



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Natália Emily Martins de Almeida

**O uso de bioestimuladores de colágeno injetáveis como estratégia para atenuar os efeitos do envelhecimento facial: uma revisão de literatura**

Florianópolis

2023

Natália Emily Martins de Almeida

**O uso de bioestimuladores de colágeno injetáveis como estratégia para atenuar os efeitos do envelhecimento facial: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. João Adolfo Czernay.

Florianópolis

2023

Almeida, Natália Emily Martins de

O uso de bioestimuladores de colágeno injetáveis como estratégia para atenuar os efeitos do envelhecimento facial: uma revisão de literatura / Natália Emily Martins de Almeida ; orientador, João Adolfo Czernay, 2023.

51 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Bioestimuladores de colágeno. 3. Envelhecimento Facial. 4. Estratégias para atenuar o envelhecimento. 5. Sinais da face envelhecida. I. Czernay, João Adolfo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Odontologia. III. Título.

Natália Emily Martins de Almeida

**Uso de bioestimuladores de colágeno injetáveis como estratégia para atenuar os efeitos do envelhecimento facial: uma revisão de literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de “Cirurgiã-Dentista” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia.

Florianópolis, 26 de outubro de 2023.



Prof.ª Dr.ª Gláucia Santos Zimmermann

Coordenadora do Curso

UFSC

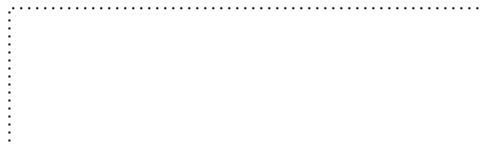
**Banca examinadora**



Prof. Dr. João Adolfo Czernay

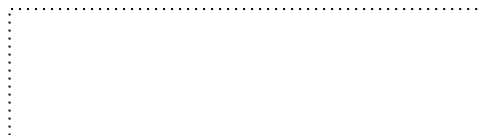
Orientador

UFSC



Prof. Dr. Thalisson Saymo de Oliveira Silva

UFSC



Dr.ª Patrícia Elise de Almeida Queruz

Especialista em Harmonização Orofacial

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho aos meus pais, que abraçaram meu maior sonho e nunca mediram esforços para que eu pudesse chegar onde estou hoje. Eu amo vocês.

## AGRADECIMENTOS

Hoje me sinto realizada e completa por chegar até aqui. Tenho certeza que antes de nascer no meu coração, esse sonho já tinha nascido no coração de Deus. E Ele foi perfeito em cada detalhe, em cada gesto e em cada pessoa que colocou no meu caminho pra me permitir chegar onde estou.

Serei eternamente grata aos meus pais, Iliane e Enio. Eles fizeram o possível - e o impossível também - para me dar educação de qualidade. Eu cresci vendo-os trabalhar muito para custear meus estudos. Eles conseguiram dar para mim todo o amor, apoio e incentivo que não puderam ter. Junto com a nossa cachorrinha Luna, vocês abraçaram meu sonho junto comigo e apostaram todas as fichas em mim, independentemente de qualquer coisa. Eu amo vocês muito além do que o amor é capaz de amar. Acredito que todas as pessoas deveriam experimentar, pelo menos uma vez na vida, a sensação de ver alguém que te ama acreditando no seu potencial. Posso afirmar, sem sombra de dúvidas, que é um dos melhores sentimentos do mundo.

Agradeço imensamente à Dr<sup>a</sup>. Patrícia Almeida, Cirurgiã-Dentista e Especialista em Harmonização Orofacial. Obrigada por ter aberto as portas para mim no momento em que eu mais precisava de uma direção e por me dar o privilégio de lhe acompanhar nos atendimentos nesses últimos dois anos. Além de fazer eu me apaixonar pela HOF, me explicou pacientemente sobre todas as técnicas e procedimentos. Com ela eu aprendi sobre honestidade na profissão, profissionalismo e também a não ter medo de arriscar na vida porque o máximo que pode acontecer... é dar errado. Mas que se eu tiver autoridade sobre o que sei fazer, sempre vou poder recomeçar. Hoje, ela é das minhas maiores inspirações no âmbito profissional.

Sou grata pelo meu orientador, Prof. Dr. João Adolfo Czernay ter aceito meu convite para orientar este trabalho e ter me dado total autonomia na escolha do tema. Este é o primeiro Trabalho de Conclusão de Curso, do Curso de Graduação em Odontologia da UFSC, realizado na área da HOF. Espero que seja o primeiro de muitos pois a Harmonização Orofacial merece tanto prestígio e reconhecimento quanto as demais áreas da Odontologia.

À minha dupla de clínica e da graduação inteira, Leonardo, obrigada. Desde o primeiro dia de aula em 2018 a nossa conexão existe e é uma das melhores que já me aconteceram. Obrigada por sempre me apoiar e estar comigo em absolutamente todos os momentos importantes. Te guardo no meu coração em um dos lugares mais especiais.

Ao melhor grupo que a Odonto UFSC já teve: SALETE. Só de pensar em tudo o que nós vivemos juntas, meus olhos ficam marejados. Leonardo, Matheus, Giovanna, Alexandra, Ana Luiza, Hellen, Giulia, Lêda, Juliana e Renata, muito obrigada. Obrigada por serem meu alicerce, minhas melhores amigas e minha família nesses 6 anos. Eu não teria conseguido chegar até aqui se não fosse pelo apoio que nós, incansavelmente, demos umas às outras em todos os momentos. Vocês são, e serão para sempre, o melhor presente que a faculdade me deu. Não importa quanto tempo passe. Eu amo vocês.

À minha melhor amiga da vida toda, Victoria Moura. Nossa amizade com certeza daria um bom livro. Obrigada por ter vivido comigo todas as fases da vida, desde os meus 11 anos. Obrigada por ser a pessoa que sempre ficou feliz ao me ver conquistando meus objetivos. Você é preciosa e eu te amo muito.

Ao tio Marcos, meu eterno respeito e admiração. Além de servir como inspiração para mim nos estudos, foi meu suporte em Florianópolis durante todos esses anos.

À todos os meus familiares e amigos que sempre estiveram comigo durante esse ciclo tão importante... muito obrigada.

A UFSC me mostrou que eu sou capaz. Por tanto tempo ela foi o meu lar. Me ensinou sobre a vida adulta, sobre responsabilidade, sobre dedicação... sobre abdicar de muitas coisas em prol de um sonho. O que aprendi vivendo a UFSC, eu não aprenderia em nenhum outro lugar do mundo.

A mim mesma... que bom que a gente persistiu. Eu tenho tanto orgulho da gente... consigo olhar pra trás e ver aquela criança que passava pelo Campus da UFSC e dizia que um dia estudaria ali. Isso ninguém fez por mim. Meus pais me deram os meios para chegar até aqui, mas só eu e todos os finais de semana, feriados e noites dedicadas aos estudos sabemos do que eu estou falando. Não existe sorte, caminho fácil e nem tampouco atalho. O que existe é sentar na cadeira para estudar e dar o melhor de si. E esse processo é, quase sempre, solitário e doloroso... envolve renúncias, disciplina e, sobretudo, saudades. Mas eu consegui. Estou no lugar que sempre sonhei. Tenho orgulho de ser Universidade Federal de Santa Catarina.

Fica estabelecida a possibilidade de sonhar coisas impossíveis e de caminhar livremente em direção aos sonhos.

(Montaigne)



## RESUMO

Nos últimos anos o mundo voltou seus olhos com mais afinco para os efeitos visíveis do envelhecimento da face. Esses efeitos são inevitáveis e compreendem o declínio da sustentação óssea da face, a ação muscular, a flacidez cutânea e a redução de volumização dos compartimentos de gordura facial em detrimento da queda na síntese do colágeno no organismo. Em razão disso, há uma crescente busca por procedimentos estéticos, minimamente invasivos, que têm o potencial para atenuar esses efeitos. A utilização de preenchedores injetáveis com capacidade de promover a estimulação biológica do colágeno insere-se no leque dos tratamentos mais frequentemente realizados. Os bioestimuladores de colágeno configuram as substâncias que, em razão de seu princípio ativo, induzem as células fibroblásticas a um processo de neocolagênese gerado a partir de reações inflamatórias imperceptíveis externamente e específicas no local de injeção dos produtos. Os principais agentes responsáveis pelo mecanismo de bioestimulação tecidual são: o Ácido poli-L-láctico, a Hidroxiapatita de Cálcio, a Policaprolactona e o Polimetilmetacrilato. Este trabalho revisa a literatura e exhibe como proposta a identificação dos fatores desencadeadores de progressão da senescência dérmica e os recursos injetáveis disponíveis que detêm a capacidade para estimular o seu rejuvenescimento, bem como a atuação dessas substâncias no organismo, suas características principais, forma de apresentação comercial, indicações e contraindicações e seus efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Preenchedor Dérmico; Injeções Subcutâneas; Colágeno; Envelhecimento da pele.

## ABSTRACT

In recent years the world has turned its eyes more intently to the visible effects of facial aging. These effects are unavoidable and include the loss of facial bone support, muscle action, skin laxity and volume reduction of facial fat compartments. As a result, there is a growing search for aesthetic, minimally invasive procedures that have the ability to mitigate the effects of facial aging. Among the most requested procedures, there are the injectable collagen biostimulators. Injectable collagen biostimulators are substances that, based on their active principle, stimulate fibroblasts to a process of neocollagenesis based on a localized subclinical inflammatory response. The main substances able to induce cells to new collagen formation are: Poly-L-Lactic Acid, Calcium Hydroxyapatite, Polycaprolactone and Poly Methyl Methacrylate. This literature review proposes the identification of the factors that are responsible for accelerating the process of facial senescence, including the available injectable resources capable of promoting the effect of facial rejuvenation, as well as its effects on the human organism, its main characteristics, commercial presentation, its indications and contraindications and its adverse effects.

**Keywords:** Dermal Filler; Injections Subcutaneous; Collagen; Skin Aging.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1– Face jovem apresentando formato trapezoidal e face envelhecida apresentando formato quadrado.....	21
Figura 2 – A divisão dos terços da face .....	22
Figura 3 – Face envelhecida em comparação com a face jovem.....	23
Quadro 1– Comparação entre os bioestimuladores de colágeno.....	27
Figura 4– Mulher de 68 anos. A: antes da aplicação do PLLA. B: após 1 ano da aplicação do PLLA .....	31
Figura 5– Mulher de 48 anos. A: antes da aplicação de CaHA. B: após 3 meses da aplicação de CaHA .....	34
Figura 6– Homem de 49 anos. A: antes da aplicação de PCL. B: após 12 meses da aplicação de PCL .....	36
Figura 7– Mulher de 47 anos. A: antes da aplicação de PMMA. B: após 8 semanas da aplicação do PMMA. ....	40
Figura 8– Diagrama do envelhecimento facial associado ao uso de bioestimuladores de colágeno.....	41
Tabela 1– O uso dos diferentes bioestimuladores de colágeno atrelado ao grau de satisfação do paciente e às reações indesejadas mais comuns .....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CaHA	Hidroxiapatita de Cálcio
BBO	Bibliografia Brasileira de Odontologia
CFO	Conselho Federal de Odontologia
CO <sub>2</sub>	Gás Carbônico
CRO	Conselho Regional de Odontologia
DOSS	Dentistry and Oral Sciences Source
FDA	Food and Drug Administration
GAIS	Global Aesthetic Improvement Scale
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HOF	Harmonização Orofacial
H <sub>2</sub> O	Água
LILACS	Informação Científica e Técnica em Saúde da América Latina e Caribe
MEC	Matriz Extracelular
MMP's	Metaloproteinases da Matriz
PCLA	Policaprolactona
PLLA	Ácido poli-L-lático
PMMA	Polimetilmetacrilato
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SMAS	Sistema Musculoaponeurótico
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
4.1	ENVELHECIMENTO FACIAL .....	18
4.1.2	<b>Envelhecimento facial do ponto de vista anatômico</b> .....	19
4.2	O COLÁGENO .....	24
<b>4.2.1</b>	<b>A queda da produção de colágeno na pele envelhecida</b> .....	<b>25</b>
4.3	OS PREENCHEDORES INJETÁVEIS .....	25
4.4	BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO .....	26
4.4.1	<b>Ácido poli-L-lático (PLLA) - Sculptra®</b> .....	28
4.4.2	<b>Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) - Radiesse®</b> .....	31
4.4.3	<b>Policaprolactona (PCL) - Ellansé®</b> .....	34
4.4.4	<b>Polimetilmetacrilato (PMMA) - Bellafill®, Biossimetric®, Linnea Safe®</b> .....	37
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>42</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>46</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>47</b>
	<b>ANEXO 1 – ATA DA DEFESA</b> .....	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento pode ser definido como um processo desencadeado por múltiplos fatores e delimitado por uma série de fatores perenes e concomitantes que atingem os a pele, os músculos, os ossos, ligamentos e compartimentos de gordura. Essas alterações têm início entre os indivíduos em idades distintas e progridem em níveis oscilatórios a depender do sexo, etnia, fatores genéticos e ambientais (Freytag *et al.*, 2022).

A senescência dos órgãos internos é indetectável às percepções humanas, mas, em contrapartida, a pele que é o maior órgão visível do organismo exterioriza de maneira indiscutível as primeiras marcas do envelhecimento. Conforme os anos passam, a pele é acometida por processos biológicos e complexos que corroboram com a aceleração do surgimento de seu aspecto envelhecido e, por sua vez, esses processos sofrem a influência da associação entre agentes internos e externos ao organismo humano (Ganceviciene *et al.*, 2012).

Os agentes internos ou intrínsecos atingem principalmente a derme, que representa a segunda camada cutânea e, aos poucos, induzem a uma diminuição na produção de colágeno e dos demais componentes da matriz celular. A cútis passa por um processo de perda de espessura e densidade e começa a apresentar sinais de flacidez concomitantemente aos principais efeitos visíveis do envelhecimento, que compreendem: modificações na textura cutânea, hiperpigmentações e rugas (Barbara *et.al*, 2017).

