

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - BOTUCATU, SP

Estudo comparativo entre os efeitos na neocolagênese do uso de
hidroxiapatita de cálcio e ácido poli-L-lático como bioestimuladores
de colágeno

EDUARDA MARTINS GARCIA

PROF. DR. WELLERSON RODRIGO SCARANO

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Instituto de
Biotecnologia de Botucatu como
requisito parcial para obtenção do
diploma de graduação e título em
Bacharel em Ciências Biomédicas

EDUARDA MARTINS GARCIA

Estudo comparativo entre os efeitos na neocolagênese do uso de
hidroxiapatita de cálcio e ácido poli-L-lático como bioestimuladores
de colágeno

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Instituto de
Biotecnologia de Botucatu como
requisito parcial para obtenção do
diploma de graduação e título em
Bacharel em Ciências Biomédicas.
Orientador: Prof. Dr. Wellerson
Rodrigo Scarano

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Garcia, Eduarda Martins.

Estudo comparativo entre os efeitos na neocolagênese do uso de hidroxiapatita de cálcio e ácido poli-L-lático como bioestimuladores de colágeno / Eduarda Martins Garcia. - Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Wellerson Rodrigo Scarano

Capes: 31302017

1. Ácido Láctico. 2. Colágeno. 3. Durapatita. 4. Rejuvenescimento.

Palavras-chave: Ácido poli-L-lático; Bioestimulador de colágeno; Hidroxiapatita de cálcio; Rejuvenescimento.

EDUARDA MARTINS GARCIA

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS EFEITOS NA
NEOCOLAGÊNESE DO USO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E
ÁCIDO POLI-L-LÁTICO COMO BIOESTIMULADORES DE
COLÁGENO**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado a Universidade Estadual
Paulista, como parte das exigências para
a obtenção do título de Bacharel, do curso
de Graduação em Ciências Biomédicas.

Botucatu, 10 de Julho de 2024.
(data da defesa)

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano
IBB - UNESP

Profa. Dra. Márcia Guimarães da Silva
IBB - UNESP

Profa. Dra. Claudia Helena Pellizzon
IBB - UNESP

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por ser o meu alicerce e por me capacitar em cada etapa. Agradeço à minha família, em especial à minha mãe Luciene, ao meu pai Junior e à minha irmã Caroline, por fundamentarem essa jornada desde antes de seu início, quando ainda era uma menina repleta de sonhos, os quais tenho conquistado a cada dia com o suporte dos que me amam. Sou grata por tê-los como exemplo e por poder contar com cada um deles durante os desafios.

Agradeço aos meus familiares pelo amparo e incentivo em todas as etapas. Agradeço em especial ao meu tio Cervantes, que tanto me incentivou e comemorou comigo as minhas conquistas e à minha avó Maria Douglas (in memoriam) pelo carinho e amor que sempre teve comigo, alegrando-se nas minhas alegrias.

Agradeço aos meus amigos, em especial à República Maracangalha por ser o meu lar durante a graduação, por ser a família que a faculdade me presenteou, por me incentivarem e apoiarem. Sou grata por tê-las em minha vida.

Agradeço ao meu namorado Eduardo por toda a atenção e cuidado que teve comigo durante os momentos de desafio e por sempre me incentivar. Obrigada por tornar essa jornada mais leve.

Agradeço à equipe do Laboratório Vitalis e à equipe da Clínica Gianoto que me acolheram e ensinaram não somente sobre a profissão mas também sobre a vida.

Agradeço aos meus professores por compartilharem comigo seus conhecimentos e me proporcionarem uma experiência universitária rica e inspiradora.

1. RESUMO

O envelhecimento, apesar de natural ao homem, tem sido cada dia mais prevenido de diversas maneiras, incluindo hábitos saudáveis e cuidados estéticos, que não só permitem uma qualidade de vida prolongada, mas também a manutenção da autoestima. Tais métodos preventivos visam reduzir os danos dos estímulos exógenos e endógenos que intensificam o processo de envelhecimento.

Aspectos como flacidez, perda de sustentação óssea, redução da produção de colágeno, redução de coxins de gordura faciais e perda de massa muscular desencadeados pelo envelhecimento são processos capazes de denotar a idade, afetando diretamente a autoestima.

A pele sofre diretamente os impactos desse conjunto de alterações desencadeadas pelo envelhecimento. Ao perder sua sustentação e uniformidade, a pele envelhecida dá lugar ao surgimento de linhas de expressão e sulcos mais marcados, aspectos característicos da pele madura.

No presente estudo, a perda natural de colágeno assume ponto de destaque, visto que a presença dessa molécula promove sustentação e viço à pele e, conseqüente, jovialidade. Dessarte, o estudo em questão evidencia uma análise comparativa entre dois dos principais bioestimuladores de colágeno, seus efeitos na neocolagênese e prevenção ao envelhecimento cutâneo: a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o ácido poli-L-lático (PLLA).

Palavras chave: Bioestimulador de colágeno, rejuvenescimento, hidroxiapatita de cálcio, ácido poli-L-lático.

2. ABSTRACT

Aging, although natural to man, has been increasingly prevented in several ways, including healthy habits and aesthetic care, which not only allow a prolonged quality of life, but also the maintenance of self-esteem. Such preventive methods aim to reduce the damage caused by exogenous and endogenous stimuli that intensify the aging process.

Aspects such as sagging, loss of bone support, reduced collagen production, reduction of facial fat pads and loss of muscle mass triggered by aging are processes capable of denoting age, directly affecting self-esteem.

The skin is directly impacted by this set of changes triggered by aging. When aging skin loses its support and uniformity, it gives way to the appearance of more pronounced expression lines and furrows, characteristic aspects of mature skin.

In the present study, the natural loss of collagen takes center stage, as the presence of this molecule promotes support and suppleness to the skin and, consequently, youthfulness. Therefore, the study in question highlights a comparative analysis between two of the main collagen biostimulators, their effects on neocollagenesis and prevention of skin aging: calcium hydroxyapatite (CaHA) and poly-L-lactic acid (PLLA).

Keywords: Collagen biostimulator, rejuvenation, calcium hydroxyapatite, poly-L-lactic acid.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. METODOLOGIA.....	10
3. RESULTADOS.....	11
4.1. Princípios do colágeno.....	11
4.1.1. Neocolagênese.....	12
4.2 ENVELHECIMENTO FACIAL.....	12
4.3. BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO.....	13
4.3.1. Fundamentos dos bioestimuladores de colágeno.....	13
4.4. HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO.....	14
4.4.1. Composição.....	14
4.4.2 Mecanismos de ação.....	15
4.4.3. Métodos de diluição.....	16
4.4.4 Métodos de aplicação.....	18
4.5. ÁCIDO POLI-L-LÁTICO.....	18
4.5.1 Composição.....	18
4.5.2 Mecanismos de ação.....	19
4.5.3 Métodos de Reconstituição.....	21
4.5.4 Métodos de aplicação.....	22
5. DISCUSSÃO.....	23
6. CONCLUSÃO.....	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento da pele é um processo natural do organismo e envolve fatores exógenos, tais como sol, vento, poeira, umidade, poluição, e fatores endógenos, como genética, alterações hormonais, estresse oxidativo, patologias, comorbidades e, ainda, o conjunto de fatores que envolve a remodelação óssea, perda de gordura facial, efeitos dos músculos da face e perda de fibras colágenas. Apesar de natural, o envelhecimento cutâneo pode ser prevenido e controlado, resultando em uma pele madura com minimização do surgimento de rugas, manchas, além de possibilitar uma textura mais firme e homogênea. SWIFT (2021)

