na figura 12 é possível visualizar o uso do preenchimento de CaHa para volumizar a região do mento, enquanto a figura 13 representa o resultado de um paciente logo após o tratamento com hidroxiapatita de cálcio, para o rejuvenescimento facial (CORDUFF, et al., 2021).

Figura 12: Preenchimento de mento com CaHa



Fonte: (CORDUFF, et al., 2021).

Figura 13: Antes e depois, logo após a injeção de CaHa



Fonte: (CORDUFF, et al., 2021).

Em uma análise comparativa, estudos que descreveram o PLLA e a CaHa revelaram seus diferentes mecanismos de ação para um objetivo em comum, o estímulo do colágeno. Assim, com o aprofundamento da comparação foi possível perceber uma quantidade de colágeno semelhante em ambos os bioestimuladores, porém a hidroxiapatita de cálcio apresentou uma maior renovação de fibras de elastina. Dessa forma, tanto o PLLA quanto a CaHa estão muito difundidas no mundo da estética, tendo cada um, seus pontos positivos que melhor se adequam a determinado paciente. Cabe então, ao profissional esteta conhecer por profundidade esses biomateriais e seus efeitos, para então, decidir sobre a utilização de um ou de outro em cada caso específico, bem como, cogitar a combinação destes para um melhor efeito regenerativo (RAYESS, et al., 2018).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Diante do exposto é possível concluir, que apesar do processo de envelhecimento ser natural ao ser humano, há uma incessante busca para evitá-lo. Assim, as pesquisas e tecnologias no mundo da estética avançam juntamente com o aumento da expectativa de vida. Nesse contexto, os bioestimuladores de colágenos tornam-se cada vez mais promissores para a renovação tecidual e para a melhora na aparência de rugas e atrofia decorrentes do tempo. Apesar de seus diferentes mecanismos de ação, o ácido poli-l-láctico e a hidroxiapatita de cálcio demonstram muita eficiência e pouca reação adversa durante a prática clínica.

Enquanto o PLLA depende de uma resposta imune desejada para estimular a produção de colágeno, a CaHa tem seu efeito associado à interação por mecanotransdução do fibroblasto com suas micropartículas. Assim, ambos apresentam alta biocompatibilidade, biodegradação e bons resultados regenerativos. Vale ressaltar, que apesar da utilização desses biomateriais, como produtos estéticos, ser relativamente recente, foi encontrada uma diversidade de pesquisas comprovando a eficácia e a segurança destes. Seria interessante explorar mais a relação associada dos dois bioestimuladores, bem como, ampliar as técnicas de protocolo que possam potencializar o efeito do PLLA e da CaHa.



## REFERÊNCIAS:

AGUILERA, Shino Bay, MCCARTHY, Alec; KHALIFIAN, Sami Khalifian; LORENC, Z Paul; GOLDIE, Kate; CHERNOFF, W Gregory. The Role of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Regenerative Aesthetic Treatment: A Narrative Review. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 43, n. 10, p. 1063-1069, Ago/2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/43/10/1063/7249933?login=false>. Acesso: 18 Out. 2023.

ALMEIDA, Elizandra Paccola Moretto; LEVY, Flávia Mauad; BUZALAF, Marília Afonso Rabelo. “RichBlend” protocol for full-face filling and collagen biostimulation. **Rev Gaúch Odontol**, v.71, n.14, p.1-9, Jun/2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgo/a/tfj5kTLN6fNRZyFZbSJKqPr/?lang=en>. Acesso: 26 Jul. 2023.

BARONI, Eloina do Rocio Valenga; SIMÕES, Maria de Lourdes Pessole Biondo; AUERSVALD, André; AUERSVALD, Luiz Augusto; NETTO, Mário Rodrigues Montemor; ORTOLAN, Morgana Cláudia Aparecida Bergamo; KOHLER, Juliana Nemetz. Influence of aging on the quality of the skin of white women: the role of collagen. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 27, n.10, p. 736-740, out/2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/acb/a/y8zxvYrGMgVDSqXZyYjDsfR/?lang=en#%20Na%20colora%C3%A7%C3%A3o>. Acesso: 21 Ago. 2023.