Já os agentes causais externos ou extrínsecos do envelhecimento são determinados por agentes causadores externos capazes de apresentar danos cumulativos ao indivíduo, são eles: poluição atmosférica, tabagismo, etilismo e hábitos alimentares deletérios. Contudo, o principal fator causal do envelhecimento é a exposição solar, que ocasiona o decréscimo de suporte da pele devido à tendência do colágeno e da fibrina diminuírem (Addor, 2015).

O colágeno consiste em uma proteína fibrosa e de presença consideravelmente imponente nos mamíferos. Produzido biologicamente em diferentes tipos, alguns tipos mais comuns do que outros, o colágeno representa aproximadamente dois terços da totalidade de todas as proteínas presentes no organismo. Em meio aos diversos tipos de colágeno, o mais abundantemente produzido é o colágeno de tipo I, que representa aproximadamente de 80% do colágeno do organismo. Em detrimento de suas propriedades naturais, que englobam a baixa capacidade de desencadear reações alérgicas, sua antigenicidade e biocompatibilidade elevada, o colágeno atua como matéria-prima para síntese de biomateriais sob as mais variadas formas (Kede; Sabatovich, 2009).

A procura por procedimentos de rejuvenescimento facial está aumentando consideravelmente conforme os anos passam. O mercado dermatológico dispõe de incontáveis opções terapêuticas para a finalidade de promover o tratamento do envelhecimento da face na atualidade. Cabe ressaltar que os procedimentos realizados devem buscar primariamente a segurança do indivíduo submetido ao tratamento e de maneira secundária os resultados naturais e duradouros. Nesse ínterim, o conhecimento acerca da anatomia facial relacionada à idade torna-se indispensável para o trabalho dos profissionais em se tratando de procedimentos de rejuvenescimento (Cotofana *et al.*, 2016).

No intuito de atenuar os sinais da senescência da face, através da promoção da reestruturação, sustentação, resistência e elasticidade da pele, a classe de

substâncias com a finalidade de preenchimento facial surgiu nos anos 2000 e tornou-se um dos principais agentes para tratamento das estruturas teciduais moles. Atualmente existem diversos tipos de preenchedores e embora os preenchedores compostos por ácido hialurônico sejam geralmente aceitos como os mais triviais, há também outras substâncias que demonstraram ter um efeito bioestimulador no corpo através de um mecanismo de reação controlada por corpo estranho. Em meio aos mais variados exemplares de produtos utilizados com a finalidade de preencher a face, os que têm capacidade de bioestimular colágeno ganham espaço na área dermatológica e estética devido ao poder que têm de agir de forma efetiva na derme e no tecido subcutâneo, causando melhora da aparência visível, restaurando a hidratação e elasticidade (Haddad *et al.*, 2022; Miranda, 2015).

Os bioestimuladores podem ser elencados a partir da sua longevidade e absorção pelo organismo. Existem os que são biodegradáveis e devido a isso são auto-absorvidos, após um período médio de dezoito meses, pelo organismo devido ao mecanismo fagocitário realizado pelas células. São exemplos de bioestimuladores reabsorvíveis: Ácido Poli-L-Láctico (PLLA), Hidroxiapatita de Cálcio (CaHa) e a Policaprolactona (PCL). Outros bioestimuladores, por sua vez, são permanentes. Ou seja, não são reabsorvidos e permanecem de forma definitiva no organismo humano (Miranda, 2015).

Desde dos primórdios da sociedade o belo é fundamental para a população e sempre foi cultuado pela sociedade. A busca pela beleza e pela satisfação com a estética aumenta em ritmo constante e exerce uma importante influência na autoestima e em aspectos relacionados ao bem estar individual. Com isso, a HOF (Harmonização Orofacial) encontra os holofotes do mundo voltados para si. Essa área visa principalmente simetrizar a face através de intervenções minimamente invasivas, tanto cirúrgicas quanto não cirúrgicas. (Papazian *et al.*, 2018)

O propósito dessa Revisão Narrativa é realizar uma análise abrangente acerca do envelhecimento da face, com o intuito de fornecer uma descrição detalhada dos principais fatores capazes de acentuá-lo e elencar as opções de substâncias injetáveis disponíveis para atenuar as manifestações visíveis desse fenômeno.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever o papel das substâncias injetáveis indutoras de neocolagênese diante do processo de envelhecimento facial.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Apresentar, do ponto de vista fisiológico, o processo de envelhecimento facial e relacionar os principais causadores e intensificadores do envelhecimento.
- Abordar as principais estratégias, em se tratando de procedimentos injetáveis, para atenuar os efeitos visíveis do processo de envelhecimento da face.
- Apresentar as substâncias injetáveis que são responsáveis pelo estímulo de colágeno e rejuvenescimento facial, bem como a marca comercial e mecanismo de ação.
- Caracterizar as principais intercorrências e contraindicações relacionadas aos bioestimuladores de colágeno injetáveis.



### 3 METODOLOGIA

A “Revisão Narrativa” não emprega critérios explícitos e nem tampouco processos sistemáticos a fim de pesquisar e analisar a literatura, não sendo necessária a implementação de estratégias de busca altamente sofisticadas e abrangentes. Assim sendo, a busca pelos estudos não demanda uma exaustiva exploração das fontes de informação e a seleção dos estudos, bem como a interpretação dos dados, podem ser influenciadas pela subjetividade dos autores. Essa abordagem é apropriada para embasar a fundamentação teórica de artigos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de curso como esse em questão (UNESP, 2015). A presente revisão literária narrativa aborda cientificamente a progressão do envelhecimento dérmico e a função das substâncias bioestimuladoras de colágeno como atuantes no processo de rejuvenescimento da face.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados da saúde: BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia), Cochrane Library, Dentistry and Oral Sciences Source (DOSS), Embase (Elsevier), LILACS, PubMed/MEDLINE, SciELO, Scopus (Elsevier) e Web of Science (Clarivate Analytics). A busca iniciou em janeiro de 2023 e foi finalizada em fevereiro de 2023, sendo condicionada a artigos publicados nas línguas espanhola, inglesa e portuguesa nos últimos 18 anos.

A busca pelos artigos nas bases de dados referidas foi conduzida com o auxílio de descritores contemplados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Dermal Filler”, “Injections, Subcutaneous”, “Collagen”, “Skin Aging” e suas combinações, que geraram um montante de 509 publicações encontradas.

A seleção do material foi seguida pela remoção de duplicatas, leitura de títulos e resumos, leitura dos artigos na íntegra e seleção crítica dos artigos que mais contemplaram o tema em questão. Ao final, houve a seleção de 45 artigos que irão nortear esta revisão.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 ENVELHECIMENTO FACIAL

O envelhecimento da pele resulta de um conjunto de alterações que acometem os ossos, ligamentos, músculos, tecido adiposo e pele. As alterações atingem cada estrutura supracitada em um ritmo distinto, iniciam em cada ser humano em um tempo divergente e também são distintas entre as etnias. Assim sendo, torna-se complicado definir qual é a principal estrutura responsável por definir a característica relacionada à idade que o indivíduo apresenta (Cotofana *et al.*, 2016).

Das diversas teorias elaboradas para proporcionar um entendimento aprofundado acerca do transcurso do envelhecimento da face, uma das mais reconhecidas é a teoria das espécies reativas de oxigênio. Os radicais livres, assim chamados, têm ganhado cada vez mais destaque como uma das principais causas do envelhecimento cutâneo e das doenças degenerativas relacionadas a eles. Os radicais livres podem ser entendidos como moléculas instáveis que perdem elétrons durante as interações com outras moléculas circundantes. (Scotti; Velasco, 2003; Nedel, 2005 *apud* Santos; Oliveira, 2014). Quando não localizam outro radical livre disponível para se conectarem e alcançarem estabilidade, os radicais livres interceptam elétrons de outras moléculas saudáveis. Isso faz com que a molécula que perdeu o elétron se torne outro radical livre, dando início a uma reação em cadeia que pode causar danos em muitas células. Essa reação pode ser contínua e ilimitada, a menos que os antioxidantes intervenham. Esse processo é reconhecido como oxidação e resulta, com o passar do tempo, na morte celular (Nedel, 2005 *apud* Santos; Oliveira, 2014).

Entretanto, os radicais livres são indispensáveis para diversas atividades fisiológicas do organismo. Eles são essenciais, por exemplo, para o mecanismo de respiração celular realizado pelas mitocôndrias, favorecendo a geração de ATP. Ademais, os radicais livres desempenham um papel crucial na defesa do organismo contra bactérias e fungos invasores. Contudo, quando há produção excessiva de radicais livres, pode ocorrer o processo conhecido como estresse oxidativo (Barbosa *et al.*, 2010; Dolinsky, 2009 *apud* Santos; Oliveira, 2014).

Considera-se que os radicais livres são os principais causadores do envelhecimento devido à incapacidade do organismo de eliminar de maneira eficaz o excedente energético produzido por eles. Estima-se que aproximadamente 80% dos sinais visíveis do envelhecimento sejam originados em detrimento da exposição aos raios ultravioleta que, por si só, são os principais indutores da formação de radicais livres (Kede; Sabatovich, 2004; Scotti; Velasco, 2003 *apud* Santos; Oliveira, 2014).

Há diversos fatores causais internos ou intrínsecos e externos ou extrínsecos que interagem entre si de forma dinâmica e influenciam na exteriorização dos aspectos predominantes do envelhecimento, tais como: rugas, manchas, modificações na textura da pele, flacidez e excesso de pele, sulcos, entre outros (Miranda, 2015).

O mecanismo de envelhecimento intrínseco é natural. Caracteriza-se pelo decréscimo no funcionamento da fisiologia humana, pela redução dos índices de renovação celular, pela queda nas respostas imunológicas, entre outros acometimentos que comprometem o desempenho natural do corpo. Devido a todas as modificações na estrutura celular, o organismo apresenta-se mais suscetível e passa a até mesmo modificar a transcrição genética de numerosas proteínas e demais

componentes do DNA celular, que se tornam ineficazes funcionalmente. Corresponde a um envelhecimento orgânico, presumível e impreterível, é consequência da idade e apresenta-se de maneira mais lenta, suave e gradual. Suas modificações baseiam-se pontualmente no tempo de vida do indivíduo e não acarretam em danos tão evidentes quanto o envelhecimento que se manifesta de maneira extrínseca (Kede; Sabatovich, 2009).

Por sua vez, envelhecimento extrínseco tem como característica primordial a série de danos externos sofridos pelo organismo, causados pela demasiada exposição aos raios ultravioleta que favorecem a geração de radicais livres, conforme abordado anteriormente. Outros fatores extrínsecos importantes são: a poluição, o fumo e o consumo de álcool. Através da ação conjunta destes fatores, a pele sofre alterações precoces, desde as camadas mais profundas até as mais externas, em sua aparência e passa a apresentar um aspecto envelhecido. Este processo, por sua vez, é mais deletério e violento do que o envelhecimento intrínseco (Kede; Sabatovich, 2009).

A progressão da senescência apresenta como resultado as alterações nas proporções estruturais da face. Na juventude a face tem formato de trapézio invertido e apresenta a região central, mais conhecida como terço médio, bem delimitada. Conforme o tempo passa há uma queda na volumização e nos contornos faciais, isso faz com que a face assuma o formato semelhante a um quadrado. Esse processo é conhecido como “quadralização facial” (Coimbra *et al.*, 2014).

A exteriorização da face envelhecida impacta significativamente na saúde mental dos indivíduos e apresenta-se intimamente relacionada à autoestima. Por essa razão, indivíduos de ambos os sexos têm o desejo de manter uma aparência cada vez mais jovem, o que reitera o fato de a aparência física ainda ser uma questão importante na sociedade atual. Todavia, há uma alta demanda por tratamentos que possam retardar o aparecimento dos sinais de envelhecimento facial, especialmente entre as mulheres (Aguiar, 2018).

#### **4.1.2 Envelhecimento facial do ponto de vista anatômico**

No antigo Egito, os ideais de beleza eram baseados a rainha Nefertiti. Ela possuía o pescoço alongado e a face simétrica, tendo as proporções ideais nas sobrancelhas, nos olhos, no malar, nariz, e lábios e ainda contava com a ausência de linhas de expressão. Essas referências de beleza são, por muitos, perseguidas até os dias atuais. O processo de senescência promove modificações significativas na face e isso contribui para o aumento na procura por procedimentos estéticos devido ao desejo dos indivíduos de manter ou resgatar uma aparência mais jovem (Coimbra *et al.*, 2013).

O envelhecimento da face acontece em todos os níveis tissulares, ou seja, atinge os ossos, músculos, ligamentos e tecido adiposo até se tornar perceptível na epiderme. Ao passo que o processo de envelhecimento acontece no corpo todo, a pele e os demais tecidos subcutâneos seguem o mesmo transcurso e, através da ação da gravidade, passam a apresentar uma tendência descendente (Radlanski, 2016).

A face é estratificada em cinco camadas distintas na maioria das regiões, são elas: pele, tecido conjuntivo, camada musculoponeurótica, tecido conjuntivo areolar frouxo e perióstio. Estas camadas apresentam-se contínuas umas às outras e abrangem uma extensão que vai do couro cabeludo até o pescoço. Entretanto, em locais como, por exemplo, a região infraorbitária há alteração nesta conformação e a

região apresenta menos camadas (Cotofana, 2016).

O tecido conjuntivo, também compreendido como gordura subcutânea, varia em espessura e demonstra-se presente ou não em diferentes áreas da face. A camada adiposa subcutânea facial apresenta continuidade com a camada adiposa subcutânea corporal, porém é segmentada pela camada musculoaponeurótica da camada de gordura profunda. Por conseguinte, estas duas camadas seguem vias distintas de envelhecimento. A camada superficial, localizada entre a derme e a fáscia superficial, segue o mesmo ritmo de envelhecimento e perda de estrutura do corpo humano. Já as camadas de gordura mais profundas, organizadas na forma de coxins gordurosos, localizadas abaixo e no entorno dos músculos da face sofrem influência direta da redução estrutural dos ossos, ligamentos e músculos faciais (Cotofana, 2016; Radlanski, 2016).