O envelhecimento cutâneo é um processo tridimensional composto, interrelacionado que envolve alterações ósseas, de tecidos moles e da pele. SWIFT (2021)

A pele da face possui alta complexidade, contando com diversos anexos epidérmicos (pêlos, glândulas sebáceas, vasos sanguíneos e terminações nervosas) dispostos nas três camadas da pele, epiderme, derme e hipoderme, as quais se comunicam e formam um tecido elástico com função de barreira biológica. FAGNAN (2014)

No organismo humano é possível encontrar diversos tipos de moléculas de colágeno, destacando-se os tipos I e III, os únicos tipos que compõem as fibrilas da pele humana. ANDRIOTIS (2023) A molécula de colágeno é uma macromolécula presente na matriz extracelular (MEC) formada por três cadeias polipeptídicas entrelaçadas, que resultam em uma estrutura helicoidal. O colágeno do tipo I é formado por duas cadeias idênticas $\alpha 1$ associadas a uma outra quimicamente distinta $\alpha 2$, enquanto o colágeno do tipo III é formado por três cadeias idênticas $\alpha 1$. São esses os tipos de colágeno capazes de proporcionar não somente firmeza e jovialidade à pele, como também resistência e elasticidade, em conjunto com a elastina e glicosaminoglicanos. VAN DER REST (1991)

Com o envelhecimento intrínseco, o colágeno é gradativamente degradado e sua produção reduzida, culminando na perda da elasticidade pela perda de fibras elásticas. Além do colágeno, a remodelação óssea facial e o reposicionamento dos coxins de gordura são cruciais para a redução da resistência mecânica da pele. SWIFT (2021)

A fim de devolver os aspectos joviais da pele e suprir a perda de colágeno, remodelação óssea e reposicionamento de coxins de gordura, a busca por procedimentos capazes de estimular a produção de colágeno tem se tornado cada vez maior.

A hidroxiapatita de cálcio é um material biocompatível capaz de estimular a produção de colágeno com aplicação feita através de injeção subdérmica. Esse bioestimulador possui efetivo impacto no aumento da força contrátil dos fibroblastos, o que impacta na produção de colágeno. Ademais, a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) apresenta um módulo de elasticidade e viscosidade maior que o preenchedor à base de ácido hialurônico, o que possibilita considerar esse bioestimulador como também um preenchedor. OLIVEIRA (2021)

O ácido poli-L-lático é, também, um material biocompatível capaz de estimular a produção de colágeno, sendo aplicado por meio de injeção subdérmica. Seu mecanismo de ação é baseado na indução de reação inflamatória subclínica com posterior encapsulamento das partículas do produto, o que resulta em fibroplasia. HADDAD (2017) A resposta inflamatória do tipo corpo estranho desencadeada é fundamental para os seus efeitos positivos na neocolagênese. FITZGERALD (2018)

Tanto a hidroxiapatita de cálcio quanto o ácido poli-L-lático têm sido amplamente utilizados na área da biomedicina estética a fim promover o estímulo de colágeno e proporcionar harmonia e jovialidade aos pacientes. Apesar de não serem intervenções permanentes, a intervenção com esses produtos biocompatíveis promove resultados satisfatórios.

O presente estudo tem como objetivo analisar os benefícios do uso de bioestimuladores de colágeno na prevenção e tratamento do envelhecimento cutâneo em relação à perda de colágeno com enfoque na face através de revisão bibliográfica de estudos e artigos disponíveis nas plataformas online.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido por meio do método de revisão bibliográfica narrativa. Para isso, foi feita pesquisa de referencial teórico na base de dados do PubMed e Google Scholar com as seguintes palavras chave: bioestimuladores de colágeno, colágeno, síntese de colágeno, bioestimulador, neocolagênese, hidroxiapatita de cálcio, ácido-poli-L-lático, Radiesse, Sculptra, envelhecimento, rejuvenescimento, e pele.

A revisão bibliográfica abordou artigos publicados desde a década de 1990 até os dias atuais, com artigos publicados nos últimos 5 anos a fim de proporcionar uma análise panorâmica das problemáticas que levaram ao surgimento dos bioestimuladores de colágeno abordados e os resultados observados com suas aplicações na atualidade.

Todos os materiais estão disponíveis de maneira integral e gratuita nas bases de dados mencionadas.

3. RESULTADOS

4.1. Princípios do colágeno

O colágeno consiste em um tipo de macromolécula encontrada na matriz extracelular (MEC). Essa molécula é formada por três cadeias polipeptídicas que se entrelaçam para formar uma estrutura helicoidal. Até o presente momento na literatura, os tipos de colágeno descritos empenham diversos papéis a depender do seu tipo. ANDRIOTIS (2023)

Estudos mais recentes apontam a existência de 28 membros da superfamília de colágeno, os quais apresentam como característica comum a presença da tripla hélice, que pode variar desde a maior parte de sua estrutura até menos de 10% ANDRIOTIS (2023). A constituição dessas macromoléculas varia entre combinações de cadeias $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ e $\alpha 4$ quimicamente distintas. VAN DER REST (1991)

As diferentes associações dessas cadeias permitem, por fim, a formação de diferentes moléculas colágenas. Além disso, é possível encontrar isoformas moleculares para o mesmo tipo de colágeno, ou, ainda, isoformas híbridas. VAN DER REST (1991)

As concentrações dos tipos de colágeno são distintas a depender da estrutura analisada e variam também com o passar do tempo no organismo humano, sendo o colágeno do tipo I mais abundante na pele jovem e o do tipo III mais abundante na pele senil. ESTEVES (2022)

O colágeno do tipo I é formado por duas cadeias idênticas $\alpha 1$ associadas a uma outra quimicamente distinta $\alpha 2$, enquanto o colágeno do tipo III é formado por três cadeias idênticas $\alpha 1$. São esses os tipos de colágeno capazes de proporcionar não somente firmeza e jovialidade à pele, como também resistência e elasticidade, em conjunto com a elastina e glicosaminoglicanos. VAN DER REST (1991) Essas estruturas são fundamentais para a manutenção da estrutura cutânea facial, enfoque de estudo no presente trabalho.

