

Bioestimuladores de colágeno: Estudo comparativo entre hidroxiapatita de cálcio x ácido poli-l-láctico

Collagen biostimulators: A comparative study between calcium hydroxyapatite x poly-l-lactic acid

Recebido: 15/07/2025 | Revisado: 11/08/2025 | Aceitado: 12/08/2025 | Publicado: 14/08/2025

Ariane Piculi Honda¹

Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil
E-mail: ariane_piculi@hotmail.com

Roger Kirschner²

Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil
E-mail: kirschner.roger@uol.com.br

Pierangelo Angeletti³

Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil
E-mail: ethikaforense@gmail.com

Resumo

Os bioestimuladores de colágeno surgiram para aumentar a produção de colágeno, à perda de volume e suavizar as expressões faciais causadas pelo envelhecimento. São produtos injetáveis, absorvíveis e compatíveis com o organismo humano, tendo como principal função estimular a produção de colágeno na área tratada por meio de microesferas. O objetivo desta revisão de literatura é oferecer algumas diretrizes sobre a CaHA e o PLLA para o rejuvenescimento facial. Foi realizada uma revisão de literatura dos Bioestimuladores de colágeno a base de Hidroxiapatita de Cálcio (Radiesse®) e Ácido Poli-l-láctico (Sculptra®), usando como base de pesquisa as plataformas Pubmed, SciELO, Google acadêmico, Bireme, nos idiomas inglês e português. Foram selecionados artigos de 2006 a 2024. O objetivo deste trabalho é apresentar a eficácia de cada um, discutir as técnicas, eficácia, os mecanismos de ação, locais ideais de aplicação, contraindicações e intercorrências. Concluímos que estes agentes dispõem atribuições no rejuvenescimento da pele, embora apresentem riscos e efeitos adversos como a hipersensibilidade, hematomas, dor, nódulos e comprometimento vascular. Mesmo os bioestimuladores de colágeno sendo excelentes materiais capazes de prevenir ou reverter os efeitos do envelhecimento facial, não existe, porém, um bioestimulador dérmico perfeito, pois todos podem gerar efeitos adversos, devendo o profissional saber selecionar o produto ideal para o tratamento de cada paciente.

Palavras-chave: Bioestimuladores de colágeno; Hidroxiapatita de cálcio; Ácido poli-l-láctico; Envelhecimento da pele; Preenchedores dérmicos.

Abstract

Collagen biostimulators emerged to increase collagen production, reduce volume loss, and smooth facial expressions caused by aging. They are injectable, absorbable products compatible with the human body, with the main function of stimulating the production of collagen in the treated area through microspheres. The purpose of this literature review is to provide some guidelines on CaHA and PLLA for facial rejuvenation. A literature review of collagen biostimulators based on Calcium Hydroxyapatite (Radiesse®) and Poly-l-lactic acid (Sculptra®) was carried out, using the Pubmed, SciELO, Google scholar, Bireme platforms, in English and Portuguese as research bases. Articles from 2006 to 2024 were selected. The objective of this study is to present the efficacy of each one, discuss the techniques, efficacy, mechanisms of action, ideal application sites, contraindications and complications. We conclude that these agents have roles in skin rejuvenation, although they present risks and adverse effects such as hypersensitivity, bruising, pain, nodules and vascular involvement. Even though collagen biostimulators are excellent materials capable of preventing or reversing the effects of facial aging, there is not, however, a perfect dermal

¹ Especialista em harmonização orofacial pela SLMandic, Brasil.

² Pós-graduado em estética facial pelo Ibeco; Especialista em harmonização orofacial; MBA em Visagismo pela Estácio de Sá; Mestre em odontologia pela SLMandic; Doutorando em clinicas odontológicas pela SLMandic e Coordenador de Pós graduação em harmonização orofacial da SLMandic, Brasil.

³ Doutor pela Escola Paulista de Medicina – UNIFESP, Mestre em odontologia legal USP, Pesquisador Clínico e Orientador em harmonização orofacial SLMandic, Brasil.

biostimulator, as all of them can generate adverse effects, and the professional must know how to select the ideal product for the treatment of each patient.

Keywords: Collagen biostimulators; Calcium hydroxyapatite; Poly-l-lactic acid; Skin aging; Dermal fillers.

1. Introdução

Até os anos 90, o conceito de rejuvenescimento facial era limitado a uma visão bidimensional e a abordagem era focada na redução de rugas e sulcos. Com o aprimoramento do conhecimento anatômico da face, este conceito foi expandido e abrange uma visão tridimensional, que reconhece como sinais de envelhecimento não só a perda da textura cutânea e as rugas de expressão, mas também as perdas volumétricas secundárias à remodelação óssea e a redistribuição da gordura facial (Haddad et al., 2017).

Muitos estudos sobre as mudanças estruturais observadas no envelhecimento da face (nos ossos, coxins de gordura, ligamentos faciais, músculos e pele) aumentaram nossa compreensão de que o rejuvenescimento facial é muito mais complexo e matizado do que simplesmente preencher linhas e ríides ou levantamento de tecidos moles e pele (Breithaupt & Fitzgerald, 2015).

O envelhecimento da pele está relacionado ao aumento da atividade de enzimas endógenas, entre outros fatores, que promovem a quebra das fibras de colágeno e elastina (Almeida et al., 2019).