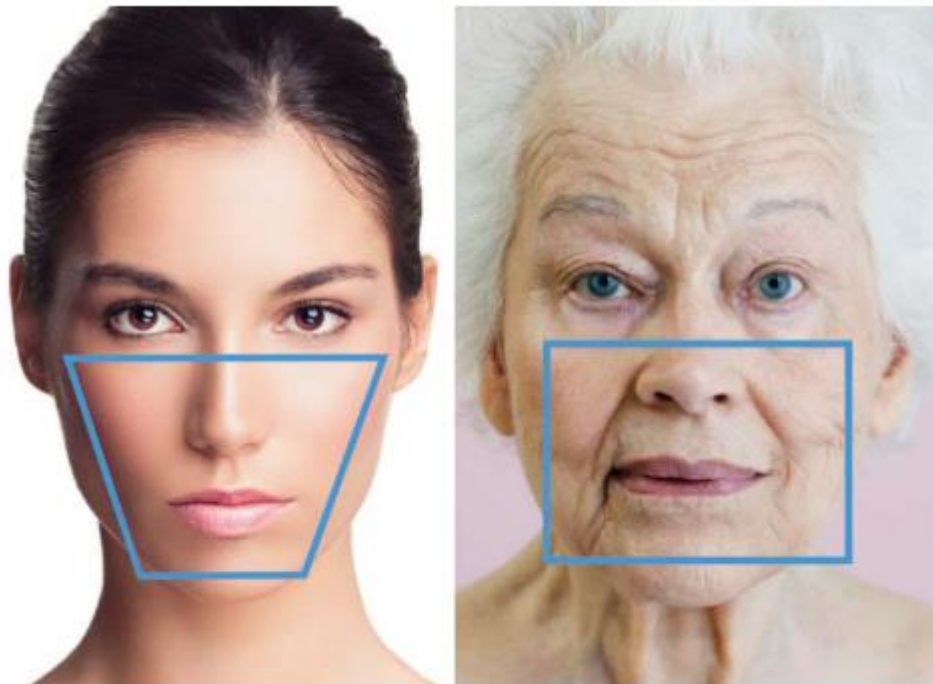
O segmento musculoaponeurótico apresenta-se em destaque na atualidade pois é o ponto de partida para as intervenções cirúrgicas que visam promover o lifting facial, ou seja, as modificações nesta camada, sejam elas para encurtamento, duplicação ou refixação, promovem grandes alterações na face. Esta camada apresenta-se continuamente ao sistema musculoaponeurótico superficial (SMAS). Todos os músculos do corpo humano perdem volume conforme o avanço da idade, esse processo é denominado sarcopenia. Na face, há uma contratura permanente dos músculos envelhecidos em ação conjunta com o enrugamento da pele (Cotofana, 2016; Radlanski, 2016).

O perióstio é a camada que recobre os ossos da face e pode apresentar variações de nomenclatura dependendo da área analisada, por exemplo na têmpora ele é chamado de fáscia temporal profunda (Cotofana, 2016).

Os ossos faciais dão suporte para todos os demais tecidos que sobre eles se dispõem e são o ponto inicial do processo de envelhecimento devido aos processos de remodelação e reabsorção óssea aos quais são submetidos. As alterações ósseas originadas pelo envelhecimento modificam estruturalmente todos os tecidos moles da face. Ainda em razão das alterações no esqueleto facial, há alterações significativas nos ligamentos que servem também de suporte para os tecidos moles. Devido à falta de suporte ósseo, estes ligamentos passam a apresentar curvaturas em sua extensão, não sendo mais capazes de suportar a gordura e a musculatura, favorecendo assim o surgimento da flacidez cutânea e a queda dos compartimentos de gordura. Em se tratando de músculos faciais, estes também sofrem com o processo de envelhecimento pois com o passar dos anos tornam-se enrijecidos e apresentam contraturas ininterruptas, que favorecem o deslocamento de compartimentos de gordura de forma permanente. Este fato consequentemente evidencia e torna estáticas as rugas e dobras cutâneas que, antes do processo de envelhecimento, eram dinâmicas (Cotofana, 2016).

Os estudos atuais descrevem que o rosto jovem possui o formato de um trapézio invertido, ou seja, sua base menor é voltada para o terço inferior da face. Conforme se dá o transcurso do processo de envelhecimento, devido a todos os processos envolvidos, ocorre uma alteração na estrutura facial e este fato faz com que sejam perdidos volume e contorno facial. O resultando de todas essas modificações é evidenciado na alteração deste trapézio que, na face envelhecida, apresenta sua base menor coincidindo com o terço superior da face (Figura 1). A este processo, é atribuída a expressão “quadralização facial” pois, com o tempo, este trapézio tende a se transformar em um quadrado (Coimbra *et al.*, 2013).

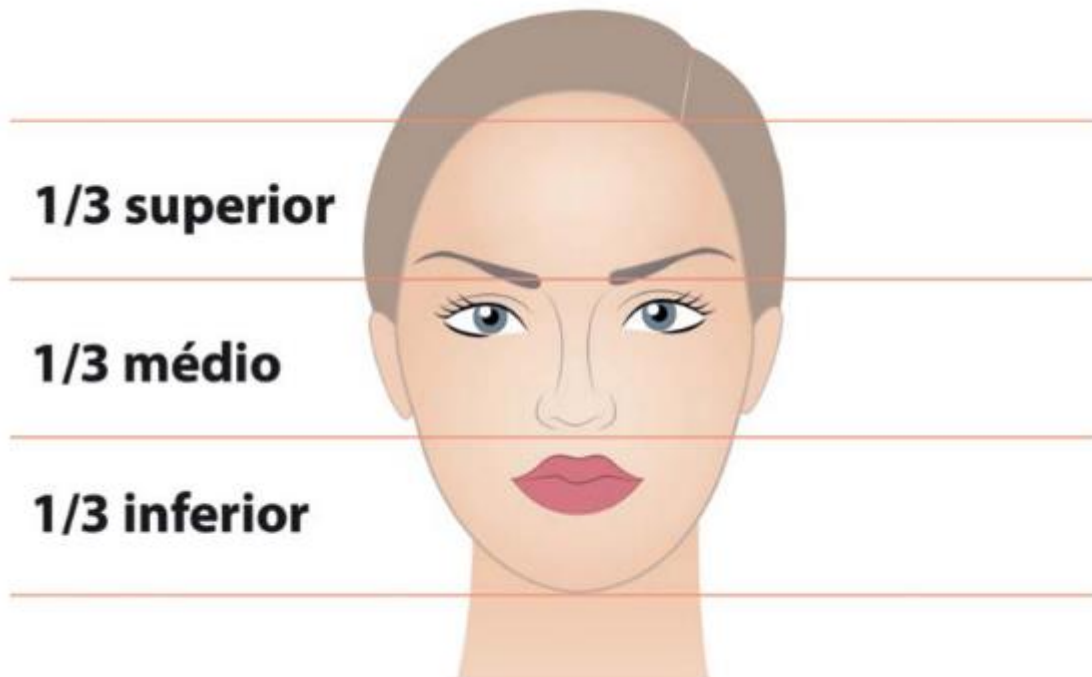
Figura 1: Face jovem apresentando formato trapezoidal e face envelhecida apresentando formato quadrado.



Fonte: Adaptado de Coimbra *et al.*, (2013).

Para facilitar o entendimento acerca dos ideais de simetria e equilíbrio entre as proporções faciais, usualmente divide-se a face em terços (Figura 2). O terço superior compreende a extensão que vai da inserção do cabelo até a glabella, o terço médio se estende da glabella até a região subnasal e o terço inferior vai da região subnasal até o mento (Coimbra *et al.*, 2013).

Figura 2: A divisão dos terços da face



Fonte: Adaptado de Coimbra *et al.*, (2013).

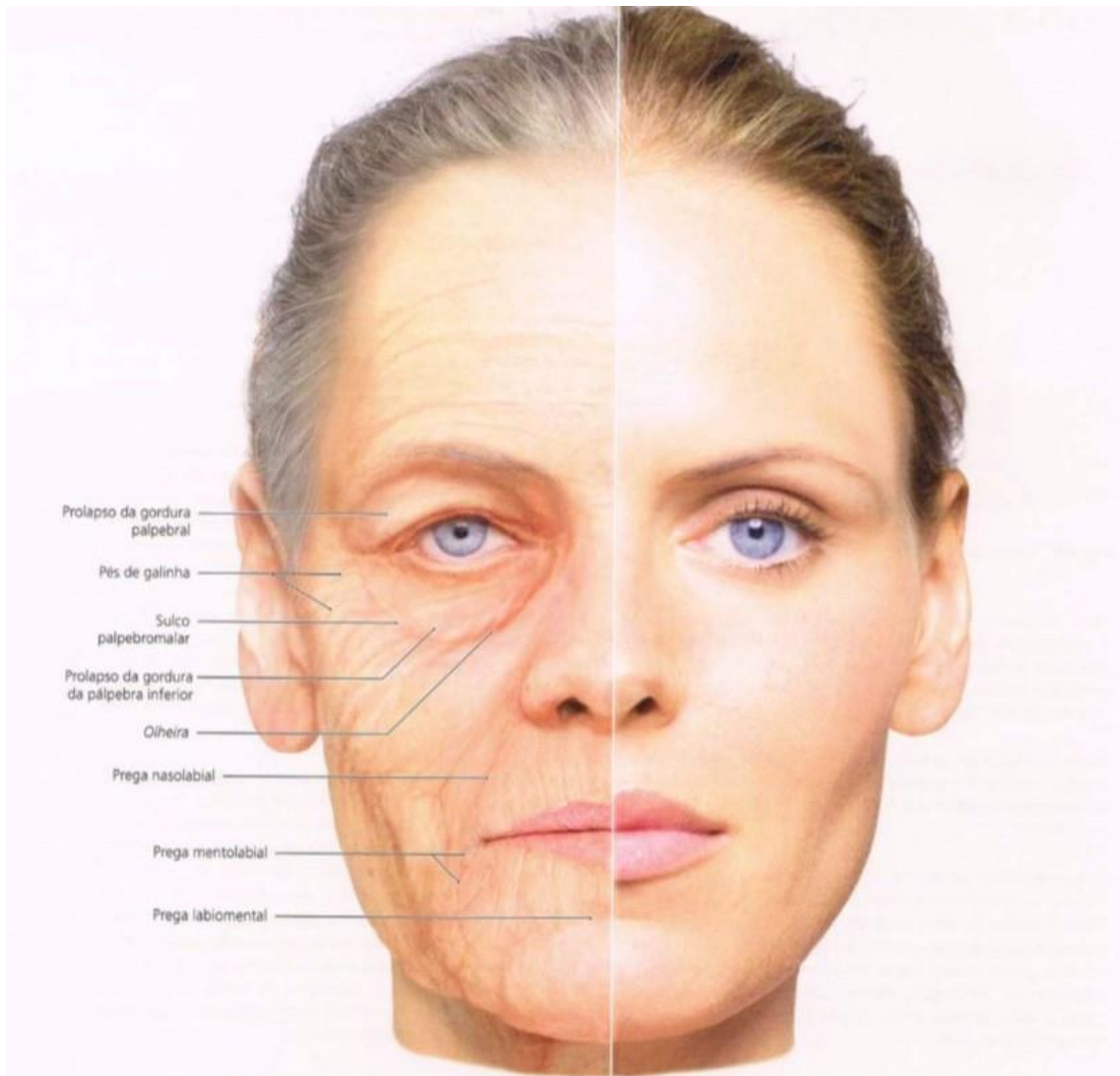
Alterações importantes ocorrem nos terços faciais em sua totalidade conforme a face vivencia o processo de envelhecimento (Figura 3). Os sinais de envelhecimento são evidenciados devido a uma combinação de diversos fatores, tais como o fotoenvelhecimento como consequência da exposição excessiva à luz solar, a perda de tecido subcutâneo, a atividade dos músculos da expressão facial e suas influências na pele, a redução da elasticidade da pele e as alterações na estrutura óssea e cartilaginosa, além do fator gravitacional que resulta na perda de elasticidade tecidual (Coimbra *et al.*, 2013).

Em indivíduos jovens, os músculos responsáveis pela mímica facial apresentam um contorno curvilíneo, exibindo uma convexidade anterior na superfície, isso os torna mais projetados. Essa característica faz com que haja uma curva no compartimento de gordura subjacente, localizado na porção mais profunda desses músculos, que desempenha um papel importante de deslizamento mecânico e a amplitude de movimento muscular também é mais elevada. Ao passo que a idade avança, esse contorno convexo dos músculos tende a assumir uma conformação mais retilínea, resultando na expulsão da gordura subjacente por trás dos músculos. Esse processo faz com que a quantidade de gordura superficial aumente paulatinamente (Coimbra *et al.*, 2013).

A região periorbital é acometida por modificações importantes no processo de envelhecimento e apresenta um modelo singular de reabsorção dos tecidos no entorno da órbita, especialmente no tecido ósseo, o que conduz ao aumento do diâmetro orbital. Esse aumento de diâmetro associado à redução do volume muscular seguido da elevação das contrações musculares, bem como a perda e o deslocamento de tecido adiposo local e o relaxamento da pele conduzem ao surgimento das ptoses palpebrais e também das rugas conhecidas como “pés de

galinha” localizadas na região lateral da órbita. Já a região perioral sofre com a perda volumétrica do músculo orbicular da boca, sua consequente contratura permanente atrelada à perda de volume labial origina as rugas verticais, conhecidas popularmente como “códigos de barras”. Além disso, pelo fato de o processo de envelhecimento acometer todo o sistema estomatognático, há também a diminuição da dimensão vertical de oclusão (DVO), ocasionada pelos desgastes ou perdas dentárias, que culmina no aprofundamento do sulco nasolabial. Nas comissuras labiais, os músculos abaixadores do ângulo da boca apresentam tensão permanente, sendo que os levantadores do ângulo da boca não têm mais capacidade de atenuar estas forças descendentes, fazendo com que haja um agravamento dos sulcos labiomentonianos (Radlanski, 2016).

Figura 3: Face envelhecida em comparação com a face jovem



Fonte: Adaptado de Radlanski (2016).