4.1.1. Neocolagênese

As moléculas de procolágeno são sintetizadas no aparelho de Golgi dos fibroblastos na forma solúvel, sendo, em seguida, secretadas para a matriz extracelular (MEC) SILVA (2012). O procolágeno é composto pelos aminoácidos glicina, prolina e hidroxiprolina. Esse procolágeno é ladeado por estruturas globulares de peptídeos contendo nitrogênio (N-) e carbono (C) terminais, os quais são clivados na MEC por suas respectivas enzimas peptidases SILVA (2012). A partir desse momento se inicia o processo de fibrilogênese (produção de colágeno) formando o tropocolágeno, o qual se une a outras moléculas desse tipo para a formação de fibrilas. SILVA (2012)

As fibrilas apresentam alta estabilidade e resistência às forças de tensão, visto que o enrolamento helicoidal confere maior resistência mecânica. Além disso, são formadas ligações cruzadas de Aldol-Histidina entre as moléculas de tropocolágeno, garantindo uma resistência ainda maior. SILVA (2012)

Para o adequado funcionamento dos fibroblastos e consequentemente adequada produção de colágeno é necessário o contato e tensão entre os fibroblastos e fibras mecanicamente robustas na MEC, interação essa chamada de mecanotransdução. Com a perda desse contato observa-se a senescência celular. AGUILERA (2023)

4.2 ENVELHECIMENTO FACIAL

As estruturas ósseas da face passam por um processo de remodelação com o decorrer dos anos. Tal fenômeno resulta em mudanças nos ângulos faciais, como o ângulo mandibular, mental e zigomático, o que culmina em um aspecto facial envelhecido, com perda estrutural. SWIFT (2021)

Os compartimentos de gordura se fazem presentes no terço inferior, médio e superior da face em concentrações variadas. Podem, ainda, ser classificados como compartimentos de gordura superficiais ou profundos. SWIFT (2021) É possível observar, por exemplo, um acúmulo de gordura na região malar do terço médio em indivíduos jovens, o que é gradativamente reduzido com o passar dos anos, caracterizando lipotrofia. SWIFT (2021)

A perda de gordura mencionada, assim como nas demais áreas da face, ocorre em detrimento da remodelação óssea, tendo em vista que essas alterações levam ao reposicionamento da gordura provocando o aumento de cavidades na região de bochechas,

têmporas, dentre outras regiões. SWIFT (2021)

O envelhecimento facial cutâneo está intrinsecamente relacionado ao envelhecimento muscular, visto que a musculatura é capaz de favorecer a aparência senil à medida em que favorece o surgimento de rugas estáticas na pele decorrentes de contrações musculares repetitivas e da alteração do tônus muscular. SWIFT (2021)

A pele sofre, portanto, ações exógenas, tais como sol, vento, poeira, umidade, poluição, e fatores endógenos, como genética, alterações hormonais, estresse oxidativo, patologias, comorbidades e, ainda, o conjunto de fatores que envolve a remodelação óssea, perda de gordura facial, efeitos dos músculos da face e perda de fibras colágenas.

O colágeno, presente na derme, é capaz de proporcionar volume e resistência e, em conjunto com a elastina, garante elasticidade. A biossíntese de colágeno, entretanto, é reduzida ao longo da vida. Dessarte, a perda de elasticidade e firmeza da pele se tornam mais notáveis. SWIFT (2021)

4.3. BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

4.3.1. Fundamentos dos bioestimuladores de colágeno

Os bioestimuladores de colágeno são produtos biocompatíveis capazes de estimular a neocolagênese. Os diversos tipos de bioestimuladores de colágeno disponíveis no mercado atuam por meio de mecanismos pautados na neocolagênese fisiológica para favorecer esse estímulo e proporcionar o rejuvenescimento cutâneo. FITZGERALD (2018) ; AGUILERA (2023)

Os produtos disponíveis no mercado, intitulados como bioestimuladores, buscam provocar uma resposta inflamatória subclínica localizada a fim de aumentar a síntese de fibras colágenas pelos fibroblastos. FITZGERALD (2018) ; AGUILERA (2023)

O mecanismo de provocar resposta fibroblástica é comum a ambos os tipos de bioestimuladores de colágeno, tanto o composto por hidroxipatita de cálcio (CaHA) quanto o composto por ácido poli-L-lático (PLLA). Assim, a resposta culmina, fundamentalmente, na produção de colágeno dos tipos I e III. Essa neocolagênese provocada é capaz de preencher áreas lipotróficas e áreas de reabsorção óssea. SWIFT (2021)

As substâncias bioestimuladoras de colágeno, a depender da composição, são aplicadas por meio de injeção na derme profunda, na camada subdérmica ou, ainda, na

camada supraparietal a depender do efeito buscado. DE LIMA (2020).

Por provocarem estímulo de colágeno, o efeito dos bioestimuladores de colágeno não é imediato. O tempo para a observação de seus efeitos é condizente com o tempo que o material biocompatível é degradado e o tempo que fibroblasto leva para produzir o colágeno, com pico máximo de atuação após 6 meses da aplicação em ambos os tipos de bioestimuladores em questão. BUCHELE (2023)

A duração dos componentes desses bioestimuladores no organismo até sua completa degradação varia entre 18 a 24 meses, BUCHELE (2023) a depender da quantidade de produto aplicado, camada de aplicação, sessões realizadas, dentre outros possíveis fatores.

4.4. HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

4.4.1. Composição

A hidroxiapatita de cálcio como bioestimulador de colágeno é um composto sintético apresentado na forma de microesferas suspensas em gel aquoso. Em decorrência de seu veículo em gel, é possível observar um aumento de volume imediato no local de aplicação, que sofre pouca redução com a reabsorção do veículo. DE OLIVEIRA (2021)

Um produto referência no mercado como bioestimulador à base de hidroxiapatita de cálcio é o “Radiessse®”, e dessa forma, a sua composição foi usada como um modelo para descrever esse tipo de bioestimulador de colágeno.

O Radiessse® (CaHA) consiste em aproximadamente 30% de hidroxiapatita de cálcio por volume de 70% de gel como veículo por volume. A hidroxiapatita de cálcio é apresentada em forma de microesferas de CaHA com diâmetro de 25-45 µm, enquanto o veículo é composto por água estéril, glicerina e carboximetilcelulose de sódio. DE OLIVEIRA (2021)

O Radiessse é considerado um material semi-permanente, com potencial preenchedor e bioestimulador, sendo este último o foco do presente trabalho. Suas características envolvem a presença de superfícies hidrofílicas, que favorecem a ligação de proteínas e células, além de alta estabilidade e altas taxas de adsorção celular e proteína, aspectos que permitem seu uso em conjunto com outros tratamentos sem interferir em suas propriedades regenerativas. AGUILERA (2023)

A carboximetilcelulose (CMC) que compõe o veículo desse bioestimulador possui características favoráveis às interações entre a hidroxiapatita de cálcio e os fibroblastos.