Os fatores extrínsecos e intrínsecos, são responsáveis por vários sinais visíveis do processo de envelhecimento (Flores & González, 2011). A taxa de renovação celular diminui e a estrutura da pele começa a deteriorar-se. As propriedades bioquímicas da pele degeneram, levando à perda de flexibilidade e flacidez cutânea mais pronunciada, acompanhadas por atrofia muscular progressiva e lipoatrofia facial. A viscoelasticidade da pele é perdida devido a diminuição de glicosaminoglicanos na camada dérmica (Haddad et al., 2019).

À medida que nossa compreensão do envelhecimento facial aumenta, uma abordagem que reconheça o equilíbrio entre as várias estruturas faciais, respeitando sexo, etnia e objetivos de cada paciente, permite resultados mais naturais e harmoniosos (Haddad et al., 2017).

Os procedimentos minimamente invasivos, revolucionaram o paradigma do tratamento do rejuvenescimento facial e podem muito bem ser uma das mudanças mais significativas na história da cirurgia plástica facial (Attenello, Maas, 2015). A cirurgia convencional de rejuvenescimento, provavelmente continua sendo o tratamento de escolha para pacientes que necessitam de extensas alterações estéticas faciais. No entanto, os preenchimentos injetáveis de tecidos moles, estão sendo vistos, cada vez mais, como uma opção aceitável em certos sinais de envelhecimento (Jacovella, 2006).

Desde que o colágeno bovino foi introduzido como o primeiro preenchedor injetável no início da década de 1970, vários outros produtos foram desenvolvidos para o aumento de tecidos moles, desde materiais sintéticos até tecidos autólogos. O preenchimento de tecidos moles ideal é aquele que é eficaz, não imunogênico, não tóxico, não cancerígeno, não migratório, de fácil aplicação, não palpável, indolor e de longa duração (Attenello & Maas, 2015).

O colágeno tem atraído muito interesse na indústria de cosméticos, devido à sua abundância, força e ligação direta com o envelhecimento da pele. É uma das substâncias mais presentes no organismo humano, cuja função é manter as células do corpo unidas, firmes e elásticas, por isso a aplicação dos bioestimuladores vem para promover a formação de novas proteínas, pois ao perder colágeno, o rosto naturalmente fica com aspecto de cansado, flácido e surgem as linhas de expressão. O uso de bioestimuladores proporciona a recuperação da firmeza da pele perdida ao longo dos anos, melhorando sua qualidade e viabilizando o rejuvenescimento cutâneo. São substâncias que irão estimular a produção natural e biológica de colágeno

quando são injetadas em determinadas camadas da pele. Dentre os bioestimuladores, o Sculptra® que é um preenchedor injetável biocompatível e reabsorvível, composto de ácido poli-l-láctico (PLLA), age não só como preenchedor, mas como bioestimulador, que cria seu efeito estimulando a neocolagênese do próprio hospedeiro quando injetado, dando volume ao tecido de maneira gradual, progressiva e previsível, logo os efeitos não são imediatos, no entanto, requer um entendimento especial de como funciona, onde pode ser usado e como pode ser injetado (Saragoça et al., 2023).

O mecanismo de ação possui implicações importantes na forma como o produto é utilizado para otimizar os resultados e evitar eventos adversos. A melhor forma de utilizar o produto para o aumento tecidual, evoluiu consideravelmente desde a sua introdução no mercado (Bravo & Carvalho, 2020). À medida que a experiência foi adquirida e os parâmetros foram ajustados, houve uma diminuição drástica no número de eventos adversos (Fitzgerald & Vleggaar, 2011).

A Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) é um composto sintético com a forma de microesferas suspensas em gel aquoso e tem sido cada vez mais usada na forma hiper diluída, agindo no preenchimento de rugas e linhas de expressões, cerca de 100 dias após a aplicação, e já é possível observar a sintetização do novo colágeno. O Radiesse®, desenvolveu-se rapidamente como um preenchedor eficaz para dobras faciais moderadamente profundas e com alta aceitação por pacientes e profissionais (Saragoça et al., 2023).

Os injetáveis à base de CaHA ou PLLA possuem duração intermediária, gerando atividade fibroblástica, produção de proteoglicanos e colágeno ao redor do implante injetado. Cada produto pode ser usado para resolver um tipo específico de defeito tecidual. Uma vez perdida a gordura dérmica, pode ser necessário um dispositivo para diminuir a profundidade das rugas. A seleção do preenchimento apropriado depende de uma variedade de fatores, incluindo indicação, habilidade do usuário, preferência do paciente, custo, eventos adversos e resultados desejados (Liu et al., 2020).

Como não há dois rostos que envelhecem de forma idêntica, não existe um algoritmo único para definir o que cada rosto precisa (Fitzgerald & Vleggaar, 2011). A avaliação pré-tratamento pode ajudar a planejar volumes e prever a resposta ao tratamento, examinar o rosto como um todo e procurar a origem causadas pela hereditariedade, envelhecimento, perda de peso ou lipoatrofia, podendo direcionar o plano de tratamento para um rejuvenescimento natural e com precisão da necessidade de uma abordagem cirúrgica (Schierle & Casas, 2011).