BLUM, Sylvie Ricard. The collagen family. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, Lyon, v.3, n.1, p.1-19, Jan/2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421911/>. Acesso: 13 Ago. 2023.

BOO, Yong Chool. Ascorbic Acid (Vitamin C) as a Cosmeceutical to Increase Dermal Collagen for Skin Antiaging Purposes: Emerging Combination Therapies. **Antioxidants**, v.11, n.9, p.1663, Ago/Set. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9495646/#B51-antioxidants-11-01663>. Acesso: 06 Set. 2023.

BRASIL, Conselho Federal de Biomedicina. **Resolução nº 197**, Fev. 2011. Disponível em: [http://crbm1.gov.br/RESOLUCOES/Res\\_197de21fevereiro2011.pdf](http://crbm1.gov.br/RESOLUCOES/Res_197de21fevereiro2011.pdf). Acesso: 28 Out. 2023.

COHEN, Joel L; BIESMAN, Brian S; DAYAN, Steven H; DELORENZI, Claudio DeLorenzi; LAMBROS, Val S; NESTOR, Mark S; SADICK, Neil; SYKES, Jonathan. Treatment of Hyaluronic Acid Filler–Induced Impending Necrosis With Hyaluronidase: Consensus Recommendations. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 35, n.7, p. 844-849, Set/Out 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/asj/article/35/7/844/2589169?login=false>. Acesso: 09 Out. 2023.

CORDUFF, Niamh; CHEN, Jeng Feng; CHEN, Ya Hui; CHOI, Ho Sung; GOLDIE, Kate; LAM, Yui; LESTHARI, Nyoman Indra; LIM, Ting Song; LOU, Suzanna; QUIAMBAO, Arnelle; SIEW, Tuck Wah; TSENG, Fang Wen, CHAO, Yates YY. Pan-Asian Consensus on Calcium Hydroxyapatite for Skin Biostimulation, Contouring, and Combination Treatments. **J Clin**

**Aesthet Dermatol**, v.14, n.8, p. E75-E85, Ago. 2021. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570653/>. Acesso 18 Out. 2023

CHRISTEN, Marie-Odile. Collagen Stimulators in Body Applications: A Review Focused on Poly-L-Lactic Acid (PLLA). **Clin Cosmet Investig Dermatol**, v.15, p. 997-1019, Jun. 2021.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9233565/>. Acesso 06 Out. 2023

CSEKES, Erika; RACKOVÁ, Lucia. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n.23, p.12641,

Nov/2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12641>. Acesso: 02 Set. 2023.

CUNHA, Marisa Gonzaga; ENGRACIA, Marcela; SOUZA, Luciana Gasques; FILHO, Carlos D'Apparecida Machado. Bioestimuladores e seus mecanismos de ação. **Surg Cosmet Dermatol**, v.12, n.2, p. 109-117, Abr/Jun. 2020. Disponível em:

[http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v12/12\\_n2\\_771\\_pt.pdf](http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v12/12_n2_771_pt.pdf). Acesso 14 Set. 2023.

DURACINSKY, Martin; LECLERCQ, Pascale; HERRMANN, Susan; CHRISTEN, Marie-Odile; DOLIVO, Marco; GOUJARD, Cécile; CHASSANY, Olivier. Safety of poly-L-lactic acid (New-Fill®) in the treatment of facial lipoatrophy: a large observational study among HIV positive patients. **BMC Infectious Diseases**, v.14, p. 14, Set. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178390/>. Acesso 05 Out. 2023.