AGUILERA (2023)

4.4.2 Mecanismos de ação

As microesferas dos bioestimuladores de hidroxiapatita de cálcio estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, o que promove um aumento na produção de fibras colágenas pelos fibroblastos. Seus efeitos incluem o estímulo à regeneração dos colágenos I e III, elastina e proteoglicanos, com formação de novo tecido e vasculatura. AGUILERA (2023)

Para a produção de colágeno é fundamental que ocorra a mecanotransdução, contato mecânico entre a MEC e os fibroblastos. Entretanto, tal fenômeno é gradativamente reduzido com o envelhecimento cutâneo tanto pela redução da quantidade de fibras colágenas quanto pelo envelhecimento dessas fibras, que tendem a perder orientação, rigidez e espessura, impactando negativamente na morfologia dos fibroblastos e seu funcionamento. AGUILERA (2023)

Dessa forma, os bioestimuladores à base de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) agem como um arcabouço para os fibroblastos, induzindo as interações destes com os biomateriais, culminando na restauração da arquitetura da matriz extracelular. AGUILERA (2023)

Ainda, seu papel passa a ser não somente importante para o estímulo à síntese de colágeno, como também fundamental para interromper as vias degenerativas relacionadas à perda de estimulação mecânica celular. AGUILERA (2023)

Em suma, a injeção do bioestimulador à base de hidroxiapatita de cálcio desencadeia uma volumização imediata decorrente da presença do gel veículo à base de carboximetilcelulose (CMC). Após esse momento, o contato entre as microesferas de CaHA favorece o início da neocolagênese. Os fibroblastos passam a assumir um aspecto mais secretor (rico em organelas de síntese) e apto à síntese de um novo colágeno, sofrendo, ainda, ativação de seus receptores fibroblásticos (FGFR) para iniciar a regeneração. AGUILERA (2023)

Conforme apontado pelo Consenso Brasileiro do uso de hidroxiapatita de cálcio, o principal tipo de depósito é o tipo I, responsável pelos efeitos positivos nas propriedades mecânicas da pele, e não o colágeno do tipo III, que pode ter relação com processos fibróticos. DE ALMEIDA (2019)

4.4.3. Métodos de diluição

A hidroxiapatita de cálcio pode ser utilizada em sua forma pura ou diluída, com variação de seu potencial bioestimulador e preenchedor em cada um dos casos. No caso da aplicação de sua forma pura, isto é, sem diluições, é observado o efeito volumizador imediato e posterior efeito de bioestímulo. DE OLIVEIRA (2021) Nesse contexto, é necessário avaliar os objetivos da aplicação para identificar a necessidade ou não de diluição. Em caso de busca por estruturação e efeito preenchedor em regiões de remodelação óssea, perda de coxins de gordura ou perda de tônus muscular, essa pode ser uma boa alternativa, à medida em que permite devolver o volume perdido e, ainda, estimular a síntese de colágeno. DE OLIVEIRA (2021) Em casos em que o efeito preenchedor não é o alvo, torna-se fundamental avaliar a diluição adequada para se obter o efeito desejado.

Para tratamento e prevenção de flacidez, as alternativas de diluição se tornam muito pertinentes, visando primordialmente o aumento da neocolagênese e da mecanotransdução. Apesar de diluições desse produto ainda serem *off label*, inúmeros artigos e estudos comprovam a sua eficácia, o que aumenta a cada dia a adesão pelos profissionais. (DE OLIVEIRA (2021)

Com o aumento da diluição, é possível aumentar também o alcance lateral e profundo da hidroxiapatita de cálcio, ampliando a área tratada, mesmo que a intensidade do tratamento seja reduzida. Com isso é possível atingir planos mais profundos sem necessariamente aplicar o produto àquelas profundidades. AGUILERA (2023) Em decorrência da supracitada redução da intensidade do tratamento ocasionada pelo aumento de diluição, é fundamental uma avaliação conclusiva da face do paciente para definir a melhor abordagem.

Um estudo desenvolvido em Milão, na Itália, obteve resultados satisfatórios utilizando variadas diluições da forma comercial do bioestimulador de colágeno à base de CaHA intitulado Radiesse ®. MASSIDA (2023) O estudo considerou a faixa etária dos pacientes e os objetivos buscados para definir os graus de diluição do bioestimulador comercial Radiesse ® para aplicação em face, pescoço e decote, conforme os dados da tabela 1. Os dados do estudo apontam, ainda, a possibilidade de diluição com solução estéril de lidocaína a 2% como substituta total ou parcial ao soro fisiológico em caso de necessidade anestésica.

Tabela 1

Abordagem	Faixa etária	Volume de Radiesse	Volume de soro fisiológico	Diluição final
Preventiva	30 a 40 anos	1,5 ml	6 ml	1:4
Tratamento	40 a 60 anos	1,5 ml	3 - 6 ml	1:2 ; 1:4
Tratamento	>60 anos	1,5ml	1,5 - 3 ml	~1:1 ; ~1:2

Tabela 1: Tipos de abordagem e diluições no uso de Radiesse®. F: (MASSIDA, E. et al., 2023)

Os resultados da aplicação do bioestimulador com a aplicação das técnicas de diluição contidas na tabela consideraram escalas qualitativas para expressar a melhoria do quadro e a evolução em relação ao aumento da espessura da pele. Com isso, foi possível obter resultados considerados ótimos e satisfatórios tanto pelos profissionais responsáveis quanto pelos pacientes no tratamento e prevenção da flacidez (Figura 1). MASSIDA (2023)

Figura 1 - % de pacientes com melhoria

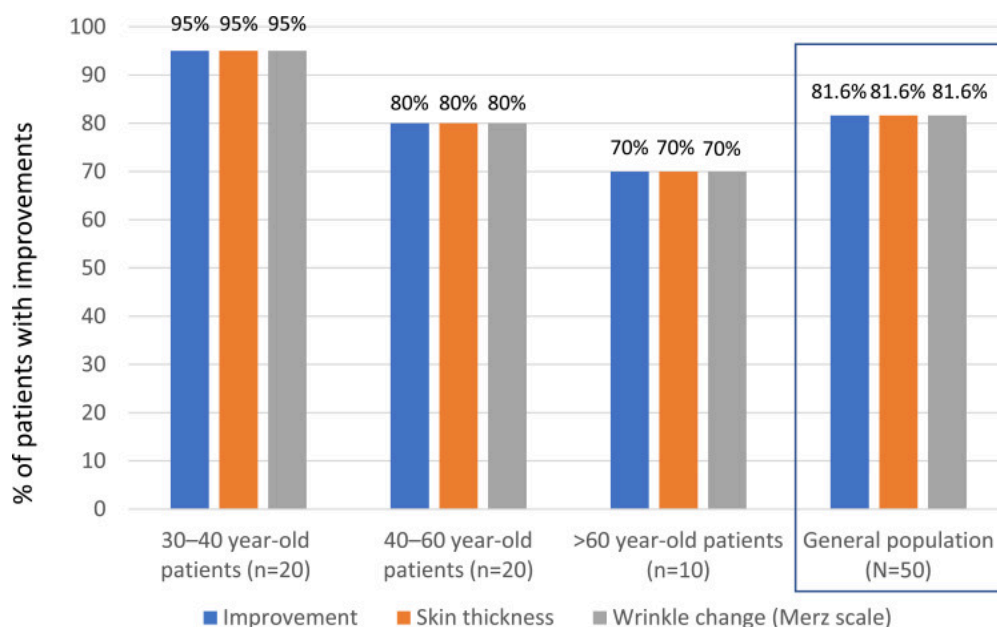


Figura 1: A porcentagem de pacientes melhorou após a injeção de Radiesse®, conforme relatado nas 3 faixas etárias e na população em geral. F: MASSIDA (2023)

O estudo em questão exemplifica a eficácia da aplicação de bioestimuladores à base de CaHA diluídos, o que é reafirmado na literatura nacional e internacional. CORDUFF (2021)

4.4.4 Métodos de aplicação

Antes de iniciar a aplicação, o profissional deve avaliar a pele e identificar os pontos de deposição de produto e de realização dos pertuitos. Para isso é fundamental analisar a presença de flacidez, de perda óssea e lipotrofia, de modo a suprir a necessidade da face.