A perda de elasticidade tecidual acontece devido às modificações estruturais que ocorrem no colágeno dérmico e nos tecidos elásticos. O colágeno eleva suas ligações cruzadas com o passar dos anos e este fator ocasiona uma redução drástica

em seu volume e sua capacidade elástica. As fibras de colágeno estão presentes em maior número na face, quando comparadas ao couro cabeludo, e assim detêm a capacidade de promover a tensão estática da pele e restaurar o colágeno deformado para o seu estado original. Devido à atividade do processo de envelhecimento e da contribuição dos fatores intrínsecos e extrínsecos, agravantes deste processo, as fibras colágenas sofrem danos estruturais e funcionais e, paulatinamente, perdem a capacidade de elasticidade e não conseguem mais retornar ao comprimento natural. A resultante desse mecanismo é a perda da elasticidade da pele, por conseguinte o acúmulo de pele em excesso é direcionado para os sulcos e rugas (Coimbra *et al.*, 2013).

As principais alterações estruturais da face relacionadas ao processo de envelhecimento resultam da perda do volume, da atrofia e migração dos compartimentos de gordura para regiões inferiores da face, além da redução do tônus muscular devido às excessivas contrações, atreladas à perda de capacidade elástica da pele e por conseguinte a reabsorção óssea do esqueleto facial. Essas alterações são consideradas como os principais fatores desencadeadores das transformações que acometem o rosto no transcorrer do processo de senescência.

## 4.2 O COLÁGENO

O colágeno é a proteína mais essencial sintetizada pelo corpo humano e equivale a mais de um terço de todas as proteínas produzidas pelo organismo. É caracterizado por ser uma proteína fibrosa cuja função primordial, em se tratando da pele, é a de conferir estruturação, sustentação, resistência e elasticidade. Em média, quando o indivíduo atinge os dezoito anos de vida os níveis de colágeno entram em declínio. Ao completar os quarenta anos, o organismo pode evidenciar uma queda de até 1% de colágeno ao ano. Aos oitenta e cinco anos, restam somente 25% de colágeno em todo o organismo (Zangue; Santelli, 2016).

Em detrimento da progressão da idade e de conforme os anos passam, a produção natural de colágeno passa a apresentar redução contínua, isto é, as fibras colágenas passam a apresentar estruturas deformadas e pouco flexíveis. A ancoragem estrutural estabelecida pela derme colapsa com o tempo, acarretando na estrutura de pele com elasticidade reduzida, mais delgada e pouco resistente às modificações mecânicas (Couto; Nicolau, 2007).

Baseado nos estudos de Santos e Oliveira (2014) pode-se definir que a demanda por colágeno no organismo pode ser variável e está intimamente relacionada ao envelhecimento e à alimentação de baixa qualidade. Da infância até a adolescência, essas modificações sofridas pelo colágeno não são muito perceptíveis e nem muito evidentes no organismo. Porém, a escassez contínua de colágeno mostra-se mais evidente ao passo que o indivíduo adentra à fase da maturidade, período no qual existe uma probabilidade de menor resistência às fraturas, quando a rotina diária se apresenta mais exaustiva e a alimentação não atende às precisões do organismo. É inclusive nessa fase da vida que inicia o surgimento das rugas, em virtude de a pele não possuir mais a mesma elasticidade do passado. Esse é o transcurso natural dos seres humanos, não se pode evitá-lo e, quando em demasia, pode acarretar diversos danos à saúde, perceptíveis e imperceptíveis.



#### 4.2.1 A queda da produção de colágeno na pele envelhecida

Na derme, a matriz extracelular (MEC) é composta principalmente pelo o colágeno tipo I, outras proteínas, proteoglicanos e glicosaminoglicanos, todos eles produzidos pelos fibroblastos. As fibrilas do colágeno atribuem resistência, força e elasticidade à pele dando origem a uma rede de três dimensões que permeia toda a derme. O tensionamento dessa rede provoca o estiramento dos fibroblastos, estimulando assim a produção de colágeno e a regulação negativa das metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas que são responsáveis por degradar o colágeno (Carruthers *et al.*, 2014)

Ainda segundo Carruthers *et al.*, (2014) na pele que ainda não sofre com os efeitos do envelhecimento, os fibroblastos juntam-se às outras proteínas da MEC e dão origem a uma tensão mecânica e dinâmica que regula a morfologia e a função dessas células. Porém, conforme o tempo passa as fibrilas de colágeno começam a sofrer um processo de degradação, ocasionando a redução da produção de colágeno. Durante aproximadamente 30 anos ocorre uma degradação enzimática gradativa do colágeno, que pode ser exacerbada pelo acúmulo progressivo de fragmentos de colágeno na matriz extracelular (MEC). Esse processo de fragmentação é impulsionado pelos fatores causais extrínsecos do envelhecimento, já abordados anteriormente, que fazem com que integridade estrutural e mecânica da MEC seja comprometida. Como resultado há um colapso dos fibroblastos na derme, que passam a produzir níveis mais baixos de colágeno e, por conseguinte, ocorre o aumento da atividade das metaloproteinases da matriz. Atrelado a todo esse processo há o surgimento da aparência rugosa e atrofiada da pele envelhecida. (MMPs).

#### 4.3 PREENCHEDORES INJETÁVEIS

Ainda que os preenchimentos faciais com função volumizadora tenham se popularizado nos últimos anos, não se trata de uma abordagem nova. A literatura relata que a enxertia de gordura para esta finalidade foi realizada pela primeira vez em um período superior a cem anos. No decorrer do tempo, outros materiais já foram utilizados, tais como a parafina e o silicone. Entretanto, esses métodos tornaram-se desatualizados devido às reações a corpos estranhos e toxicidade. Somente nas últimas décadas, houve a formulação de preenchedores injetáveis seguros, aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, esses preenchedores apresentam biocompatibilidade com o organismo, são não infecciosos, não migratórios e não alergênicos (Liu *et al.*, 2019).

Os preenchimentos injetáveis apresentam variadas indicações cosméticas e médicas. Do ponto de vista estético, eles têm o poder de reduzir os vincos faciais e melhorar cicatrizes. Em se tratando do ponto de vista médico, os preenchimentos conseguem corrigir a degeneração da gordura facial resultante da lipodistrofia ocasionada pelo vírus HIV ou da atrofia facial progressiva. A escolha do preenchedor adequado está sujeita a alguns determinantes, tais como: indicação ao procedimento e habilidade do operador para realizá-lo, preferência do paciente, valor monetário, possíveis reações indesejadas e resultado almejado pelo paciente (Liu *et al.*, 2019).

#### 4.4 BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

Com base nas pesquisas conduzidas acerca dos fundamentos do envelhecimento facial, os procedimentos minimamente invasivos têm causado uma revolução nos tratamentos para fins de rejuvenescimento. Desde os primeiros tratamentos já realizados na história, já houve avanços nos preenchedores para além do seu propósito inicial de tratar apenas sulcos e marcas de expressão sutis, dessa maneira o seu escopo foi ampliado para englobar tanto o reparo no decréscimo de volume como o realce de regiões faciais afetadas pelo envelhecimento (Attenello; Maas, 2015).

Dentre a classe dos materiais injetáveis, os bioestimuladores têm ganhado grande destaque, pois visam principalmente aprimorar a aparência da pele e atuam de maneira dinâmica nas camadas dérmicas profundas. Além disso, esses produtos também têm o propósito de restabelecer o volume dos compartimentos faciais arruinado pelo envelhecimento. Os estimuladores biológicos do colágeno promovem o estímulo dos fibroblastos no organismo humano, propiciando a síntese da proteína em questão. Esses preenchedores são caracterizados pela sua biocompatibilidade e capacidade de absorção pelo corpo ao longo do tempo. Eles podem ser classificados com base em sua longevidade e metabolização pelo organismo (Miranda, 2015).

Existem os preenchedores bioestimuladores biodegradáveis, permanentes e semipermanentes. Os biodegradáveis são absorvidos pelo organismo naturalmente através de processos fagocitários. Os bioestimuladores semipermanentes apresentam uma duração que varia de 18 meses a 4 anos e podem ser: o Ácido poli-L-lático (PLLA), a Hidroxiapatita de Cálcio (CAHA) e a Policaprolactona (PCL). Já o permanente, conhecido como Polimetilmetacrilato (PMMA), faz parte de uma outra categoria de bioestimulador pois é não biodegradável, ou seja, não é reabsorvido pelo organismo. Este material é considerado permanente pois se mantém presente no corpo humano de forma indefinida, sendo passível de remoção exclusivamente cirúrgica (De Melo *et al.*, 2017; Miranda, 2015).

Quadro 1: Comparação entre os bioestimuladores de colágeno

Produto	Classificação	Mecanismo de Ação	Indicações	Contraindicações
Ácido poli-L-láctico (PLLA)	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para os novos tecidos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana;</li> <li>• Região temporal, malar, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes;</li> <li>• Correção de cicatrizes de acne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lábios;</li> <li>• Região perioral;</li> <li>• Região periorbitária;</li> <li>• Região frontal;</li> <li>• Combinação com preenchedor permanente.</li> </ul>
Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA)	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para os novos tecidos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana;</li> <li>• Área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/zigomático, contorno mandibular;</li> <li>• Região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento;</li> <li>• Correção de cicatrizes de acne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glabella;</li> <li>• Área periorbicular;</li> <li>• Lábios;</li> <li>• Combinação com preenchedor permanente</li> <li>• Combinação com preenchedor permanente</li> </ul>
Policaprolactona (PCL)	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para os novos tecidos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Correção de dobras nasolabiais;</li> <li>• Terço superior, média e inferior da face.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Região periorbital (pálpebras, olheiras e “pés de galinha”);</li> <li>• Glabella;</li> <li>• Lábios.</li> </ul>
Polimetilmetacrilato (PMMA)	Permanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso essas servem como arcabouço para os novos tecidos. A diferença é que as microesferas não são degradadas pelo organismo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dobras nasolabiais;</li> <li>• Correção de cicatrizes de acne;</li> <li>• Defeitos dérmicos de tecidos moles e ósseos;</li> <li>• Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lábios;</li> <li>• Região periorbicular;</li> <li>• Portadores de Hepatite C.</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Lima e Soares (2020).

#### 4.4.1 Ácido poli-L-láctico (PLLA) - Sculptra®

Em 2004, o ácido poli-L-láctico (PLLA) foi aprovado pelo FDA para tratar a lipoatrofia, uma condição que consiste na redução da gordura na região de tecidos moles do terço médio da face e têmporas, em pacientes que apresentavam quadro de infecção por HIV. Posteriormente, em 2009, ele também foi aprovado para ser utilizado no tratamento estético de do rosto envelhecido (Chang *et al.*, 2018).

O Ácido poli-L-láctico (Sculptra®) consiste em um polímero injetável sintético que faz parte do grupo dos alfa-hidroxiácidos. É uma substância biocompatível e biodegradável que apresenta baixa citotoxicidade (Galderma, 2022).

Seu princípio ativo é composto microsferas de PLLA de 40 a 63µm de diâmetro. A composição inclui o emulsificante carboximetilcelulose de sódio, que desempenha um papel na emulsificação, e o manitol não pirogênico, que tem a função de liofilizar as partículas (Chang *et al.*, 2018).

Posteriormente à sua aplicação, o Sculptra® desencadeia uma resposta inflamatória branda, que não é diagnosticável clinicamente, atraindo células como monócitos, macrófagos e fibroblastos. Esse processo induz à formação gradual de uma camada de colágeno ao redor de cada molécula de produto injetado, formando assim uma cápsula. Conforme o tempo passa, diversos fragmentos de PLLA passam a apresentar certa porosidade, são rodeadas por células fagocitárias e se dissipam. O resultado desse processo é um incremento na neocolagênese das células fibroblásticas, o que conseqüentemente induz a um aumento na espessura dérmica (Galderma, 2022)

O fabricante reitera que esse aumento na espessura dérmica persiste durante aproximadamente dois anos, mas que, no entanto, a absorção total do produto ocorre em aproximadamente 9 meses. À medida em que ocorre a degradação do PLLA por meio do mecanismo de degradação não enzimática por hidrólise, os monômeros resultantes convertem-se em gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e água (H<sub>2</sub>O) ou são incorporados à glicose, sendo completamente excretados do organismo em aproximadamente 18 meses (Galderma, 2022).

##### *Instruções gerais do produto*

O produto é comercialmente apresentado como um pó desidratado por liofilização, armazenado em frascos-ampola de vidro e comercializado em embalagens contendo 1 ou 2 frascos-ampola de uso individual. Antes de ser utilizado, o pó liofilizado deve ser reconstituído pelo usuário final com 7-8 mililitros de água para injeção estéril. Essa reconstituição forma uma suspensão estéril e não pirogênica (Galderma, 2022).

Seguindo as orientações dadas pelo fabricante, após finalizada a etapa de reconstituição do Sculptra®, faz-se necessário que o frasco permaneça em repouso (sem agitação) para garantir uma completa hidratação. O preenchedor deve ser armazenado em temperatura natural de até 30°C ou sob refrigeração de 2-8°C durante o tempo de hidratação. A agitação da solução deve ocorrer previamente, imediatamente antes de sua administração. O fabricante ainda reitera que a solução reconstituída deve ser aplicada dentro de 72h e que caso ultrapasse esse período e não seja utilizada, o produto deverá ser descartado (Galderma, 2022).

A quantidade necessária de bioestimulador e a quantidade de aplicações, visando a obtenção de resultados satisfatórios no procedimento, variam conforme as

necessidades individuais de cada paciente, considerando o estágio de envelhecimento em que se encontra. Em geral, pacientes com menos de 30 anos ou que apresentam faces mais volumosas requerem menos aplicações e menores volumes do produto. O resultado do tratamento costuma ser perceptível entre quatro a seis meses e devido ao efeito do Sculptra® acontecer de maneira gradual, é recomendado seguir a abordagem de reavaliação periódica do indivíduo submetido ao tratamento, a fim de não sobrecarregar as regiões tratadas (Galderma, 2022; Haddad A, *et al.*, 2017; Lacombe, 2009).