O objetivo desta revisão de literatura é oferecer algumas diretrizes sobre a CaHA e o PLLA para o rejuvenescimento facial. Procura-se abordar o princípio ativo dos bioestimuladores, sua função, mecanismo de ação, as diferenças entre ambos, entender como o bioestimulador atua no envelhecimento cutâneo, apresentar suas principais indicações, as possíveis intercorrências, o manuseio, a reconstituição, as recomendações de tratamento e as técnicas de injeção de acordo com a experiência de especialistas, a fim de oferecer algumas diretrizes sobre seu emprego na clínica, com descrição de técnicas para diminuir a incidência de eventos adversos e utilizar com segurança e eficácia.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica (Snyder, 2019), de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018) e do tipo específico de revisão narrativa da literatura (Casarin et al., 2020; Rother, 2007) que é um tipo de revisão mais simples, com menos requisitos e cujos artigos para compor o estudo, podem ser selecionados de modo mais livre.

Para realização do estudo, utilizou-se a base de dados do Google Acadêmico com as seguintes palavras de busca: Bioestimuladores de colágeno; Hidroxiapatita de cálcio; Ácido poli-l-láctico; Envelhecimento da pele; Preenchedores dérmicos. Por se tratar de um estudo de revisão, não foi necessário passar por registro e aprovação em Comitê de Ética.

3. Revisão da Literatura

Bioestimuladores de Colágeno

Embora seja um processo inevitável, existem intervenções para minimizar os efeitos do envelhecimento com o uso de bioestimuladores de colágeno, que são capazes de estimular a síntese de colágeno pelos fibroblastos, melhorando a qualidade da pele e reduzindo os sinais de envelhecimento (Saragoça et al., 2023). O principal objetivo é melhorar o aspecto cutâneo, agindo de forma ativa nas camadas mais profundas da pele, além de também devolver o volume facial perdido, por meio de estímulo à formação de novo colágeno dérmico (Lima, Soares, 2020). Entre os bioestimuladores de colágeno mais utilizados estão a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o ácido poli-l-láctico (PLLA). Cada produto apresenta características específicas, como tempo de duração, mecanismo de ação e indicações clínicas, que devem ser consideradas antes da aplicação. Os bioestimuladores de colágeno também podem atuar na produção de colágeno do tipo III, que é importante para a formação de estruturas de suporte da pele (Saragoça et al., 2023). Ambos estimulam os fibroblastos e induzem a síntese de colágeno. Em geral, partículas superiores a 15 e 20 mm de diâmetro, resistem à fagocitose, sendo que as partículas de CaHA e PLLA excedem este tamanho. Ao contrário dos produtos de ácido hialurônico (AH) que preenchem o tecido diretamente, os bioestimuladores dão mais volume do que preenchem (Herrmann et al., 2018). A aplicação dos bioestimuladores de colágeno não é feita diretamente em rugas, linhas e sulcos (aplicação bidimensional), mas em áreas flácidas e atróficas da face (aplicação tridimensional), numa tentativa de tratar a perda de volume subjacente (Haddad et al., 2017).

A avaliação da resposta imunológica e da biocompatibilidade dos bioestimuladores de colágeno é fundamental para entender o perfil de segurança e a eficácia, além da escolha adequada para cada paciente e garantir a obtenção de resultados satisfatórios. Embora os bioestimuladores de colágeno injetáveis sejam considerados seguros, existem riscos e complicações associados ao procedimento. A aplicação exige um conhecimento profundo sobre as técnicas de aplicação, dosagens e protocolos de tratamento (Saragoça et al., 2023).

Como duas faces não envelhecem de maneira idêntica, não há um algoritmo único a ser seguido. Um paciente mais jovem precisa, na maioria das vezes, de menos produto e menos sessões de tratamento do que um paciente mais idoso. A maioria dos pacientes tende a perder volume em todas as camadas estruturais, e por isso toda a face deve ser abordada, para que o tratamento tenha resultados mais satisfatório e mais próximo do natural (Haddad et al., 2017).

A eficácia dos bioestimuladores pode ser influenciada por fatores como idade, sexo, tipo de pele e hábitos de vida. É importante que os pacientes sejam orientados sobre cuidados com a pele e hábitos saudáveis para maximizar os resultados, além da combinação com outras modalidades de tratamento estético para potencializar os resultados do tratamento (Saragoça et al., 2023).

Hidroxiapatita de Cálcio

Mecanismo de Ação

As pequenas microesferas de CaHA, atuam como uma estrutura que promove novos tecidos, com formação semelhante ao ambiente circundante (Jacovella, 2006).

Além do volume imediato fornecido pela CaHA, um processo inflamatório de baixo grau estimula a síntese de colágeno no espaço extracelular que circunda as microesferas. A resposta fibroblástica característica do Radiesse em uma semana após a injeção, os fibroblastos começam a circundar o cristal de hidroxiapatita à medida que exerce seu efeito bioestimulador. Três meses após a injeção, o tecido local infiltra-se no implante dérmico e o gel transportador de carboximetilcelulose é absorvido (Lorenc et al., 2019). A carboximetilcelulose é reabsorvida e substituída pelo colágeno, as microesferas são encapsuladas por fibrina, fibroblastos e macrófagos, deixando apenas as microesferas, as quais além de