A aplicação dos bioestimuladores de colágeno de CaHA pode ser feita por meio do uso de cânulas ou agulhas segundo o Consenso Brasileiro DE ALMEIDA (2019)

Em caso do uso de cânulas, é comum a aplicação de botão anestésico seguida da realização de pertuito com agulha para a passagem da cânula na camada desejada, seja na derme profunda, na camada subdérmica ou, ainda, na camada supraperiosteal. DE ALMEIDA (2019)

O produto é, então, aplicado por meio de retroinjeção linear ou bólus no plano selecionado com deposição da quantidade de produto pré estabelecida pelo profissional a depender da diluição e técnica escolhidas. DE ALMEIDA (2019)

A aplicação com agulhas é também viável, sendo mais utilizada em aplicações supraperiosteais ou em bólus em outras camadas, visto que a retroinjeção linear com cânula é menos traumática aos tecidos. DE ALMEIDA (2019)

Ao final da aplicação, na majoritária parte dos casos, é feita massagem vigorosa pelo profissional de modo a acomodar o produto e aumentar o seu alcance, evitando o acúmulo localizado, massagem, a qual, deve ser realizada pelos pacientes em casa por cerca de 5 dias. DE ALMEIDA (2019)

4.5. ÁCIDO POLI-L-LÁTICO

4.5.1 Composição

O ácido poli-L-lático (PLLA) como bioestimulador de colágeno é um composto sintético biodegradável e biocompatível apresentado na forma de micropartículas capazes de provocar resposta inflamatória do tipo corpo estranho que desencadeia a síntese de colágeno. FITZGERALD (2018)

Um produto referência no mercado como bioestimulador à base de ácido poli-L-lático é o “Sculptra ®”, e por isso, sua composição foi utilizada como modelo para descrever esse tipo de bioestimulador.

O PLLA comercial é composto de micropartículas de 40 a 63 µm, uniformidade que

permite certa previsibilidade no tratamento. Além disso, sua forma de apresentação depende da diluição e hidratação com água para injeção para um preparo adequado. FITZGERALD (2018)

Devido ao tamanho das partículas, sua fagocitose pela derme ou travessia pelas paredes de capilares é inviável, porém são pequenas o suficiente para passar por agulhas e cânulas, seus principais meios de inoculação. FILHO (2013)

Trata-se de um polímero sintético derivado do ácido lático de alto peso molecular da família dos alfa-hidroxiácidos. Sua natureza é anfifílica e sua apresentação é em forma de pó liofilizado. A distribuição das partículas é, ainda, mantida pela presença de agentes emulsificantes que podem variar a depender da marca do produto. No caso do “Sculptra®”, o emulsificante em questão é o polímero croscarmelose sódica. DA CUNHA (2022)

4.5.2 Mecanismos de ação

As micropartículas dos bioestimuladores de ácido poli-L-lático estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada HADDAD (2017) MUNIA (2022), promovendo o aumento da produção de colágeno a partir do estímulo aos fibroblastos por meio de uma reação de corpo estranho capaz de espessar a derme agindo como uma matriz dérmica RAY (2020), conforme exemplificado na figura 2. FITZGERALD (2018)

Figura 2: Reação de corpo estranho a um biomaterial

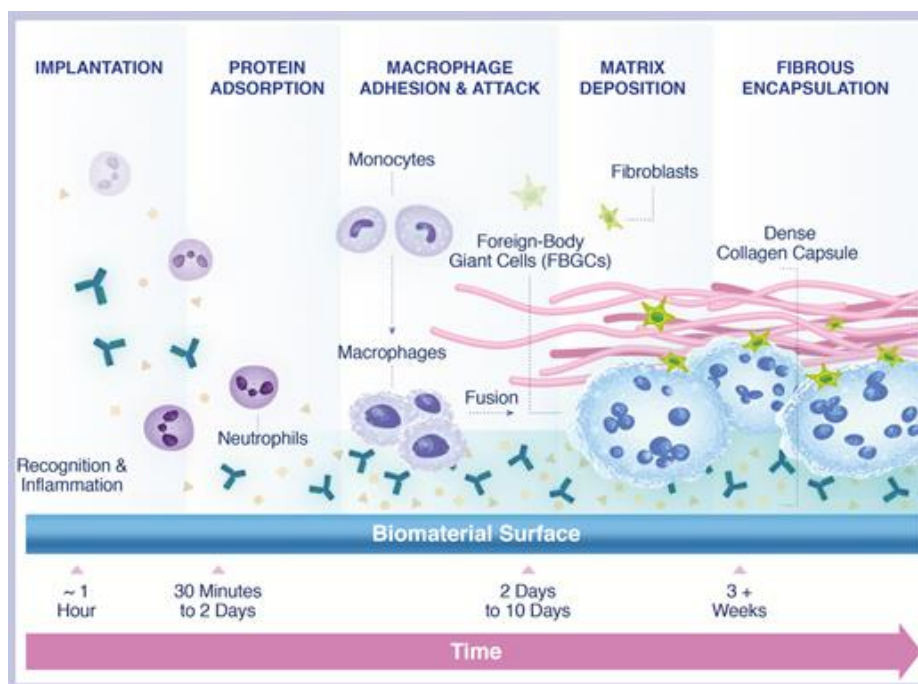


Figura 2: Reação de corpo estranho a um biomaterial. **fonte:** (FITZGERALD, R. et al., 2018).

Um estudo desenvolvido *in vitro* com culturas individuais de fibroblastos e co-culturas de fibroblastos/macrófagos permitiu identificar que as nanopartículas de PLLA não foram capazes de estimular a síntese de colágeno em culturas individuais de fibroblastos. Entretanto, ao observar as co-culturas tratadas com nanopartículas de PLLA, foi possível perceber que houve um agrupamento de macrófagos em torno das micropartículas de ácido poli-L-lático, com captura das micropartículas do biomaterial notável pela presença de células espumosas. RAY (2020)

Resultados similares foram observados em um estudo desenvolvido em microescala *in vitro*, em vez da nanoescala mencionada. No caso da investigação dos efeitos das micropartículas de PLLA nos fibroblastos, os resultados foram alinhados com o estudo citado anteriormente: os fibroblastos não sofreram estímulo à síntese de colágeno pelo contato com o PLLA. KIM (2019)

De acordo com o estudo de RAY e colaboradores (2020), a captação por parte dos macrófagos seria o fator responsável pelo estímulo dos fibroblastos à síntese de colágeno, o qual aponta o papel dos macrófagos no estímulo à secreção de quimiocinas e citocinas, como o TGFβ, citocina capaz de estimular a síntese de colágeno nos fibroblastos como efeito da reação a corpo estranho. FITZGERALD (2018)

Dessarte, a aplicação do bioestimulador à base de PLLA leva a uma cadeia de reações

típicas da resposta inflamatória, com infiltração de neutrófilos (polimorfonucleares) e macrófagos, seguidas de células gigantes de corpo estranho e fibroblastos, culminando em fibroplasia com deposição de colágeno tipo I na MEC. RAY (2020)

Apesar da clareza em observar os efeitos positivos do PLLA na neocolagênese, poucos estudos foram desenvolvidos a fim de elucidar todas as vias de sinalização *in vivo* relacionadas a esses efeitos, tornando os detalhes de seu mecanismo de ação ainda pouco esclarecidos.