Após ser aplicado, é possível observar rapidamente mudanças de volume causadas pelo diluente do PLLA. Porém, tais mudanças são temporárias e desaparecerão em aproximadamente 48h a 72h, quando o diluente for absorvido completamente. Essa situação ocorre porque o Sculptra® não exerce a função direta de material preenchedor, mas sim de um produto capaz de promover a bioestimulação do colágeno do próprio organismo hospedeiro. Portanto, seu efeito é gradual e progressivo e não ocorre de maneira imediata (Lima; Soares, 2020).

### *Indicações do produto*

Segundo o estudo publicado por Narins (2008), o Sculptra - PLLA possui a habilidade de aumentar a densidade e a elasticidade da pele, resultando na redução visível das rugas.

Conforme orienta o fabricante, a injeção do Sculptra® deve ser realizada na derme profunda, na região supraperioesteal ou no subcutâneo (Galderma, 2022).

Nesse contexto, é contraindicada a aplicação do produto diretamente nas linhas de expressão, ele deve ser distribuído de maneira uniforme em áreas que apresentam depressões ou sombras em detrimento da perda de tecido adiposo da camada hipodérmica ou subcutânea, causada pelo envelhecimento ou por lipoatrofia relacionada ao HIV. Ademais, busca-se tratar a flacidez da pele e sulcos nasogenianos, visando uma abordagem tridimensional efetiva para combater a diminuição do volume da face. As áreas mais comumente tratadas são a área temporal e zigomática, mas também há relatos do seu uso nas regiões de contorno da face, no “bigode chinês” ou sulco nasolabial, no ângulo da mandíbula e na correção das linhas do sulco labiomentoniano (Lima; Soares, 2020).

### *Contraindicações*

O produto é contraindicado para a região labial, perioral e periocular por se tratarem de áreas com atuação muscular hiperdinâmica e de movimentos repetitivos. Além disso, as injeções superficiais devem ser evitadas com o intuito de minimizar as chances de surgimento de pápulas e nódulos no local de aplicação (Galderma, 2022).

A utilização do Sculptra® é desaprovada para crianças, gestantes, lactantes e pessoas com contraindicações específicas, como o uso de imunossupressores, tabagismo excessivo e pacientes que procuram por soluções instantâneas. É importante evitar o uso em indivíduos que tenham hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto (Vochelle, 2004).

### *Nova possibilidade de reconstituição do produto*

Em 2021 a Galderma anunciou o relançamento do Sculptra® na Europa, dessa vez com um protocolo de administração atualizado. Agora, o produto é disponibilizado para uso imediato após a reconstituição e apresenta mais conforto para o paciente. O Sculptra®, que antes necessitava de uma reconstituição de, no mínimo, 24h prévia à aplicação, agora pode ser utilizado imediatamente após dois minutos de reconstituição. Para aumentar o conforto do paciente, a empresa também lançou mão da alternativa de adicionar lidocaína na reconstituição. Com isso, o Sculptra® ganha destaque com o protocolo de reconstituição mais rápido disponível na Europa (Galderma, 2021).

### *Cuidados após o procedimento*

O fabricante reitera que, após o tratamento, é importante adotar algumas medidas essenciais nos dias seguintes para garantir resultados ótimos (Galderma, 2022):

- Compressas frias: é indicado fazer compressas frias, utilizando gelo, nas primeiras 24 horas depois da aplicação, com o intuito de reduzir o inchaço e os hematomas. É importante evitar o contato direto do gelo com a pele, utilizando uma proteção adequada;
- Massagem facial: orienta-se realizar massagens na área tratada por 5 minutos, 5 vezes ao dia, durante 5 dias após o procedimento, ou conforme indicado pelo profissional de saúde responsável;
- Evitar exposição solar: é indicada a não exposição excessiva à luz solar depois da intervenção, bem como a luz de lâmpadas UV, até que qualquer inchaço e vermelhidão inicial tenham desaparecido.
- Uso de cosméticos: caso não ocorra nenhuma complicação, como feridas abertas, sangramento, vermelhidão ou inchaço os cosméticos, incluindo as maquiagens, podem ser aplicados algumas horas depois do procedimento.

### *Efeitos adversos*

O Sculptra® é comumente bem tolerado pelos pacientes, embora seja natural a apresentação de desconforto, hematomas, vermelhidão ou inchaço na área tratada. Os efeitos adversos costumam ser brandos e desaparecem por conta própria. A literatura também menciona eventos adversos como nódulos de origem não inflamatória, granulomas e danos vasculares atrelados à utilização do PLLA. Porém, é importante ressaltar que complicações sistêmicas mais graves são demasiadamente raras (Rendon, 2012; Haddad *et al.*, 2017; Requena *et al.*, 2011; Alam *et al.*, 2008 *apud* Lima; Soares, 2020).

É mais prevalente a evolução de nódulos e pápulas, porém em uma proporção relativamente baixa. Os autores atribuem esses eventos às questões de experiência do operador, tais como: a deposição excessiva de produto em detrimento à sua

preparação de maneira errônea, aplicação em camadas dérmicas superficiais, ou ainda, a depender do paciente, descuido para com as orientações pós operatórias (Fitzgerald R, Vlegaar D, 2011; Lam *et al.*, 2006; Haddad A *et al.*, 2007 *apud* Lima; Soares, 2020).

Os granulomas podem se manifestar tardiamente, ocorrendo em meses ou até anos depois da administração do produto. Podem ser caracterizados por sensibilidade, inchaço, vermelhidão e, em alguns casos, presença de secreção purulenta. Os granulomas são categorizados nas complicações de ocorrência rara, com uma taxa de ocorrência inferior a 0,1%. Muitos autores ratificam que o desenvolvimento dos granulomas está relacionado a um processo sistêmico, apresentando-se como reação exacerbada ao produto utilizado, infecção de evolução lenta causada por bactérias ou ainda o desenvolvimento de biofilmes bacterianos (Haddad A, 2017; Daines; Williams 2013; Lemperle *et al.*, 2009).

Ademais, a associação entre Sculptra® e bioestimuladores não reabsorvíveis é desaconselhada devido ao risco iminente de desenvolvimento de lesões granulomatosas (Rendon, 2012).

Figura 4: Mulher de 68 anos. A: Antes da aplicação do PLLA. B: Após 1 ano da aplicação do PLLA.



Fonte: Adaptado de Breithaupt e Fitzgerald (2015).

#### 4.4.2 Hidroxiapatita de Cálcio (CaHa) - Radiesse®

A CaHA, consiste em uma substância sintética injetável, semipermanente, que possui efeito estimulador biológico do colágeno. O produto é conhecido no Brasil pelas apresentações comerciais Radiesse® e Rennova® Diamond Lido. Esse trabalho abordará especificamente a marca comercial Radiesse® (Anvisa, 2023; Chang *et al.*, 2018).

Em 2006, o FDA aprovou o preenchedor constituído a partir da Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) para o tratamento dos tecidos moles da face, especificamente para sulcos nasolabiais. Porém, essa formulação já tem sido utilizada há mais tempo em pacientes que apresentam lipoatrofia decorrente do vírus HIV (Ahn; Rao, 2014).

O Radiesse® possui em sua composição microesferas lisas sintéticas semelhantes a ossos, que contêm 30% de CaHA com tamanho de 25 a 45 micrômetros. Essas microesferas são combinadas com colágeno bovino ou ácido hialurônico e suspensas em um gel de glicerina e carboximetilcelulose que atua como transportador (Ahn; Rao, 2014).

As principais indicações do Radiesse® compreendem o tratamento de regiões exigem correção e volumização. Por pertencer ao grupo das substâncias semipermanentes, apresenta uma longevidade aproximada de doze a dezoito meses, embora esse prazo possa variar a partir de alguns agravantes como idade, metabolismo, entre outros. É importante ressaltar que esse produto é biodegradável, ou seja, com o tempo o próprio organismo o absorve e elimina pelas vias naturais de excreção (Haddad *et al.*, 2017).

Segundo Lima e Soares (2020), depois de injetado o produto ocorre a reparação instantânea na área tratada, devido ao efeito do gel transportador presente na composição. Esse gel começa a se dissolver, de maneira gradual, aproximadamente 2 a 3 meses depois da administração do produto, deixando como produto final apenas as partículas de CaHA. Essas microesferas resultantes da deposição do produto desempenham dois papéis primordiais: estimulam uma reação dos fibroblastos, que por conseguinte promovem a neocolagênese.

As partículas de CaHA fornecem uma estrutura de suporte para o crescimento de fibroblastos e a produção subsequente de bioestimulação do colágeno. Essas microesferas são inertes do ponto de vista imunológico e não causam uma reação imune à substância injetada (Chang *et al.*, 2018).

Posteriormente à injeção dérmica da CaHA, as microesferas são distribuídas livremente entre a derme e a camada de gordura subcutânea. Elas ficam envolvidas por colágeno Tipo I pré-existente e causam uma reação de inflamação subclínica. Após um período aproximado de 90 dias, as partículas de CaHA permanecem praticamente inalteradas e são envoltas por uma fina cápsula composta por fibrina, fibroblastos dispersos e macrófagos. Também é observado o crescimento de tecido na cápsula externa do implante (Ahn; Rao, 2014).

Após 6 meses, observa-se o crescimento de uma fina cápsula fibrosa ao redor do local de aplicação, com a substituição completa do gel aquoso que envolve os agrupamentos de microesferas por um tecido fibroblástico. As partículas de CaHA são encapsuladas por um estroma fibroblástico fino, composto por células achatadas, e são cercadas por uma camada espessa de colágeno, histiócitos e células gigantes multinucleadas. Passados 9 meses, o nódulo formado no local da aplicação do produto não deverá mais ser perceptível, e as pequenas partículas de CaHA, que se tornam cada vez mais porosas, vão gradualmente sofrendo deformações e passam a ser absorvidas devido à degradação enzimática em cálcio e fosfato, mas, no entanto, permanecem no organismo humano por até 12 meses (Ahn; Rao, 2014; Chang *et al.*, 2018; Moers-Carpi, 2012).



### *Instruções gerais do produto*

Com mais de duas décadas de utilização, o Radiesse® está disponível no mercado como um produto pronto para uso, apresentado em seringas de uso único que contém 0,8ml ou 1,5ml de produto. É recomendada a sua homogeneização em concordância com as instruções do fabricante. Para assegurar o conforto dos pacientes durante o procedimento, é recomendado realizar a anestesia na área a ser tratada. Esse processo pode ser realizado através de anestesia infiltrativa em forma de botões anestésicos no local da punção ou anestesia de bloqueio neuronal da região, ambas com anestésico local. Diretrizes aprovadas pelo FDA permitem diluir o Radiesse® com lidocaína, para que a experiência de aplicação seja melhor tolerada pelos pacientes. Além disso, essa diluição facilita a ejeção do material pela agulha ou cânula e reduz a deformação tecidual localizada, ocasionada geralmente pela aplicação prévia de substância anestésica local. A homogeneização da solução com o acréscimo de lidocaína é operada através de um dispositivo conhecido como conector Luer Lock e recomenda-se fazer no mínimo entre 15 e 20 manobras de mistura (Lima; Soares, 2020).

Para assegurar a obtenção de resultados satisfatórios, é importante salientar que a aplicação do Radiesse® é recomendada para os planos médio e profundo da derme. Se aplicado na epiderme, pode induzir ao aparecimento de nódulos. É desaconselhável que o profissional aplique uma grande quantidade do produto de uma vez só, com o intuito de evitar a sobrecorreção das áreas em tratamento, as aplicações devem ocorrer de maneira gradual (Miranda, 2015).

### *Indicações do produto*

As principais indicações para utilização do Radiesse® incluem o tratamento dos sulcos faciais moderadamente perceptíveis e severos, tais como: as rugas do “bigode chinês” ou sulcos nasolabiais, rugas peribucais, região malar/zigomática, contorno mandibular, área temporal e a região facial média. Além disso, esse produto também pode ser utilizado para tratar a região da comissura labial e a região mentoniana (Lima; Soares, 2020).

### *Contraindicações*

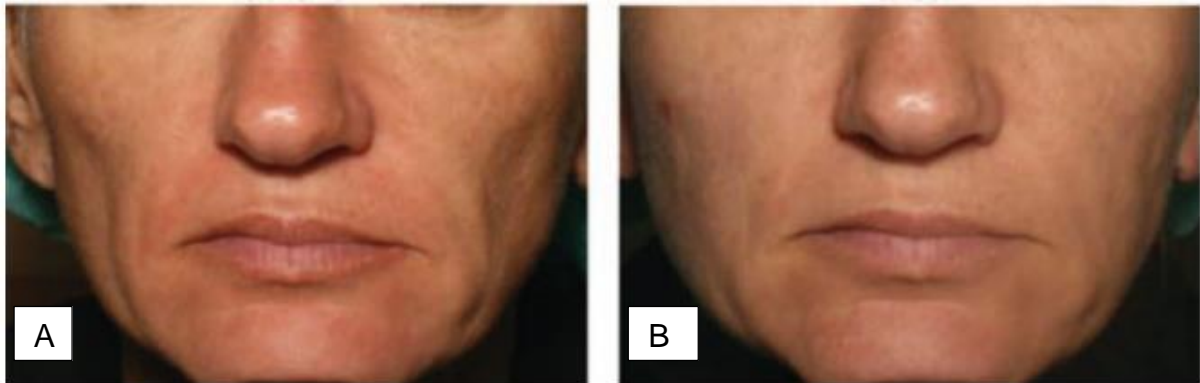
O Radiesse® possui algumas regiões que apresentam contraindicação de aplicação, tais como a glabella (região entre as sobrancelhas), a região dos olhos e os lábios devido à sua alta probabilidade de se deslocar nessas áreas de grande movimentação muscular. Ademais, é contraindicado para uso concomitantemente com preenchedores não biorreabsorvíveis, por exemplo o PMMA (Chang *et al.*, 2018; Lima; Soares, 2020).