induzirem a uma resposta fibroblástica, estimulam a formação de novo colágeno, atuando como um arcabouço de sustentação para os novos tecidos formados (Lima, Soares, 2020). As partículas depositadas, são capazes de imitar o ambiente do hospedeiro e dar suporte ao crescimento fibroblástico sem calcificação (Liu et al., 2020). Seis meses após a injeção, as microesferas variam em tamanho à medida que são quebradas pela resposta do tecido conjuntivo fibroso e são completamente rodeadas. A degradação dos cristais é responsável pela diminuição da resposta que ressurgir entre três e seis meses à medida que o colágeno se acumula (Lorenc et al., 2019). Aos 9 meses, as microesferas tornam-se deformadas, irregulares e começam a desaparecer, podendo ser encontradas dentro dos macrófagos (Herrmann et al., 2018). Finalmente, uma ruptura gradual das partículas ocorre, até que a fagocitose completa seja alcançada (Jacovella, 2006). A correção imediata do volume, bem como a estimulação da deposição a longo prazo do novo colágeno ao redor das microesferas, contribui para uma duração média do efeito de 12 a 18 meses, embora alguns resultados tenham sido observados 24 meses após a injeção (Loghem et al., 2015). Aos 24 meses o cristal é completamente reabsorvido pelos macrófagos (Lorenc et al., 2019). A longa duração do efeito do Radiesse, pode ser atribuída ao metabolismo enzimático lento e à fagocitose das microesferas de CaHA que possuem formato liso. As microesferas são eventualmente, completamente, degradadas e eliminadas por via renal como íons de cálcio e fosfato (Liu et al., 2020).

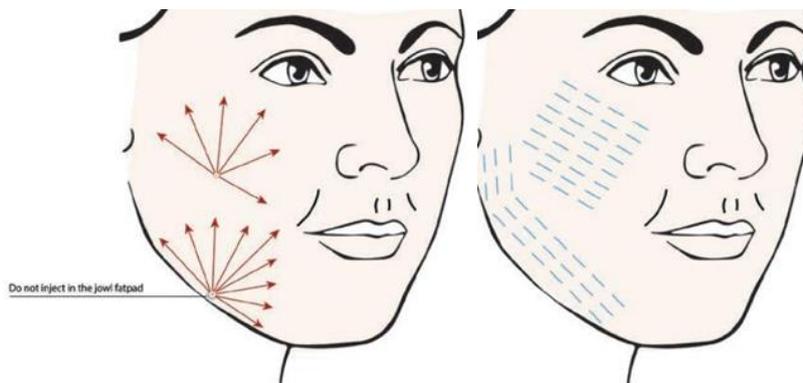
A CaHA estimula a remodelação dérmica com o processo fisiológico de 2 etapas da neocolagênese em que o colágeno tipo I substitui gradualmente o colágeno tipo III. A nova síntese de colágeno pode ocorrer 4 semanas após a injeção e é observada 3, 6 e 12 meses após o tratamento. O exame histológico da pele submetida ao tratamento com CaHA diluído nas proporções de 1:2, 1:4 e 1:6 revelou aumentos substanciais nos colágenos tipo I e III, quatro meses após o tratamento, seguido por uma diminuição gradual do colágeno tipo III entre 7 e 9 meses. Estes resultados sugerem um ciclo em que a maior deposição do novo colágeno e elastina, ocorre cerca de 4 meses após a injeção, com estabilidade alcançada aos 9 meses (Goldie et al., 2018). O principal depósito é o colágeno tipo I, que está associado à melhoria da pele, ao invés do colágeno tipo III, que pode estar associado à produção fibrótica. Clinicamente, foi demonstrado um aumento de 50% na espessura da pele após 3 meses da aplicação de Radiesse, o qual foi mantido em 91% dos indivíduos durante o período de avaliação de 18 meses (Almeida et al., 2019).

Reconstrução da CaHA

Técnicas de Aplicação

O Radiesse pode ser aplicado via retroinjeção, utilizando cânulas, e em leque ou “asteriscos” com 2 a 4 pontos de entrada em cada hemiface, com agulha, é preferível a técnica de enfiamento linear curto, conforme Figura 1 (Almeida et al., 2019). É preciso cuidado para não depositar acúmulo de produto no ápice do leque para evitar a formação de nódulos (Breithaupt & Fitzgerald, 2015). É ideal para o uso em todas as áreas do rosto, exceto glabella, região periorbital e lábios. Pode ser injetado na derme profunda, no tecido subcutâneo ou supraperiostealmente, dependendo da área a ser tratada (Loghem et al., 2015). A CaHA quando injetada na derme média ou profunda, o estímulo do colágeno é mais eficiente, portanto, injeções dérmicas, intradérmicas ou superficiais não são recomendadas, devido ao grande risco de visibilidade do material e formação de nódulos, porém, a aplicação profunda pode exigir mais material para uma correção adequada (Attenello & Maas, 2015). Uma massagem vigorosa na área tratada, após a aplicação, garantirá uma distribuição consistente e uniforme do produto (Goldie et al., 2018).

Figura 1 – Técnicas de aplicação com CaHA.



Fonte: Almeida et al., (2019, p. 5).

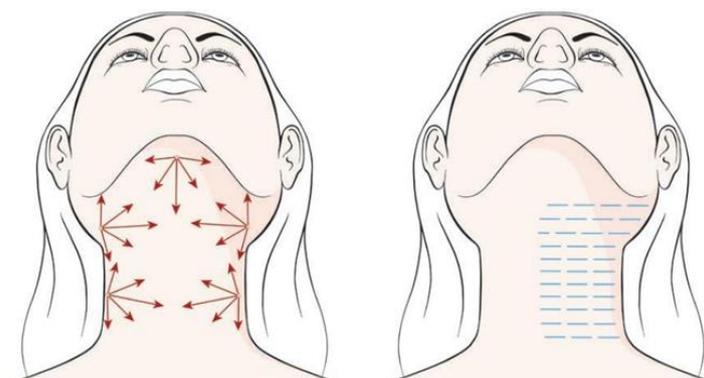
A CaHA pode ser injetada com agulha ou cânula, a vantagem desta, é que causa menos trauma, dor e hematoma, além de permitir que uma grande área seja tratada na profundidade de aplicação escolhida (Loghem et al., 2015). Foi relatado que 60% das injeções com agulha, o material implantado mudou de plano, portanto, concluíram que o uso de cânulas resultou em um posicionamento mais preciso do material injetado em comparação com agulhas (Almeida et al., 2019).