À vista disso, as observações clínicas e os estudos *in vitro* sobre os efeitos do PLLA permitem interpretar que, inicialmente, há fagocitose das micropartículas desse bioestimulador (Sculptra), com uma subsequente resposta inflamatória típica de corpo estranho. FITZGERALD (2018) Três meses após a aplicação há um declínio da resposta inflamatória concomitante com aumento do número de fibras colágenas, processo que permanece evoluindo por cerca de seis meses, até que a resposta inflamatória subclínica cessa, enquanto que, as quantidades de colágeno tipo I na região tratadas são consideravelmente aumentadas. O metabolismo do biomaterial PLLA é feito por meio da mesma via metabólica do ácido láctico, e a degradação completa do produto pode levar até dois anos. FITZGERALD (2018)

O pico máximo de produção de colágeno se dá seis meses após a aplicação do PLLA, com produção principalmente de colágeno do tipo I, para preencher os tecidos. Com o efeito regenerador dos fibroblastos, há continuidade na síntese de colágeno mesmo após a metabolização das micropartículas de PLLA, tornando os efeitos na neocolagênese mais duradouros. O colágeno do tipo III, por sua vez, é encontrado 16 semanas após a aplicação desse bioestimulador. AO (2024)

4.5.3 Métodos de Reconstituição

O ácido poli-L-lático é apresentado na forma de pó liofilizado e seu preparo se dá por meio da adição de água estéril DA CUNHA (2022) , com a possibilidade de adição de lidocaína como anestésico, se necessário, ou, ainda, a realização de bloqueio anestésico. FILHO (2013)

A reconstituição, hidratação, manuseio e aplicação adequados do produto são fundamentais para evitar eventos adversos. Foi demonstrado que maiores volumes de reconstituição e tempos de hidratação mais longos (até 48 horas) reduzem o risco de formação

de nódulos. FITZGERALD (2018)

O volume de água estéril utilizado na reconstituição deve seguir o orientado pelo fabricante do produto, com uma média de 7 a 8 ml de água estéril por frasco no caso do Sculptra, podendo ser utilizado imediatamente após a reconstituição ou em um período de até 72 horas. Antes de iniciar a aplicação é necessário realizar a agitação do frasco até obter uma suspensão homogênea e translúcida. É possível acrescentar, ainda, 1 ml de solução estéril de lidocaína a 2%, totalizando um volume final de 8 a 9 ml, com possibilidades de variação do volume a depender da escolha do profissional. (Bula Sculptra: GALDERMA)

4.5.4 Métodos de aplicação

Os planos de injeção de PLLA incluem a derme profunda e o plano subdérmico (subcutâneo ou supraperiosteal). (Bula Sculptra: GALDERMA). Além disso, é importante evitar regiões periorais e periorbitais, por serem regiões de hiper mobilidade muscular, evitando, ainda, seu uso como preenchedor labial ou sua aplicação diretamente em rugas ou sulcos. FILHO (2013)

As técnicas de aplicação podem ser feitas por meio do uso de cânulas ou agulhas, a depender do plano de aplicação selecionado e o efeito desejado. (Bula Sculptra: GALDERMA) Para definir a técnica, é necessário avaliar com clareza as necessidades da face do paciente, buscando entender a necessidade de reestruturar regiões de lipotrofia, de remodelação óssea ou de proporcionar efeito lifting. Nesse contexto, o profissional inicia as marcações e determina os vetores de retroinjeção ou pontos de injeção em bólus. A partir disso é possível definir a quantidade de produto a ser aplicada por área. (Bula Sculptra: GALDERMA)

Em seguida, o profissional pode optar por realizar botões anestésicos nos locais de realização dos pontos para passagem da cânula ou da agulha, a fim de proporcionar maior conforto. Dessa forma, é possível iniciar as aplicações por meio de diferentes técnicas, como o depósito (depot) do produto ou por retroinjeção. Em caso do uso de agulhas, principalmente, é imprescindível a aspiração para prevenir a deposição de produtos no interior de vasos sanguíneos. (Bula Sculptra: GALDERMA).

Considerando a resposta do organismo ao produto como aspecto fundamental dos resultados obtidos com o uso do PLLA, a quantidade de produto utilizada é determinada pela superfície que será abordada. A correção volumétrica final, por sua vez, é determinada pelo

número de sessões de tratamento, que podem ser espaçadas de 4 a 6 semanas. FITZGERALD (2018)

Ao final da aplicação, na majoritária parte dos casos, o profissional realiza massagem vigorosa para acomodar o produto e aumentar o seu alcance, evitando o acúmulo localizado e formação de nódulos. Tal massagem deve ser realizada pelos pacientes em casa por cerca de 5 dias. (Bula Sculptra: GALDERMA)

5. DISCUSSÃO

A perda de colágeno desencadeada pelo envelhecimento natural humano é um dos fatores primordiais relacionados à senilidade cutânea. Dessarte, a busca por produtos biocompatíveis capazes de estimular a síntese de colágeno tornou-se uma alternativa eficiente para retardar ou reverter o envelhecimento cutâneo. SWIFT (2021)

Os bioestimuladores de colágeno tornaram-se, assim, uma ferramenta eficiente no manejo do envelhecimento da pele, visto que são capazes de estimular a síntese natural de colágeno, devolvendo o aspecto jovem perdido pela remodelação óssea, lipotrofia e perda de colágeno, ou, ainda, prevenindo que essas perdas venham a acontecer. MASSIDA (2023)

Diante do exposto, é possível afirmar que os bioestimuladores à base de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e os bioestimuladores à base de ácido poli-L-lático (PLLA) se mostram eficientes no desencadeamento de resposta inflamatória subclínica capaz de estimular, direta ou indiretamente, a síntese de colágeno pelos fibroblastos, RAY (2020).

Ambos os bioestimuladores, CaHA e PLLA, apresentam resultados satisfatórios na neocolagênese, descritos na literatura. Não obstante, é necessário ressaltar que os resultados de suas aplicações apresentam divergências fundamentais para a seleção do produto a ser utilizado. A hidroxiapatita de cálcio apresenta potencial preenchedor, além de bioestimulador DE OLIVEIRA (2021), o que impacta no volume final da face após aplicação. Sendo assim, caso o propósito não seja proporcionar aumento de volume, é fundamental realizar adequada diluição da hidroxiapatita de cálcio, ou optar pelo uso do PLLA, que por sua vez não proporciona efeito preenchedor, mas sim efeito bioestimulador, que pode a longo prazo aumentar gradativamente o volume da área aplicada em detrimento da síntese de fibras colágenas. RAY (2020).