### *Reações adversas*

As reações adversas mais frequentes associadas ao Radiesse® são geralmente leves. Caracterizadas por hematomas, edema, vermelhidão e dor. Esses sintomas tendem a se resolver de maneira espontânea em poucos dias e acredita-se que eles ocorram devido ao dano tecidual causado pelo processo de injeção do produto. Além disso, a literatura descreve alguns outros acontecimentos indesejados,

comuns aos demais preenchedores, como formações de nódulares, lesões granulomatosas, celulite facial, entre outros. Cabe ressaltar que a ocorrência da maioria dessas reações pode ser minimizada por meio de um planejamento de caso adequado e do uso de técnicas apropriadas (Ahn; Rao, 2014; Lima; Soares, 2020).

Figura 5: Mulher de 48 anos, A: antes da aplicação de CaHa. B: após 3 meses da aplicação de CaHa.



Fonte: Adaptado de Moers-Carpi (2012).

#### 4.4.3 Policaprolactona (PCL) – Ellansé®

A policaprolactona (PCL) consiste em um polímero com propriedades biocompatíveis e bioabsorvíveis que tem sido amplamente estudado e documentado há mais de setenta anos. Foi lançado em 2009 pela Sinclair Pharma de Londres, Reino Unido, e é comercializado como Ellansé®. Esse preenchedor tem capacidade de bioestimular o colágeno, é formado por pequenas esferas de PCL, que representam 30% da composição do produto e estão suspensas em um gel aquoso de carboximetilcelulose (CMC) responsável pelos demais 70% do conteúdo. As microesferas de PCL apresentam um diâmetro variável de 25 a 50  $\mu\text{m}$ , possuindo uma forma esférica suave e uniforme. As cadeias poliméricas de PCL presentes no produto são degradadas através de reações hidrolíticas das ligações de ésteres. Esses produtos se degradam em substâncias não tóxicas e bioreabsorvíveis, que são metabolizadas em gás carbônico ( $\text{CO}_2$ ) e água ( $\text{H}_2\text{O}$ ) e eliminadas pelas vias naturais através do sistema excretor. O tempo total de bioreabsorção do produto varia conforme o comprimento da cadeia do polímero de PCL (Christen; Vercesi, 2020; Lima; Soares, 2020; Santos, 2021).

O Ellansé® faz parte de uma classe moderna de estimuladores biológicos e agentes de preenchimento. Após ser injetado na derme, ele proporciona dois benefícios que se complementam: o aumento imediato do volume da região tratada, causado pelo gel carreador à base de carboximetilcelulose, e o estímulo tardio à produção de colágeno por meio das microesferas de Policaprolactona. Entretanto, esse volume inicial é gradualmente perdido com o passar de algumas semanas, ao passo em que a substância carreadora é reabsorvida pelos macrófagos. Enquanto isso, as pequenas esferas de PCL se mantêm atuantes estimulando a neoformação de colágeno. Esse novo colágeno repõe o volume perdido, devido à reabsorção do gel transportador, no

entorno das microesferas e proporciona um resultado duradouro (Christen; Vercesi, 2020).

### *Instruções gerais do produto*

Atualmente, há 4 variantes distintas do produto disponibilizadas em embalagens estéreis de 1,0ml. Estão disponíveis as versões Ellansé-S® (versão curta), Ellansé-M® (versão média), Ellansé-L® (versão longa) e Ellansé-E® (versão extra longa), cada uma com expectativa de duração de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente. A duração dos efeitos dessas versões é influenciada pelo comprimento inicial da cadeia polimérica de PCL e pelo tempo necessário para a reabsorção completa do produto (Goodwin, 2018).

No intuito de controlar a sintomatologia dolorosa durante o procedimento, alguns pesquisadores sugerem a adição de lidocaína a 2% ao Ellansé®. Essa abordagem evita a realização de outras técnicas anestésicas adicionais, o que reduz o tempo clínico do operador e evita possíveis distorções nos tecidos que poderiam ser causadas pela aplicação das anestésias locais (Lima; Soares, 2020).

Existem duas abordagens de aplicação para o produto. Ele pode ser utilizado no plano subdérmico ou, de forma ainda mais profunda, no plano imediatamente acima do periósteo. Recomenda-se que sejam aplicadas pequenas quantidades do produto e que seja realizada uma subcorreção intencional, para que a nova formação de colágeno local ocorra de maneira eficaz. É importante aguardar pelo menos 90 dias após o a primeira aplicação para fazer uma reavaliação acerca da necessidade, ou não, de uma administração complementar de produto (Goodwin, 2018).

### *Indicações do produto*

Seguindo as recomendações da Sinclair Pharma (2021), o produto é passível de aplicação nos três terços da face: superior, médio e inferior. No terço superior, o Ellansé® pode ser aplicado na fronte, nas têmporas e na região do supercílio.

Já no terço médio, o Ellansé® pode ser utilizado para realizar a remodelação do nariz, aumentar a região malar (maçãs do rosto) e tratar sulcos nasolabiais.

No terço inferior, o produto é indicado para as seguintes regiões: comissuras labiais, linhas de marionete, sulco pré-jowl, sulco lábio-mentoniano, mento e linha da mandíbula.

### *Contraindicações*

Conforme relatou Goodwin (2018), a aplicação do Ellansé® é contraindicada em áreas periorbitais devido à possibilidade de ocorrência de isquemias regionais, podendo resultar em perda da visão. Também é contraindicado para aplicação nos lábios. Indivíduos com história prévia de: alergias graves, doenças cutâneas agudas ou crônicas (como infecções ou inflamações), cicatrização anormal, tratamento com cortisona (que pode inibir a proliferação do tecido conjuntivo) ou tratamento com materiais não biorreabsorvíveis (a exemplo do PMMA) também não são indicados para utilização do Ellansé®.

### *Efeitos adversos*

A Sinclair Pharma (2021), fabricante do Ellansé®, informa que, da mesma maneira que em qualquer procedimento injetável, há a possibilidade de ocorrer eventos adversos indesejados que podem incluir infecção, uma leve inflamação tecidual, vermelhidão, inchaço, erupção cutânea, presença de caroços ou lesões nodulares, bem como dor temporária ou persistente e hematoma transitório nos locais de aplicação. Possíveis efeitos adversos adicionais podem ocorrer, tais como: hipersensibilidade à formulação do produto e reações alérgicas.

Nos últimos anos, pesquisadores observaram que os efeitos indesejados de maior prevalência são brandos e relacionados ao trauma tecidual ocasionado pela aplicação e regredem espontaneamente após alguns dias. Os pesquisadores relatam que os efeitos adversos que apresentam maior gravidade são condicionados a técnicas de aplicação executadas de maneira errônea (De Melo *et al.*, 2017; Bae 2016; Kim; Abel 2015).

Figura 6: Homem de 49 anos. A: Antes da aplicação de PCL. B: Após 12 meses da aplicação de PCL.



Fonte: Adaptado de Moers-Carpi (2013).

#### 4.4.4 Polimetilmetacrilato (PMMA) – Bellafill®, Biossimetric®, Linnea Safe®

O Polimetilmetacrilato (PMMA), comercializado como Bellafill®, é fabricado e distribuído pela Suneva Medical da Califórnia. Teve aprovação pelo FDA em 2006 para o tratamento de sulcos nasolabiais. O produto é composto por uma solução homogênea formada por 20% de pequenas esferas de PMMA, com diâmetro entre 30µm-50µm, suspensas uniformemente em uma matriz de colágeno de origem bovina parcialmente desnaturado a 3,5%, com adição de lidocaína a 0,3% (Chang *et al.*, 2018).

As micropartículas em formato esférico de PMMA apresentam característica permanente devido ao seu tamanho, formato liso e à ausência de carga elétrica. Isso lhes permite resistir à fagocitose e ao deslocamento, visto que são envolvidas pelo colágeno natural do corpo. O colágeno bovino presente na composição é completamente absorvido em aproximadamente 90 dias e substituído pelo colágeno humano. O Polimetilmetacrilato não sofre biorreabsorção pelo organismo, ou seja, ele não pode ser revertido enzimaticamente depois de injetado, o que o torna menos desejável para profissionais e pacientes que buscam a flexibilidade e segurança da reversibilidade (Chang *et al.*, 2018).

Da mesma forma que o os demais produtos já abordados nessa revisão, o PMMA apresenta potencial para desencadear o mecanismo de neocolagênese por através de um processo inflamatório. Depois da aplicação, apenas o material transportador é gradualmente reabsorvido pelo organismo em aproximadamente 30 até 90 dias, dessa forma os fibroblastos iniciam a deposição do novo colágeno e esse novo colágeno circunda as micropartículas esferoidais do Polimetilmetacrilato. Como resultado, tem-se uma volumização da área tratada, constituída por 20% de PMMA e 80% de tecido conjuntivo do próprio indivíduo (Lima; Soares, 2020).

Recomenda-se a aplicação do PMMA na derme profunda ou na camada subdérmica imediata, com intuito de minimizar a ocorrência de nódulos. Pelo fato de possuir em sua composição a substância carreadora que contém colágeno bovino, é recomendada a realização prévia de um teste na pele. O objetivo do teste consiste em reduzir o risco do paciente em apresentar respostas alérgicas ou hipersensíveis ao produto (Chang *et al.*, 2018; Lima; Soares, 2020).

O Polimetilmetacrilato é amplamente empregado devido ao baixo custo. Por outra perspectiva, é importante ressaltar que certas complicações associadas ao seu uso podem apresentar-se de maneira grave e permanente. Nesse contexto, é fundamental que tanto o profissional quanto o paciente estejam cientes dos riscos envolvidos ao utilizar o material (Medeiros *et al.*, 2014).

#### *Instruções gerais do produto*

A ANVISA possui o registro de duas marcas distintas do preenchedor para uso no mercado da estética médica nacional, nomeadamente Linnea Safe® e Biossimetric®. Esses produtos estão disponíveis em incorporações distintas de PMMA a 2%, 5%, 10%, 15% e 30% de concentração, acondicionadas em embalagens que possuem apresentações de 1,0ml ou 3,0ml. As concentrações mais frequentemente utilizadas no Brasil, em se tratando da região facial, correspondem a 10% e 30% de PMMA (Liu *et al.*, 2019; Lima; Soares, 2020).

O PMMA deve ser armazenado corretamente em temperaturas entre 2°C e 10°C, fazendo-se necessário aquecê-lo à uma temperatura ambiente antes da utilização. Para a injeção do PMMA é recomendada a utilização agulhas calibradas devido ao tamanho maior das microesferas (Chang *et al.*, 2018).

É imprescindível que todos os pacientes sejam submetidos ao teste cutâneo um mês antes da aplicação do PMMA, com o intuito de identificar possíveis reações alérgicas ao componente de colágeno bovino presente na formulação do produto. Para realizar o teste, a quantidade de 0,1 ml do preenchedor é injetada intradermicamente no antebraço. A reação positiva é caracterizada pela presença de qualquer grau de eritema, endurecimento, sensibilidade e inchaço, acompanhados ou não de prurido, persistindo por mais de 24 horas após a injeção. Já uma resposta ambígua ocorre quando não há reação cutânea localizada, mas pode haver uma possível resposta sistêmica, como artralgia ou mialgia, em qualquer momento durante o tempo de espera de 4 semanas. Caso seja observada essa resposta incerta, um segundo teste cutâneo deve ser realizado no braço oposto, com um período adicional de observação de 4 semanas. Qualquer resposta positiva ou ambígua durante esse segundo período de teste recebe a definição de resposta positiva e, portanto, determina a contraindicação do uso do PMMA (Liu *et al.*, 2019).

### *Indicações do produto*

Em concordância com Blanco Souza *et al.*, (2018), a utilização geral de preenchimentos de PMMA no rosto é recomendada para fins estéticos e restauradores. No contexto dos procedimentos restauradores, um dos aspectos destacados é o tratamento da lipodistrofia apresentada por pacientes com histórico de infecção pelo vírus HIV. Essa síndrome é caracterizada por alterações no metabolismo e distribuição da gordura corporal, resultando na reabsorção do tecido adiposo em regiões da face e em diversas outras áreas corporais. Essas mudanças podem fazer com que os pacientes imunocomprometidos pelo vírus HIV apresentem sinais de envelhecimento precoce, especialmente devido à lipodistrofia facial, o que traz à tona o estigma associado às consequências físicas causadas pela doença.

Desde que teve sua aprovação de uso concedida pelo órgão de regulamentação americano no ano de 2006, o PMMA também é utilizado de maneira off-label (diferente da maneira descrita em bula aprovada pelo órgão de regulamentação) para tratar sulcos profundos, áreas que apresentam cicatrização com deformidades, imperfeições dérmicas e ósseas, bem como o tratamento das mãos envelhecidas (Lima; Soares, 2020).

Blanco Souza *et al.*, (2018) afirmam ainda que PMMA deve ser aplicado na derme profunda ou na camada subdérmica imediata e a sua seleção apropriada deve considerar cuidadosamente a concentração do material a ser utilizada e o local específico de aplicação. Em geral, áreas como o osso zigomático, queixo, região das maçãs do rosto, mandíbula e nariz oferecem condições adequadas para a utilização do PMMA, desde que a camada correta de tecido na qual se dará a aplicação seja respeitada. A concentração de PMMA está diretamente relacionada à sua densidade e, por conseguinte, à neoformação conjuntiva ao redor do produto implantado.

### *Contraindicações*

Alguns trabalhos descrevem que apesar de existirem relatos sobre o uso de PMMA nos lábios e na região periorbital, a maioria dos autores desaconselham a sua injeção nessas áreas devido à alta propensão de formação de regiões nodulares. Isso pode ocorrer devido à ação dos músculos orbiculares da boca e dos olhos, que podem movimentar o material. Caso o PMMA seja injetado de forma inadequada na gordura subcutânea, pode ocorrer deslocamento sem efeitos de preenchimento adequados. Quando injetado na superfície dérmica, o implante de PMMA pode levar a uma reação granulomatosa mais evidente, revelando uma aparência perolada, sulcada e com a presença de áreas nodulares que só podem ser corrigidas por meio da remoção cirúrgica do implante. Ademais, considerando a aplicação facial do Polimetilmetacrilato, a sobrecorreção e o preenchimento de áreas com movimentação dinâmica são desaconselhados (Ahn; Rao, 2014; Blanco Souza et al., 2018; Lima; Soares, 2020). Conforme abordado por Lima e Soares (2020), a aplicação de PMMA em pacientes que apresentam quadro de infecção pelo vírus da hepatite C e sejam submetidos à terapia medicamentosa à base de Interferon também é contraindicada. Diante desse tipo de caso, faz-se necessário uma avaliação dos marcadores sanguíneos desse paciente antes da utilização do PMMA, com objetivo de evitar a ocorrência de reações granulomatosas exacerbadas.