A quantidade de produto a ser injetado irá variar dependendo do local e extensão da restauração ou do aumento desejado, mas em todos os casos, a proporção de correção do Radiesse é de aproximadamente 1:1 e a correção excessiva deve ser evitada (Loghem et al., 2015).

No pescoço, indivíduos com flacidez leve e excesso de pele e/ou todos os graus de fotodanos, serão os mais beneficiados com o tratamento. O excesso de pele não desaparecerá, mas ficarão menos visíveis e mais firmes devido à estimulação do colágeno e da elastina. Os resultados podem ser visíveis após apenas um tratamento. Porém, nem sempre é possível obter a restauração completa em uma sessão, principalmente quando se utilizam diluições mais elevadas (Goldie et al., 2018).

Embora o uso de CaHA para tratamento de pescoço seja off-label, sua capacidade de induzir remodelação da matriz extracelular, após a injeção subdérmica, pode ter um impacto significativo na redução de rugas finas, melhorando a qualidade da pele e promovendo o enrijecimento da pele. Segundo os especialistas, foram estabelecidas as seguintes diretrizes para o tratamento do pescoço com CaHA, a aplicação pode ser realizada com cânula via retroinjeção, com 3 a 5 pontos de entrada, outra alternativa é a técnica de enfiamento linear curto com agulha, conforme Figura 2. É indicado uma diluição de 1:2 a 1:4 (3 a 6 ml de diluente), de acordo com a espessura da pele do paciente, uma seringa por sessão (Almeida et al., 2019).

Figura 2 – Técnicas de aplicação de CaHA no pescoço.



Fonte: Almeida et al., (2019, p. 6).

Contraindicações e Eventos Adversos

Os eventos adversos que ocorrem com a CaHA são geralmente temporários e relacionados à injeção. Nos principais ensaios clínicos que levaram à aprovação do Radiesse pela FDA para correção estética, os eventos adversos foram geralmente leves hematomas, edema, eritema, dor e prurido, os quais são resolvidos espontaneamente entre 1 e 5 dias, estando relacionados à aplicação (Loghem et al., 2015).

A CaHA tem sido usada há mais de uma década para tratamentos faciais de rejuvenescimento e lipotrofia associada ao HIV com poucas complicações (Goldie et al., 2018). Por ser um produto biodegradável, não causa reação inflamatória crônica ou imune. Formação de nódulos, granulomas, celulite e necrose também foram relatados em casos de tratamento com a CaHA, e assim como em todos os preenchedores dérmicos, grande parte destes eventos adversos podem ser evitados com planejamento e técnica adequada (Lima & Soares, 2020).

Além da diluição e reconstituição adequadas, a aplicação profunda é crítica, pois os nódulos de CaHA geralmente resultam de injeções muito superficiais ou de colocação do produto nas fibras musculares (Herrmann et al., 2018). Não foram relatados eventos de longa duração ou de início tardio como granulomas ou infecções. Não houve hiperpigmentação pós-inflamatória grave ou complicações persistentes. A complicação mais rara, porém, mais grave de todos os implantes injetáveis na face, é o comprometimento vascular, no qual é a aplicação acidental do produto em um vaso sanguíneo, resultando em oclusão e isquemia dolorosa com subsequente necrose (Goldie et al., 2018).

Uma vantagem da injeção de CaHA no plano supraperiosteal é por ser um plano ausente de vasculatura (Lorenç et al., 2019). A formação de nódulos não inflamatórios - indicando o acúmulo de material - foi principalmente associado ao uso de CaHA nos lábios, para o qual não é indicado, ou à colocação muito superficial do produto no sulco nasolabial (Goldie et al., 2018). Quando injetado nos lábios, o gel se dissipa logo após a aplicação, deixando as partículas de CaHA se aglomerarem, formando nódulos visíveis, sendo que para o tratamento requer excisão cirúrgica (Liu et al., 2020).

Embora a CaHA seja ideal para várias áreas da face, existem algumas regiões que são contraindicadas como, a glabella, área periorbicular e lábios. Além destas contraindicações, a CaHA também não é indicada para combinações de tratamentos com preenchedores permanentes, como silicone e polimetilmetacrilato (Lima & Soares, 2020). Um estudo apontou que o Radiesse teve uma probabilidade maior em complicações intra-arteriais, necrose da pele e cegueira quando comparado a outros preenchedores. Dos casos analisados, as injeções nos lábios, na testa e no sulco nasolabial, tiveram uma probabilidade maior. As injeções intra-arterial sem sequelas, incluiu a isquemia no momento da aplicação e o escurecimento da pele sem necrose. A necrose pode ser secundária à injeção intra-arterial, levando à oclusão vascular ou necrose secundária, comprimindo o fluxo sanguíneo (Rayess et al., 2018).