Além das diferenças entre os critérios para seleção do produto a ser aplicado, é possível indicar diferenças na morfologia das partículas e nos mecanismos de ação de cada

um dos bioestimuladores supracitados.

A hidroxiapatita de cálcio é composta por microesferas suspensas em gel capazes de desencadear mecanotransdução com os fibroblastos, de modo a devolver a morfologia secretora aos fibroblastos e ativar os seus receptores para a síntese de colágeno AGUILERA (2023), com o consequente depósito majoritário de colágeno do tipo I, restabelecendo gradativamente a arquitetura jovem e saudável da matriz extracelular, o que reduz, ainda, a degradação das fibras colágenas.

O ácido poli-L-lático, por sua vez, é apresentado na forma de micropartículas em flocos MCCARTHY (2024) capazes de desencadear resposta inflamatória subclínica do tipo corpo estranho. Dessarte, seu mecanismo de ação consiste na infiltração de neutrófilos com recrutamento de macrófagos que iniciam a fagocitose e liberam quimiocinas e citocinas capazes de sinalizar os fibroblastos para a neocolagênese. FITZGERALD (2018). Assim, da mesma forma que ocorre na aplicação de CaHA, como resultado final, há deposição majoritária de colágeno do tipo I.

Tanto os planos de aplicação, quanto as técnicas de aplicação, com uso de cânulas ou agulhas, são equivalentes em ambos os tipos de bioestimuladores de colágeno. (Bula Sculptra: GALDERMA) DE ALMEIDA (2019) . No entanto, a depender das condições de diluição e reconstituição, que são peculiares de cada componente, os efeitos podem ser variáveis, sendo responsabilidade do profissional a prévia avaliação para a correta seleção das técnicas utilizadas. MASSIDA (2023) (Bula Sculptra: GALDERMA).

Um estudo desenvolvido nos Estados Unidos da América (EUA), publicado em junho de 2024, concluiu que as diferenças morfológicas observadas entre partículas dos bioestimuladores à base de CaHA e PLLA podem influenciar na resposta tecidual, com possível resposta inflamatória mais acentuada pela aplicação de PLLA em decorrência de seu formato menos uniforme (Figura 3). MCCARTHY (2024). Esse estudo denota a importância de aprofundar as pesquisas para compreender melhor os impactos de cada um dos bioestimuladores sobre a neocolagênese em seus mais variados aspectos.

Figura 3

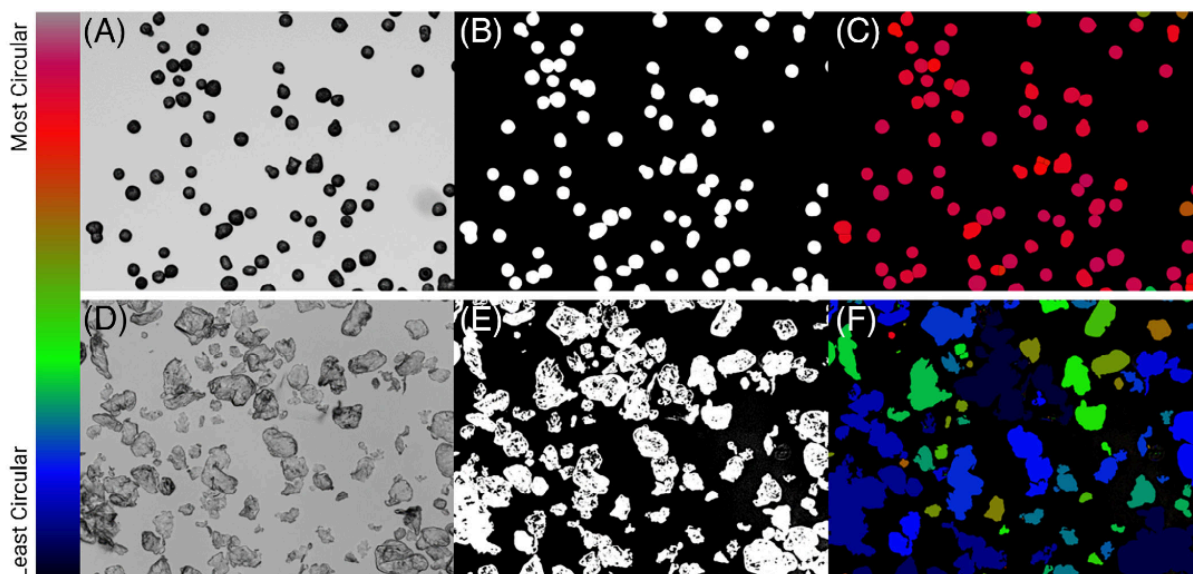


Figura 3: Least circular = menos circular; Most circular: mais circular. (A) Imagem padrão de campo claro de partículas de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) antes da análise. (B) Mostra as partículas após a aplicação de uma máscara binária. (C) As esferas em rosa mostram a circularidade periférica. (D) Imagens de campo claro de ácido poli-L-lático (PLLA) (E) após conversão binária e (F) após mapeamento de forma colorimétrica. F: MCCARTHY (2024)

Apesar de não terem sido encontradas limitações consideráveis para o desenvolvimento do presente trabalho, é necessário ressaltar a escassez de estudos que denotem com detalhes os mecanismos de ação para a neocolagênese em cada caso, bem como os verdadeiros impactos da morfologia dos biomateriais na maior ou menor síntese de colágeno MCCARTHY (2024). Apesar disso, a literatura disponível aponta especialmente para os efeitos positivos da CaHA e do PLLA na neocolagênese, permitindo, ao menos parcialmente, a compreensão de suas divergências e de seus efeitos.

6. CONCLUSÃO

Ante todo o ponderado, é possível concluir que a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o ácido poli-L-lático (PLLA) demonstraram considerável eficácia no desencadeamento da neocolagênese, proporcionando um aspecto mais jovem à pele. Suas aplicações se mostraram igualmente vantajosas na prevenção e tratamento da perda de colágeno ocasionada pelo envelhecimento natural da pele.

Apesar de diferentes, seus mecanismos de ação se mostraram eficientes na sinalização dos fibroblastos para a síntese principal de colágeno do tipo I, o que viabiliza o efeito mais

elástico e firme da matriz extracelular (MEC).

A princípio, suas aplicações se mostraram versáteis, apesar da carência de estudos científicos, com possibilidade de diluição e reconstituição em diferentes proporções a depender do efeito buscado, o que torna sua abordagem mais ampla com resultados personalizados para cada tipo de face, permitindo um bom manejo do envelhecimento cutâneo para melhorar a autoestima e qualidade de vida dos pacientes.