FILHO, Machado; SANTOS, Carlos D'Apparecida; SANTOS, Tereza Cristina dos; RODRIGUES, Ana Paula Licati Juberto; CUNHA, Marisa Gonzaga. Ácido Poli-L-Láctico: um agente bioestimulador / Poly-L-lactic acid: a biostimulating agente. **Surg. cosmet. Dermatol**, v. 5, n. 4, p. 345-350, Out/Nov/Dez. 2013. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1087>. Acesso: 06 Out. 2023

FITZGERALD, Rebecca; BASS, Lawrence; GOLDBERG, David J; GRAIVIER, Miles H; LORENC, Z Paul. Physiochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). **Aesthetic Surgery Journal**, v. 38, p. 13-17, Mai. 2018. Disponível em:

[https://academic.oup.com/asj/article/38/suppl\\_1/S13/4961046?login=false](https://academic.oup.com/asj/article/38/suppl_1/S13/4961046?login=false). Acesso em: 05 Out. 2023.

GUO, Jiahong; FANG, Wei; WANG, Fei Fei. Injectable fillers: current status, physicochemical properties, function mechanism, and perspectives. **RSC Advances**, v.13, n. 34, p. 23841-23858, Jun/Jul. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10413051/>. Acesso: 06 Out. 2023.

HADDAD, Alessandra; KADUNC, Bogdana Victoria; GUARNIERI, Christine; NOVIELLO, Juliana Sarubi; CUNHA, Marisa Gonzaga; PARADA, Meire Brasil. Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. **Surg Cosmet Dermatol**, v.9, n.60, p.1-104, Jan/Fev/Mar. 2017. Disponível em: [http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v9/Ebook\\_v9\\_n1\\_pt.pdf](http://www.surgicalcosmetic.org.br/Content/imagebank/pdf/v9/Ebook_v9_n1_pt.pdf). Acesso: 22 Jul. 2023.

KARAMANOS, Nikos K; THEOCHARIS, Aquileas D; PIPERIGKOU, Zoi; MANOUR, Dimitra; PASSI, Alberto; SKANDALIS, Spyros S.; VYNIOS, Demitrios H.; ROUSSEAU, Veronique

Orian; BLUM Sylvie Ricard; SCHMELZER, Christian; DUCA, Laurent; DURBEEJ, Madeleine; AFRATIS, Nikolaos; TROEBERG, Linda; FRANCHI, Marco; MASOLA, Valentina; ONISTO, Maurizio. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. **Federation of European Biochemical Societies**, v.288, n.24, p.6845-7263, Dez. 2021. Disponível em: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.15776>. Acesso: 01 Set. 2023.

LEPHART, Edwin D; NAFTOLIN, Frederick. Factors Influencing Skin Aging and the Important Role of Estrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, USA, v.15, n.1695-1709, Jul/Ago. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017417/>. Acesso: 03 Ago. 2023.

LIMA, Natália Barbosa; SOARES, Marília de Lima. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, p. 1-18, Abr. 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832>. Acesso: 19 Out. 2023.

LIN, Shang-Li; CHISTEN, Marie-Odile. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. **J Cosmet Dermatol**, v.19, n.8, p. 1907-1914, Ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485052/>. Acesso: 29 Jul. 2023.

LORENC, Z Paul; BASS, Lawrence M; FITZGERALD Rebecca; GOLDBERG, David J; GRAIVIER, Miles H. Physiochemical Characteristics of Calcium Hydroxylapatite (CaHA). **Aesthetic Surgery Journal**, v.38, p. S8-S12, Mai. 2018. Disponível em: [https://academic.oup.com/asj/article/38/suppl\\_1/S8/4961045?login=false](https://academic.oup.com/asj/article/38/suppl_1/S8/4961045?login=false). Acesso: 18 Out. 2023.

MORADI, Amir; GREEN, Jeremy B; KWOK, Gideon P; NICHOLS, Kim; RIVKIN, Alexander. Guidelines for Optimal Patient Outcomes Using Calcium Hydroxylapatite for Jawline Contour. **Aesthet Surgery Journal**, v. 5, p. 19, Mar/2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10120162/>. Acesso em: 18 Out. 2023.

MUNIA, Christine; PARADA, Meire; MORAIS, Marcus Henrique de Alvarenga. Changes in Facial Morphology Using Poly-L-lactic Acid Application According to Vector Technique: A Case Series. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 10, n.7, p. 38-42, Jul. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345188/>. Acesso: 08 Out. 2023.