A maior propensão do Radiesse em causar comprometimento vascular, pode estar relacionado ao tamanho das partículas, pois partículas maiores podem resultar em obstrução dos vasos. A cegueira é outra complicação grave da injeção intravascular com preenchimentos. As injeções nasais dorsais foram associadas à cegueira. A artéria nasal dorsal é um ramo terminal da artéria oftálmica e a injeção inadvertida neste vaso pode resultar em cegueira. A oclusão da artéria oftálmica é uma consequência devastadora, muitas vezes resultando em cegueira irreversível. É desafiador o diagnóstico de injeção intravascular com o Radiesse, devido à alta viscosidade e à cor opaca do produto, dificultando a visualização do retorno sanguíneo no momento da aspiração. Em muitos casos, mesmo com a aspiração, pode não ocorrer o refluxo sanguíneo, portanto, é necessário um conhecimento profundo da anatomia arterial (Rayess et al., 2018).

Cuidados Pós-Operatórios

Após o procedimento, a massagem deve ser realizada imediatamente pelo profissional para distribuir uniformemente o produto na área tratada. O paciente também pode ser instruído a massagear a área do local da aplicação 2 vezes ao dia durante 3 a 7 dias (Almeida et al., 2019). Compressas frias podem ser aplicadas nas primeiras 24 horas. Os pacientes devem estar cientes de que os resultados imediatos irão regredir durante a primeira semana após a resolução do edema local, e devem ser informados de que às vezes o implante e os tecidos circundantes podem ser palpáveis durante 30 dias após a aplicação. Os pacientes também devem ser avisados de que o Radiesse pode aparecer nas radiografias dentárias. Após 12 a 18 meses, os volumes alcançados começam a diminuir, embora alguns resultados possam ser observados 24 meses após a injeção (Jacovella, 2006). Geralmente são necessárias de 1 a 3 sessões, em um ciclo de tratamento inicial durante o primeiro ano, para alcançar o efeito estético ideal, em sequência é sugerido uma sessão de manutenção dentro de um intervalo de 12 a 18 meses (Almeida et al., 2019). A avaliação do paciente é um dos aspectos mais importantes do papel do profissional, pois somente fazendo um diagnóstico adequado para ser planejado o melhor tratamento a ser executado, visto que, o Radiesse é muito bem tolerado e possui alta satisfação dos pacientes (Loghem et al., 2015).

Ácido Poli-L-Láctico

Mecanismo de Ação do PLLA

O mecanismo de ação do PLLA, induz uma reação local e gradual que pode levar à recuperação da hipoderme e da rede de colágeno que foram perdidas durante o processo de envelhecimento, sendo seu uso indicado para o tratamento da flacidez da pele (Haddad et al., 2019). Não é um preenchedor, mas um estimulador de colágeno do próprio hospedeiro, que atua para dar volume aos tecidos de maneira gradual e progressiva. A reação local do corpo ao corpo estranho por meio da fagocitose é sem dúvida o fator mais importante na determinação da longevidade do preenchedor. O tamanho, a forma e a hidrofobicidade das partículas influenciam na fagocitose. Em comparação com a estrutura das microesferas de CaHA, as micropartículas de PLLA são degradadas mais lentamente, criando uma resposta inflamatória prolongada, levando a mais síntese de colágeno e resultados clínicos mais duradouros (Herrmann et al., 2018).

Seus efeitos clínicos se devem ao estímulo de uma resposta inflamatória controlada, que leva à lenta degradação do material e culmina com a deposição de colágeno no tecido (Haddad et al., 2017). As grandes partículas de PLLA atraem muitos macrófagos que, por não conseguirem fagocitar as partículas, unem-se formando outro tipo de célula inflamatória maior, chamada de Célula Gigante Multinuclear, linfócitos e fibroblastos (Lima & Soares, 2020).

Diferente dos preenchedores típicos, o PLLA não induz correção imediata, e, qualquer alteração imediata no contorno pós-injeção, é resultado do volume de água que será reabsorvido nos dias seguintes (Liu et al., 2020). Após a aplicação do ácido poli-l-láctico, o volume injetado promove uma mudança prontamente observável, devido à distensão mecânica da suspensão das micropartículas, que permanece durante dois ou três dias, até a completa absorção do diluente, o que permite uma avaliação prévia dos resultados futuros (Haddad et al., 2017).

O gel transportador desaparece ao longo de 1 a 3 meses, e segue-se uma resposta inflamatória subclínica controlada do hospedeiro, encapsulando micropartículas do produto, levando à fibroplasia e eventual biossíntese de colágeno. Em última análise, isso cria um volume gradual e de aparência natural que persiste à medida que as partículas de preenchimento se degradam e a inflamação desaparece (Herrmann et al., 2018).

A adsorção de proteínas ocorre imediatamente após a injeção, seguida pela infiltração por neutrófilos e depois por macrófagos (Fitzgerald et al., 2018). A produção de colágeno do tipo I começa cerca de 10 dias após a aplicação e continua durante 8 a 24 meses, enquanto o produto é degradado e a resposta inflamatória subclínica esmaece (Haddad et al., 2017). Um

estudo examinando a nova formação de colágeno tipos I e III e a reação inflamatória, por meio de biópsias das áreas injetadas, mostrou que o nível médio de colágeno tipo I aumentou de forma significativa de 21,2% no início, aos 3 meses 35,3% e aos 6 meses 33,7%, no entanto, o nível de aumento de colágeno tipo III não alcançou significância estatística, sendo considerado um resultado positivo, visto que o colágeno tipo I está ligado a neocolagênese fisiológica, e o tipo III tem relação com o processo de fibrose tecidual (Lima & Soares, 2020).