Assim, a experiência do profissional se torna primordial para um resultado satisfatório, visto que este deve saber identificar as características da face de cada paciente e identificar as possíveis necessidades, a fim de proporcionar uma face mais harmônica sem ocasionar intercorrências ou resultados insatisfatórios.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SWIFT, A. *et al.* O processo de envelhecimento facial de “dentro para fora”. *Aesthet Surg J.* v. 41, n. 10, p. 1107-1119 , outubro de 2021. Disponível em:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8438644/>. Acesso em: 4 de maio de 2024
2. FAGNAN, S. *et al.* Envelhecimento cutâneo. Revista de Trabalhos científicos, 2014. Disponível em: https://web.archive.org/web/20180517155454id_/http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1reta2&page=article&op=viewFile&path%5B%5D=1464&path%5B%5D=1053. Acesso em 6 de Abril de 2024
 3. ANDRIOTIS OG, Nalbach M, Thurner PJ. Mecânica de fibrilas de colágeno individuais isoladas. Acta biomat, v. 163, p. 35–49, junho de 2023. doi: 10.1016/j.actbio.2022.12.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174270612200811X?via%3Dihub>. Acesso em 18 de maio de 2024
 4. VAN DER REST, M. *et al.* Família de proteínas de colágeno. Federation of American Societies for Experimental Biology, v. 5, Outubro de 1991. Disponível em: <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fasebj.5.13.1916105>. Acesso em: 15 de março de 2024
 5. DE OLIVEIRA, C. *et al.* Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão quanto à eficácia, segurança e imunologia quando usado como preenchedor e como bioestimulador. Research, Society and Development, v. 10, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21689/19299>. Acesso em: 16 de abril de 2024.
 6. HADDAD, A. *et al.* Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-lático para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. Surgical & cosmetic der, v. 9, 2017. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265550847010>. Acesso em: 4 de Junho de 2024
 7. ESTEVES, M. L. D. Colágeno e o envelhecimento cutâneo. BWS Journal, 2022. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/161/177>. Acesso em 4 de Junho de 2024.
 8. SILVA TF, Penna ALB. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. Rev Inst Adolfo Lutz. São Paulo, 2012. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/de826448-c85f-4c33-8638-b0357702f35c/content>. Acesso em: 18 de Maio de 2024.

9. AGUILERA, S. B. *et al.* O papel da hidroxiapatita de cálcio (Radiesse) como tratamento estético regenerativo: uma revisão narrativa. *Aesthet Surg J*, Outubro de 2023. doi: 10.1093/asj/sjad173. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11025388/>. Acesso em 4 de maio de 2024
10. DE LIMA, N. B. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and Laboratorial Resea*, 2020.
11. BUCHELE, D. *et al.* Ação dos Bioestimuladores de Colágeno. *Revista de Ciências da Saúde*, 2023. Disponível em: <https://revistas.uceff.edu.br/reviva/article/view/222#:~:text=Tem%20pico%20de%20atua%C3%A7%C3%A3o%20em,e%20dura%C3%A7%C3%A3o%20de%202%20anos.&text=A%20CAHA%20tem%20perfil%20de,%C3%A9%20biocompat%C3%ADvel%2C%20biodegrad%C3%A1vel%20e%20reabsorv%C3%ADvel>. Acesso em: 6 de Junho de 2024
12. DE ALMEIDA, AT. *et al.* Recomendações de consenso para o uso de hidroxiapatita de cálcio hiperdiluída (Radiesse) como agente bioestimulador facial e corporal. *Plast Reconstr Surg Glob aberto*, Março de 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467620/>. Acesso em: 2 de Junho de 2024
13. MASSIDDA, E. Ponto de partida para protocolos sobre o uso de hidroxiapatita de cálcio hiperdiluída (Radiesse®) para otimizar a bioestimulação e o rejuvenescimento relacionados à idade da face, pescoço, decote e mãos: um relato de série de casos. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10693750/>. Acesso em 15 de maio de 2024.
14. CORDUFF, N. *et al.* Consenso pan-asiático sobre hidroxiapatita de cálcio para bioestimulação da pele, contorno e tratamentos combinados. *J Clin Aesthet Dermatol*, Agosto de 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8570653/>. Acesso em 10 de maio de 2024.
15. FITZGERALD, R. *et al.* Características físico-químicas do ácido poli-L-láctico (PLLA). *Características físico-químicas do ácido poli-L-láctico (PLLA)*, *Aesthetic*

- Surgical Journal, v. 38, ed. suppl_1, 2018. DOI <https://doi.org/10.1093/asj/sjy012>. Disponível em: https://academic.oup.com/asj/article/38/suppl_1/S13/4961046?login=false. Acesso em: 23 maio 2024.
16. FILHO, Carlos D'Apparecida *et al.* Ácido Poli-L-Lático: um agente bioestimulador. Ácido Poli-L-Lático: um agente bioestimulador, Surgical & Cosmetic Dermatology, v. 5, 2013. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/302/pt-BR#:~:text=O%20PLLA%20%C3%A9%20aplicado%20em,incorrer%20na%20forma%C3%A7%C3%A3o%20de%20n%C3%B3dulos>. Acesso em: 11 jun. 2024.
17. DA CUNHA, Marisa Gonzaga *et al.* Análise ultrassonográfica estática e dinâmica de alta resolução da distribuição tecidual de partículas de ácido poli-L-lático durante aplicação subdérmica em duas apresentações diferentes. Análise ultrassonográfica estática e dinâmica de alta resolução da distribuição tecidual de partículas de ácido poli-L-lático durante aplicação subdérmica em duas apresentações diferentes, Problemas de saúde da pele, 19 ago. 2022.
18. MUNIA, C *et al.* Mudanças na morfologia facial usando aplicação de ácido poli-L-lático de acordo com a técnica vetorial: uma série de casos. J Clin Estética Dermatol, Julho de 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35942018/>. Acesso em: 19 de maio 2024.
19. RAY, S. *et al.* Investigando o efeito de biomateriais como partículas de poli-(l-ácido láctico) na síntese de colágeno in vitro: o método é importante. J Função Biomater, 2020. DOI 10.3390/jfb11030051. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722074/>. Acesso em: 8 maio 2024.
20. KIM, Sung-Ae *et al.* O ácido poli-L-lático aumenta a expressão e síntese do gene de colágeno em fibroblastos dérmicos cultivados (Hs68) através da via p38 MAPK. O ácido poli-L-lático aumenta a expressão e síntese do gene de colágeno em fibroblastos dérmicos cultivados (Hs68) através da via p38 MAPK, Ann Dermatol, 2019. DOI 10.5021/ad.2019.31.1.97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33911550/>. Acesso em: 6 jun. 2024.
21. AO, Yin-Jie *et al.* Aplicação de PLLA (ácido Poli-L-lático) para rejuvenescimento e reprodução do tecido cutâneo facial em estética: uma revisão. Aplicação de PLLA

- (ácido Poli-L-lático) para rejuvenescimento e reprodução do tecido cutâneo facial em estética: uma revisão, Medicina (Baltimore), 15 mar. 2024. DOI 10.1097/MD.00000000000037506. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10939544/>. Acesso em: 18 maio. 2024.
22. [Bula Scuptra]: Galderma. Disponível em: http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/86907.pdf. Acesso em: 19 de junho de 2024.
23. MCCARTHY, A. D. *et al.* Uma análise morfológica das partículas bioestimuladoras da hidroxiapatita de cálcio e poli -L-lático. Tecnologia de Res. Pele, Junho de 2024. doi: 10.1111/srt.13764. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/srt.13764>. Acesso em 20 de Junho de 2024.