### *Efeitos adversos*

Apesar de serem considerados, em sua maioria, seguros por seus defensores, os preenchimentos faciais com PMMA têm sido associados a várias reações adversas tanto de início imediato quanto de início tardio, tais como: equimoses, hematomas, inchaço, coceira, vermelhidão, cicatrizes hipertróficas, hipersensibilidade, presença de nódulos palpáveis, necrose tecidual, casos de cegueira e reações granulomatosas de corpo estranho. Além disso, o deslocamento do material implantado é uma complicação relevante que pode ocorrer muito tempo depois da aplicação de PMMA. Nesses casos, a abordagem de tratamento pode ser desafiadora uma vez que as partículas são encapsuladas por tecido fibroso e apresentam-se na forma de nódulos ou endurecimentos que só são removidos através de procedimentos cirúrgicos (Medeiros *et al.*, 2014). Ainda segundo Medeiros et al., (2014), alguns autores reiteram que as complicações relacionadas à aplicação do Polimetilmetacrilato, quando ocorrem, podem ser graves, permanentes e difíceis de tratar. Para evitar tais eventos, é fundamental que o profissional apresente domínio da técnica de aplicação e tenha conhecimento aprofundado sobre o produto e a anatomia da face. E, portanto, é de suma importância que o paciente seja devidamente alertado sobre os riscos envolvidos antes, durante e após o procedimento de aplicação do PMMA.

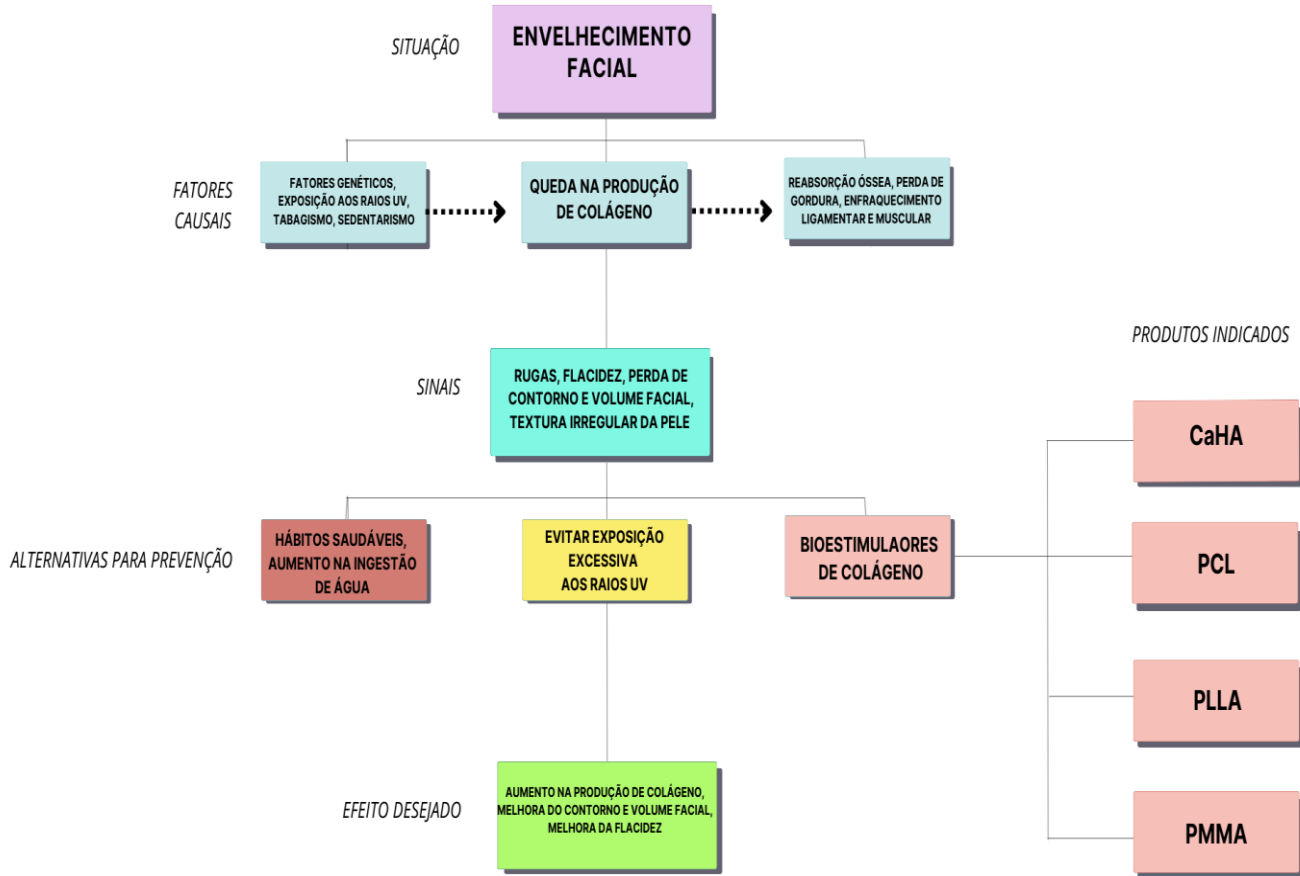
Figura 7: Mulher de 47 anos. A: Antes da aplicação do PMMA. B: Após 8 semanas da aplicação do PMMA.



Fonte: Adaptado de Mills (2013).



Figura 8: Diagrama do envelhecimento facial associado ao uso de bioestimuladores de colágeno.



Fonte: Elaborado pela autora

## 5 DISCUSSÃO

A literatura atual ratifica que as alterações nas estruturas dérmica e óssea e também a perda adiposa são os principais eventos causadores do aspecto envelhecido da face. Através do advento dos tratamentos não invasivos, dentre eles a utilização dos bioestimuladores de colágeno, profissionais e pacientes dispõem de uma excelente opção terapêutica que permite intervenções efetivas nas linhas de expressão, rugas, sulcos aprofundados e na flacidez evidenciados pelo processo de envelhecimento facial. (Chang *et al.*, 2018).

O emprego das substâncias estimuladoras da neocolagênese tecidual altera a abordagem dos tratamentos faciais para um contexto mais abrangente e que engloba as três dimensões da face. Isso resulta em melhorias gerais na pele, afetando positivamente diversos aspectos faciais (Lacombe, 2009).

Quanto aos primeiros sinais de efeito volumizador na face após a injeção das substâncias capazes de promover a bioestimulação do colágeno, existem variações relacionadas aos produtos apresentados. O Ácido poli-L-láctico, por exemplo, não apresenta um efeito imediato, enquanto a Hidroxiapatita de Cálcio, a Policaprolactona e o Polimetilmetacrilato proporcionam uma correção imediata assim que são injetados, devido aos efeitos do gel transportador presente em suas formulações. A difusão do gel transportador ocorre de maneira mais lenta nestas substâncias quando comparadas ao Ácido poli-L-láctico. No entanto, para efeitos de bioestimulação do colágeno, todos os produtos apresentados atingem esse objetivo paulatinamente. Por esse motivo, é crucial orientar o paciente acerca dos resultados finais que se tornam visíveis somente ao longo do tempo (Lima; Soares, 2020).

A principal finalidade desses produtos é aprimorar a aparência da pele e restaurar as regiões da face mais acometidas pela perda de volume e pela flacidez, de forma delicada e natural. Essa premissa implica na necessidade de realizar a aplicação dos bioestimuladores nas camadas mais profundas da derme ou a nível supraperiosteal. Os quatro produtos abordados, CaHA, PCL, PLLA e PMMA são relatados na literatura positivamente para a realização de procedimentos estéticos faciais, da mesma forma que apresentam contraindicações e efeitos adversos (Lima; Soares, 2020).

Conforme evidenciado por Rendon (2012), existem distinções entre os bioestimuladores com relação à longevidade dos efeitos de cada um após a aplicação. CaHA, PCL, PLLA, com o tempo, sofrem biodegradação no organismo e por isso são definidos como semipermanentes. Os efeitos da CaHA possuem a menor longevidade, entre 12 e 18 meses, podendo chegar a até 24 meses, em comparação ao PLLA e PCL. Por outro lado, os efeitos do PLLA são os mais longevos, a depender da quantidade aplicada, com até 4 anos de duração sem demandar reaplicação. Segundo Goodwin 2018, a PCL que inclui as versões S (versão curta), M (versão média), L (versão longa) e E (versão extra longa), apresenta uma expectativa de duração de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente. Já o PMMA, por se tratar de um polímero não reabsorvível, permanece no organismo de maneira permanente, conforme afirma Mills (2013).

Três dos produtos apresentados, com exceção do PLLA, são disponibilizados para uso imediato, sem necessidade de reconstituição. Entretanto, é comum que o profissional realize o acréscimo de uma solução anestésica junto ao bioestimulador para fins de tolerância do paciente ao desconforto causado pelo procedimento. Antes

do uso, os produtos devem ser homogeneizados adequadamente segundo as instruções de cada fabricante (Lima; Soares, 2020).

Um estudo prospectivo publicado em 2015 por Chen *et al.*, relatou casos de 15 mulheres, com idades entre 40 e 60 anos, que foram submetidas a três injeções intervaladas de Ácido poli-L-láctico (PLLA). As duas primeiras aplicações foram realizadas com período de espera de 6 semanas entre cada uma, enquanto a terceira ocorreu 12 semanas após o segundo tratamento. Nesse estudo, uma paciente foi excluída por ter recebido apenas duas injeções. A espessura dérmica do terço médio da face das pacientes foi avaliada através de imagens 3D. Os autores afirmam que houve aumento significativo no volume da face nos períodos avaliados (12, 24, 36 e 48 semanas após o último tratamento), sendo que o pico de volume facial ocorreu entre 12 e 24 semanas (volume médio de 7,2 ml). Ao longo do tempo, o volume diminuiu gradualmente para 4,6ml em 36 semanas e 4,1ml 48 semanas. Houve uma proporção significativa de participantes do estudo que relatou efeitos adversos brandos atribuídos à técnica de aplicação, tais como hematomas locais em 14 indivíduos (93%). Somente 1 paciente (7,1%) apresentou lesões nodulares, e outro (7,1%) apresentou erupção cutânea causada pelo material de preenchimento.

Moers-Carpi *et al.*, (2012) conduziram um estudo prospectivo, randomizado e controlado, que avaliou a satisfação de 116 pacientes, de 27 a 83 anos, após a injeção de Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) na face, bem como a satisfação dos profissionais. O grupo de estudo recebeu tratamento imediato, enquanto o grupo controle recebeu o tratamento somente após 3 meses. Os pacientes foram acompanhados, em sua totalidade, em intervalos de tempo de 3, 6, 9 e 12 meses. A substância foi injetada nas bochechas e englobou as áreas malar, submalar, zigomática, pré-auricular e infraorbitária. As alterações quantitativas foram avaliadas através de ressonância magnética e as alterações qualitativas foram avaliadas através da satisfação do paciente pela Escala de Melhoria Estética Global (GAIS). Após 3 meses, foi realizada uma comparação entre o grupo de estudo e o grupo controle, revelando uma diferença significativa no volume das bochechas, conforme avaliado por ressonância magnética e pelo escore de satisfação global (GAIS) ( $p < 0,05$ ). Os profissionais que acompanharam e executaram os procedimentos relataram uma taxa de satisfação de 75% ou mais, atingindo o nível mais elevado de satisfação aos 12 meses. Da mesma forma, um grande percentual dos pacientes ficou satisfeito em todos os momentos, com o maior índice de satisfação (80%) alcançado aos 12 meses. Os eventos indesejados mais comuns apresentados foram inchaço (74%), vermelhidão (70%) e hematomas (63%). Sete pacientes (6,5%) desenvolveram caroços ou protuberâncias, enquanto dois (1,9%) apresentaram nódulos.

Moers-Carpi e Sherwood (2013) publicaram um ensaio clínico prospectivo comparativo envolvendo as versões S e M da Policaprolactona. O estudo randômico teve duração de 24 meses, avaliou 40 pacientes, entre 36 e 69 anos, submetidos ao tratamento dos sulcos nasolabiais e teve a finalidade de confirmar a efetividade, inocuidade e tempo de duração do efeito da PCL. O estudo demonstrou que em um período de 12 meses, as versões analisadas, PCL-S e PCL-M, apresentaram resultados positivos, com uma melhora sustentada de 90% para a versão S e 91,4% para versão M. Em dois anos, a PCL-M demonstrou ser mais eficaz e duradoura do que a PCL-S, com a melhora sustentada ao longo dos 24 meses do estudo, atestando que a versão PCL-M oferece efeitos mais longevos quando comparada à PCL-S. Este resultado pode ser embasado no fato de que a PCL-M possui o comprimento médio inicial da cadeia polimérica maior do que a PCL-S, justificando assim o seu maior tempo necessário para a biorreabsorção do produto.

Em 2013, Mills *et al.*, divulgaram uma pesquisa que examinou os preenchedores à base de Polimetilmetacrilato (PMMA) aprovados pelo FDA. Este estudo foi prospectivo, multicêntrico e aberto, com duração de 12 meses e envolveu 24 pacientes com idade média de 48 anos. Os resultados demonstraram que depois de terem sido submetidos à aplicação do PMMA, 95,8% dos pacientes relataram ter uma melhora "moderada" ou "muito significativa", conforme a Escala de Melhoria Estética Global (GAIS). Houve uma melhora significativa no grau de lipoatrofia malar desde o início do tratamento até 1 ano depois. O estudo ainda mostrou que os indivíduos submetidos ao tratamento evidenciaram maior volumização malar ao atingir os 6 meses após a aplicação do produto, isso sugere que o preenchimento continuou a induzir o aumento de volume com o passar do tempo. No geral, observou-se efeitos duradouros do PMMA em uma grande parcela dos pacientes quando concluído o período de 1 ano de análise e nenhum efeito colateral foi relatado nesse estudo.