Após 1 mês da aplicação, uma cápsula é formada, em torno de cada microesfera, de macrófagos, linfócitos, mastócitos e fibroblastos envolvendo as partículas. Aos 3 meses, o número de mastócitos permanece inalterado, outras células diminuem significativamente, a densidade celular diminui em 20% e as fibras de colágeno circundantes aumentam (Herrmann et al., 2018). Aos 6 meses, há uma redução no número de fibrócitos e macrófagos mononucleares, acompanhado por um aumento simultâneo de colágeno, a cápsula está 20% mais fina, composta quase inteira por colágeno (Lowe, 2008). Estudos mostraram que os cristais de PLLA estão intactos aos 3 meses, mas rodeados por macrófagos, aos 6 meses, muitas destas micropartículas desenvolvem uma estrutura porosa e são deformadas e rodeadas por macrófagos, a resposta inflamatória volta ao valor basal, aos 9 meses não há evidência de fibrose e as micropartículas de PLLA desapareceram completamente, são degradadas com uma redução de 6%, 32% e 58% em 1, 3 e 6 meses, respectivamente, e são metabolizadas pela mesma via metabólica do ácido láctico (Fitzgerald et al., 2018).

Um estudo ultrassonográfico mensurou a espessura dérmica em 33 pacientes com lipoatrofia associada ao HIV, e o tratamento com ácido poli-L-láctico por quatro sessões levou ao aumento de 151% da espessura dérmica aos 12 meses, e de 196% aos 24 meses, confirmando que o efeito de neocolagênese continua muitos meses após a injeção do produto. À medida que o ácido poli-L-láctico é metabolizado, permanece a deposição aumentada de colágeno produzida pelo fibroblasto, com consequente aumento da espessura dérmica. A fibroplasia é, portanto, determinante dos resultados, mas não há evidência de fibrose residual (Haddad et al., 2017). É importante ressaltar que esta reação ainda é biocompatível, como estudos histológicos demonstraram, que aos 9 meses após a injeção, nenhum PLLA residual ou fibrose cicatricial foi detectado (Liu et al., 2020).

O ácido poli-L-láctico é degradado por hidrólise, seguido pelo processo de oxidação do ácido láctico, que por sua vez é convertido em ácido pirúvico. Na presença da acetil-coenzima A, ocorre liberação de CO₂ e, consequentemente, a decomposição em citrato, que é incorporado ao ciclo de Krebs e resulta na formação de CO₂ e água, podendo sua eliminação ser feita por meio da urina, fezes e respiração. Nenhuma quantidade significativa de resíduos da degradação é encontrada em órgãos vitais, e o produto é completamente eliminado em cerca de 18 meses (Haddad et al., 2017).

As enzimas teciduais e os radicais livres, decompõem o produto do preenchedor em fragmentos que são removidos pelos macrófagos circulantes e, subsequentemente, pelos canais linfáticos. Aos 18 meses, as novas fibras de colágeno persistem, enquanto a resposta inflamatória foi amplamente resolvida (Herrmann et al., 2018). A degradação do produto, a estrutura cristalina e o elevado peso molecular do PLLA parece resultar numa reabsorção lenta (Lowe, 2008). A expansão e a correção volumétrica, foram relatadas por mais de 2 anos com o PLLA, apesar de ter sido completamente metabolizado (Liu et al., 2020).

Os resultados podem não ser evidentes durante as primeiras semanas após a aplicação, é importante esperar a resposta biológica que acontece entre as aplicações. À formação de colágeno e a magnitude, dependerá da concentração e do volume utilizado, que deve ser individualizado para cada tratamento (Haddad et al., 2017). A quantidade de produto a ser utilizado por sessão é determinado pela área de superfície a ser tratada, enquanto a correção volumétrica final é determinada pelo número de sessões de tratamento. Ao longo do tratamento, que pode incluir várias sessões, a deposição controlada e gradual de colágeno, proporcionará um resultado de aparência natural, que é desejado pelos pacientes (Fitzgerald et al., 2018).

Reconstituição do PLLA

A técnica apropriada de preparo e aplicação do ácido poli-L-láctico é fundamental para a otimização dos resultados. Isso inclui a correta reconstituição, hidratação do produto e a massagem da área injetada após o procedimento, garantindo a correta dispersão (Haddad et al., 2017).

O produto é fornecido na forma de pó liofilizado que requer reidratação antes da injeção (Schierle & Casas, 2011). O fabricante recomenda a reconstituição em temperatura ambiente com 3 a 5 ml de água para injeção, durante pelo menos 2 horas. Porém, com base em alguns relatos da literatura, uma diluição com 3 ml de água estéril pode levar a taxas mais altas de pápulas/nódulos (Lowe, 2008). Maiores volume de reconstituição e tempo de hidratação mais longos, demonstrou reduzir o risco de formação de nódulos. Ao aumentar o tempo de hidratação para entre 24 e 48 horas, o volume entre 5 e 9 ml, bem como o plano de injeção, na porção superior da gordura subcutânea, ao invés da derme inferior, e supraperiostealmente, a incidência de nódulos foi reduzida de 10% para 0,15% (Fitzgerald et al., 2018).