OH, Seyeon; LEE, Je Hyuk; KIM, Hyoung Moon; BATSUKH, Sosorburam; SUNG, Mi Jeong; LIM, Tae Hwan; LEE, Myoung Hoon; SON, Kuk Hui; POR, Kyunghye. Poly-L-Lactic Acid Fillers Improved Dermal Collagen Synthesis by Modulating M2 Macrophage Polarization in Aged Animal Skin. **Cells**, v. 12, n.9, p. 1320, Mai. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10177436/>. Acesso: 08 Out. 2023.

PALMA, Melanie; MAYORAL, Flor; RAJANI, Anil; GOLDMAN, Mitchel P; FABI, Sabrina; ESPINOSA, Lisa; ANDRIOPOULOS, Bill; HARPER, Justin. Chart Review Presenting Safety of Injectable PLLA Used With Alternative Reconstitution Volume for Facial Treatments.

**Drugs Dermatol**, v. 20, n. 1, p. 118-122, Jan. 2021. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33400413/>. Acesso 06 Out. 2023

RAYESS, Hani M; SVIDER, Peter F; HANBA, Curtis; PATEL, Vivek Sagar; DEJOSEPH, Louis M; CARRON, Michael; ZULIANI, Giancarlo F. A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigation for Injectable Fillers. **JAMA Facial Plast Surg**, v.20, n.3 p. 207-214, Mai/Jun. 2018. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145786>. Acesso: 19 Out. 2023

SANTINI, Rosangela Maria; SILVA, Ferreira da Silva; CARDOSO, Gustavo Félix. Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial. **Rev Bras Cir Plást**, v. 28, n. 2, p. 223-226, Mar. 2013. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/rbcp/a/pqm8YcBTPDfRVtjYhyM4LRF/?format=pdf&lang=pt>. Acesso 08 Out 2023.

SHIN, Jung-Won; KWWON, Soon-Hyo; CHOI, Ji-Young; NA, Jung-Im; HUN, Chang-Hun; CHOI, Hye-Ryung; PARK iKyung-Chan. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v.20, n.9, p.2126, Abri/Mai. 2019. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540032/>. Acesso: 14 Set. 2023

SKINCADEMY. **Envelhecimento Facial – Reabsorção Óssea**, 5 de Jan. 2020. Facebook: Skincademy.com.br. Disponível em:  
<https://www.facebook.com/skincademy/photos/a.2218433298428879/2460927984179408/>. Acesso: 30 Out. 2023.

STEIN, Filipe; VITAVSKA, Olga; GENTIL, Pedro; HOPPE, Willi; WIECZOREK, Helmut; SCHURER, Nanna. The biological basis for poly-l-lactic acid-induced augmentation. **Journal of Dermatological Science**, v. 78, n. 1, p. 26-33, Abri. 2015. Disponível em:  
<https://www.jdsjournal.com/action/showPdf?pii=S0923-1811%2815%2900037-7#articleInformation>. Acesso: 05 Out 2023.

WINDHAGER, Sonja; MITTEROECKER, Philipp; RUPIC, Ivana; LAUC, Tomislav; POLASEK, Ozren; SHAEFER, Katrin. Facial aging trajectories: A common shape pattern in male and female faces is disrupted after menopause. **American Journal of Physical Anthropology**, v.169, n.4, p. 678-688, Jun. 2019. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6771603/>. Acesso: 03 Ago. 2023.

ZERBINATI, Nicola; D'ESTE, Edoardo; PARODI, Pier Camillo; CALLIGARO, Alberto. Microscopic and ultrastructural evidences in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. **Arch Dermatol Res**, v. 309, n. 5, p. 389-396, Mar. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486564/>. Acesso: 18 Out. 2023.

ZHANG, Yixin; LIANG, Hanwen; LUO, Qian; CHEN, Jianlin; ZHAO, Nan; GAO, Wenxia; PU, Yuji; HE, Bin; XIE, Jing. *In vivo* inducing collagen regeneration of biodegradable polymer microspheres. **Regen Biomater**, v.8, n.5, p. 1-13, Jul. 2021. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8364987/>. Acesso: 05 Out. 2023.