Os agentes bioestimuladores supracitados são recomendados para aplicação nas camadas mais profundas da derme ou até mesmo na região supraperiosteal, sendo contraindicados para uso nas áreas com movimentação muscular intensa, tais como: a região periorbital, perioral e lábios, devido à maior suscetibilidade de surgimento de tecido nodular nessas áreas. Além disso, são desaconselhados para uso na glabella, devido ao iminente risco de lesão dos vasos sanguíneos regionais. É importante, inclusive, destacar que é completamente contraindicado o uso concomitante do PMMA e dos bioestimuladores semipermanentes abordados nessa revisão. Isso se dá devido às numerosas descrições literárias científicas que ratificam que essa combinação apresenta elevada propensão de induzir ao desenvolvimento de lesões granulomatosas (Almeida *et al.*, 2012; Lima; Soares, 2020; Rendon, 2012).

Da mesma forma que os demais produtos injetáveis utilizados para fins de preenchimento da face, os estimuladores da neocolagênese apresentam bons níveis de tolerabilidade pelos pacientes. Ademais, é corriqueira a ocorrência de algum desconforto, hematomas, vermelhidão ou edema local após a realização de qualquer procedimento injetável. Esses efeitos costumam ser brandos e apresentar resolução espontânea e, por isso, corroboram com o fato de que a ocorrência de reações adversas imediatas, precoces ou tardias está relacionada ao tipo de preenchimento utilizado, ao volume de produto injetado e à localização anatômica da aplicação. As orientações pós operatórias ao paciente são imprescindíveis e podem contribuir para reduzir potenciais complicações. Já as desordens de cunho sistêmico são raras, mas podem ocorrer em casos excepcionais. É importante destacar que qualquer preocupação ou efeito adverso deve ser prontamente comunicado ao profissional de saúde responsável pelo tratamento (Chang *et al.*, 2018; Lima; Soares, 2020).

Nesse íterim, convém a atribuição de destaque ao PMMA. Por tratar-se de um preenchedor permanente e que só pode ser removido cirurgicamente, ele possui maior potencial de desencadear reações adversas. Por esse motivo, é fundamental informar previamente ao paciente sobre a periculosidade associada ao seu uso, pois torna-se imprescindível que os pacientes estejam plenamente cientes acerca dos possíveis riscos e efeitos adversos apresentados por esse material preenchedor a curto, médio e longo prazo (Lima; Soares, 2020).

Tabela 1: O uso dos diferentes Bioestimuladores de colágeno atrelado ao grau de satisfação do paciente e às reações indesejadas mais comuns

<b>Artigo</b>	<b>Número de pacientes analisados</b>	<b>Produto utilizado</b>	<b>Grau de satisfação do paciente</b>	<b>Reações Indesejadas mais comuns</b>
Moers-Carpi et al., 2012	116	CaHa	Superior a 70%	Edema, hematomas
Moers-Carpi; Sherwood, 2013	40	PCLA	Superior a 70%	Edema, equimoses
Mills et al., 2013	24	PMMA	Superior a 70%	Edema, hematomas
Chen et al., 2015	15	PLLA	Não foi avaliado detalhadamente	Hematomas

Fonte: adaptado de Moers-Carpi *et al.*, (2012); Moers-Carpi; Sherwood (2013); Mills *et al.*, (2013); Chen *et al.*, (2015).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As substâncias injetáveis capazes de induzir a estimulação biológica de colágeno representam o que há de mais moderno no mercado da Medicina Estética para fins de tratamento dos sinais apresentados pela face envelhecida devido à sua capacidade preenchedora, volumizadora e estimuladora de neocolagênese tecidual.

Os fatores imprescindíveis para a obtenção do efeito máximo dos bioestimuladores de colágeno no rejuvenescimento da face incluem a adoção de hábitos de vida saudável, bem como a não exposição aos raios UV. O profissional da saúde deve preconizar uma boa anamnese e a consequente individualização do paciente, considerando as expectativas desse indivíduo frente ao procedimento e a fim de indicar corretamente o melhor produto, nas quantidades necessárias e adequadas, para a realização do tratamento. As habilidades e conhecimentos técnicos do profissional determinam o correto plano tecidual no qual o material será aplicado e, por conseguinte, podem evitar a sobrecorreção da área tratada e lesões em estruturas anatômicas importantes, minimizando assim a possibilidade de ocorrência de situações indesejadas.

As produções científicas atuais demonstram que não há um bioestimulador definido como ideal ou que deva ser preconizado. Existem diversas boas opções disponíveis, cada uma com indicações e contraindicações específicas, e todas elas compartilham o mesmo objetivo que consiste em estimular biologicamente as células do hospedeiro com o intuito de ampliar a espessura tecidual e assim minimizar os sinais do envelhecimento da face.

## REFERÊNCIAS

- ADDOR, FAZ. Influência de um suplemento nutricional com peptídeos de colágeno nas propriedades da derme. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 7, n.2, p. 116-121, 2015.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Consulta de produtos para saúde [Internet]. Florianópolis, SC; 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br>. Acesso em 25 maio 2023.
- AHN, CHRISTINE; RAO, BABAR. The life cycles and biological end pathways of dermal fillers. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 13, n. 3, p. 212–223, 2014.
- ALMEIDA, ADA *et al.*, Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. **Plastic and Reconstructive Surgery**, Global open, v. 7(3), e 2160, 2019.
- ATTENELLO, NATALIE; MAAS, COREY. **Injectable fillers: Review of material and properties. Facial Plastic Surgery**, 2015.
- BAE, BYUNGGI, *et al.* Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. **Dermatologic Surgery**, v. 42, 2016.
- BARBARA, EVANILDE *et al.*, Uso de micropuntura no tratamento de rugas. **Revista Fisioterapia Brasil**, São Paulo, v.18, n.4, 2017.
- BAUMANN, KERSTIN *et al.*, Immediate use after reconstitution of a biostimulatory Poly-L-Lactic Acid injectable implant. **Journal of drugs in dermatology**, v. 19, 2020.
- BLANCO SOUZA, TÚLIO *et al.*, Brazilian Consensus Recommendation on the Use of Polymethylmethacrylate Filler in Facial and Corporal Aesthetics. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 42, n. 5, p. 1244–1251, 2018.
- BREITHAUPT, ANDREW., FITZGERALD, REBECCA. Collagen Stimulators. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, 23(4), 459–469, 2015.
- CHANG, BRYAN *et al.*, Injectable Fillers. **Advances in Cosmetic Surgery**, v. 1, n. 1, p. 117–132, jun. 2018.
- CHEN, HENRY *et al.*, Quantitative assessment of the longevity of poly-L-lactic acid as a volumizing filler using 3-dimensional photography. **JAMA Facial Plastic Surgery**, 2015.
- CHRISTEN, MARIE; VERCESI, FRANCO. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 13, p. 31-48, 20 jan 2020.
- COHEN, STEVEN *et al.*, ArteFill: A long-lasting injectable wrinkle filler material-summary of the U.S. Food and Drug Administration trials and a progress report on 4- to 5-year outcomes. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 2006.
- CRO, Conselho Federal de Odontologia (BR). Resolução nº 198, de 29 de janeiro de 2019. Reconhece a Harmonização Orofacial como especialidade odontológica, e dá outras providências. Diário Oficial da União [Internet]. 31 jan 2019. Disponível em: <https://bit.ly/3foEVeD>. Acesso em: 15 abr 2023.

COIMBRA, DANIEL *et al.*, “Quadralização facial” no processo do envelhecimento. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, 2013.

COTOFANA, SEBASTIAN *et al.*, The Anatomy of the Aging Face: A Review. **Facial Plastic Surgery**, v. 32, n. 03, p. 253–260, 1 jun. 2016.

DAINES, STEVEN; WILLIAMS, EDWIN. Complications associated with injectable soft-tissue fillers. **JAMA Facial Plastic Surgery**, 2013.

DE AGUIAR, ADRIANA *et al.*, Aging and Rejuvenation Practice: Study of Social Representations. **Psicologia: Ciência e Profissão**, v. 38, n. 3, p. 494-506, jul/set. 2018.

DE MELO, FRANCISCO *et al.*, Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 10, p. 431-440, 8 nov. 2017.

FITZGERALD, REBECCA. VLEGGAR, DANNY. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid. **Dermatologic Therapy**, v. 24, p. 2-27, jan/feb 2011.

FREYTAG, LYSANDER *et al.*, Understanding Facial Aging Through Facial Biomechanics: A Clinically Applicable Guide for Improved Outcomes. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 125–133, 1 maio 2022.

GALDERMA AESTHETICS. Sculptra, Ácido poli-L-láctico. **Bula**, 2022.

GANCEVICIENE, RUTA *et al.*, Skin anti-aging strategies. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 3, jul. 2012.

GOLDBERG, DAVID *et al.*, Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. **Dermatologic Surgery**, v. 39, p. 915-922, 2013.

GOODWIN, PATRICIA. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. **Journal of Aesthetic Nursing**, 2018.

HADDAD, ALESSANDRA *et al.*, Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 9, p. 60-71, 2017.

HADDAD, SASHA *et al.*, Evaluation of the biostimulatory effects and the level of neocollagenesis of dermal fillers: a review. **International Journal of Dermatology**, v. 61, p. 1284-1288, 2022.

KIM, JONGSEO; ABEL, DAAN. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 17, p. 99-101, 2015.

KEDE, MARIA; SABATOVICH, OLEG. **Dermatologia estética**. 2ªed. São Paulo: Atheneu, 2009.

LACOMBE, VICTOR. Sculptra: a stimulatory filler. **Facial Plastic Surgery**, v. 25, p. 95-99, 2009.

LEMPERLE, GOTTFRIED *et al.*, Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 123, p. 1842-1863, 2009.

LIMA, NATÁLIA; SOARES, MARILIA. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, p. 1-18, jun. 2020.

LIU, MICHAEL *et al.*, Overview of Deep Dermal Fillers. **Facial Plastic Surgery**, v. 35, n. 03, p. 224–229, 12 jun. 2019.



LORENC, PAUL et al., Composite Facial Volumization with Calcium Hydroxylapatite (CaHA) for the Treatment of Aging. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 38, p. S18–S23, 6 abr. 2018.

MILLS, DANIEL et al., Malar augmentation with a polymethylmethacrylate-enhanced filler: assessment of a 12-month open-label pilot study. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 33,3, p. 421-430, 2013.

MIRANDA, L.H.S. Ácido poli-L-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In: **Lyon S, Silva RC. Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética**. Rio de Janeiro: MedBook, p. 267-280, 2015.

MEDEIROS, CLARISSA *et al.*, Complications after polymethylmethacrylate (PMMA) injections in the face: a literature review. **Gerodontology**, v. 31, n. 4, p. 245–250, 1 dez. 2014.

MOERS-CARPI, MARION; SHERWOOD, SALLY. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. **Dermatologic Surgery**, v. 39, p. 457-463, 2013.

MOERS-CARPI, MARION *et al.*, Physician and patient satisfaction after use of calcium hydroxylapatite for cheek augmentation. **Dermatologic surgery**, v. 38,7, p. 1217-1222, 2012.

NARINS, RHODA. Minimizing Adverse Events Associated with poly-L-lactic acid injection. **Dermatologic Surgery**, v. 34, p. 100-104, 2008.

PAPAZIAN, MARTA *et al.*, Principais aspectos dos preenchedores faciais. **Revista Faipe**, v. 8, n. 1, p. 101-116, 2018.

RADLANSKI, RALF. A face: **Atlas ilustrado de anatomia**. Tradução: Terezinha Oppido. São Paulo: Quintessence Editora, 2016.

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

SANTOS, MIRELLI; OLIVEIRA, NADIA. Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Disciplinarum Scientia**. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 15, n. 1, p. 75-89, 2014.

SINCLAIR PHARMA. **Apostila de treinamento**, 2021.

SANTOS, PAULA. Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Facial: Ellansé – Sculptra – Radiesse. **Especialização em Harmonização Orofacial, Faculdade Sete Lagoas FACSETE**. Santos, São Paulo, 2021.

Tipos de Revisão de Literatura. **UNESP, 2015**. Disponível em: <https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>. Acesso em: 18 out 2023.

TRINH, LILY; GUPTA, AMAR. Non-Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. **Facial Plastic Surgery**, v. 37, n. 4, p. 536–542, 1 ago. 2021.

VOCHELLE, DIDIER. The use of Poly-L-lactic acid in the management of soft-tissue augmentation: A five-year experience. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 23, n. 4, p. 223–226, 2004.

YUTSKOVSKAYA, YANA *et al.*, A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 13, n. 9, p. 1047-1052, 2014.

ZANGUE, VIVIAN; SANTELLI, GLAUCIA. Influência da suplementação com colágeno hidrolisado no metabolismo da matriz extracelular e proliferação de fibroblastos dérmicos humanos derivados de áreas fotoprotégida e fotoexposta, cultivados em monocamada e equivalente dérmico. **Universidade de São Paulo**, São Paulo, 2015. (TESE)

## ANEXO 1

## ATA DA DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA  
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

## ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos **26** dias do mês de **outubro** de 2023, às **14** horas, em sessão pública no **Auditório do Curso de Medicina/HU-UFSC** desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor **Dr. ° João Adolfo Czernay** e pelos examinadores:

1 – **Thalisson Saymo Silva**,

2 – **Patricia Elise de Almeida Queruz**,

a aluna **Natália Emily Martins de Almeida**

apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado:

**O uso de bioestimuladores de colágeno injetáveis como estratégia para atenuar os efeitos do envelhecimento facial: uma revisão de literatura** como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente à aluna e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.

\_\_\_\_\_  
Presidente da Banca Examinadora

Thalisson Saymo Silva  
\_\_\_\_\_  
Examinador 1

Patricia Elise de Almeida Queruz  
\_\_\_\_\_  
Examinador 2

Natália Emily Martins de Almeida  
\_\_\_\_\_  
Aluno