Quanto maior o tempo de repouso, maior é a hidratação e, conseqüentemente, mais fácil é a aplicação sem obstrução da agulha (Haddad et al., 2017). No entanto, um estudo relatou a aplicação do Sculptra com reconstituição imediata, foi utilizado um frasco de PLLA por sessão, com diluição total de 12 ml. Dois pacientes desenvolveram nódulo no primeiro mês e tiveram regressão completa após intervenção com 1,0 ml de soro fisiológico 0,9% injetado no nódulo duas vezes, com intervalo de 1 semana, associado com massagem local (Bravo & Carvalho, 2020). Recomenda-se a reconstituição com uma diluição final de 8 a 9 ml, podendo ser obtida pela adição de água estéril e lidocaína a 1-2% com ou sem epinefrina, adicionada imediatamente antes da aplicação e em seguida a suspensão é agitada (Fitzgerald & Vleggaar, 2011).

A água para injeção não deve ser adicionada com força para não respingar partículas de PLLA nas paredes do frasco, além de não ser aconselhável agitar o produto imediatamente após a adição, pois a hidratação inadequada do cristal pode causar uma distribuição irregular no tecido, resultando em uma aparência granulada e levar a formação de nódulos (Breithaupt & Fitzgerald, 2015). Recomenda-se expelir a espuma do frasco e não aspirar para dentro da seringa para não ocorrer obstrução da agulha, além da indicação do uso de cânula de calibre 22 G. Também é recomendável que a suspensão de PLLA esteja em temperatura ambiente ou aquece-la à temperatura corporal antes da aplicação para minimizar o entupimento da agulha e facilitar a injeção (Bravo & Carvalho, 2020). As diretrizes da embalagem recomendam o descarte do produto com mais de 72 horas. Na prática, tal como acontece com muitos outros tipos de injetáveis, incluindo a toxina botulínica, continua tão eficaz mesmo quando mantido por um mês ou mais. Caso haja preocupação com a esterilidade, pode-se utilizar água bacteriostática e os frascos mantidos na geladeira até o dia do uso (Lacombe, 2009).

Técnicas de Aplicação do PLLA

Múltiplas técnicas podem ser utilizadas, desde rosqueamento retrógrado linear, punção seriada, hachurado e injeções de depósito, dependendo da localização (Liu et al., 2020). O plano de aplicação deve ser selecionado corretamente, pois trata-se de um fator crítico para o sucesso do tratamento. O material pode ser aplicado em três planos distintos – supraperiosteal, subdérmico e subcutâneo, conforme Figura 3, a escolha em qual será o plano de aplicação do PLLA depende da condição do paciente. É aplicado no plano supraperiosteal em áreas com suporte ósseo, no subdérmico em casos de frouxidão da pele e no subcutâneo quando não houver alicerce ósseo (Lima & Soares, 2020).

Figura 3 – Planos de aplicação do ácido poli-L-láctico. A: Supraperiosteal. B: Subdérmico. C: Subcutâneo.



Fonte: Haddad et al., (2017, p. 67).

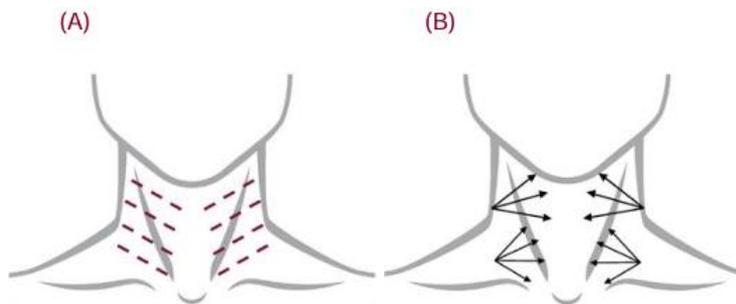
O terço médio da face é uma área comum da perda de projeção e volume. A projeção da face é dada principalmente pelo suporte ósseo do maxilar e do arco zigomático. No envelhecimento, a reabsorção destas estruturas ósseas pode ser corrigida com a aplicação do ácido poli-L-láctico no plano supraperiosteal. A reabsorção da fossa piriforme durante o envelhecimento tem como consequência a acentuação do sulco nasolabial, o aumento da distância entre a columela e o lábio superior, e a queda da ponta nasal. A atrofia dos coxins de gordura da região submalar é tratada com aplicação no plano subcutâneo. Na região pré-auricular, que se estende do ângulo da mandíbula ao arco zigomático, a aplicação é feita preferencialmente com cânula, no plano subcutâneo superficial, anteriormente à glândula parótida e ao músculo masseter, utilizando-se a técnica de retroinjeção em leque. As irregularidades do contorno inferior da face podem ser tratadas mediante aplicações em bolus no plano supraperiosteal, ao longo da borda do mento, para promover o aumento de sua projeção anterior, na região lateral ao mento (sulco pré-jowls) e ao longo do corpo e ângulo da mandíbula, para reestabelecer o suporte mandibular e redefinir o contorno facial. No tratamento de flacidez da região lateral da face, resultante de atrofia dérmica por degeneração de fibras colágenas e elásticas, recomenda-se a aplicação em retroinjeção linear com agulha, no plano subdérmico. Desta forma, um vetor de tração é criado por meio da neocolagênese, contribuindo para um efeito lifting na região lateral da face. Podem ser utilizadas agulhas de calibre 24, 25 ou 26 G e/ou cânulas de 21, 22 ou 23 G, para minimizar o entupimento, pois agulhas de diâmetro menor provavelmente ficarão entupidadas. O produto deve ser agitado intermitentemente na seringa durante o procedimento (Haddad et al., 2017).

As precauções de aplicação incluem, evitar a colocação superficial, pois pode levar à fibroplasia visível, bem como a aplicação em músculos ativos como, o frontal, ao redor dos olhos e do lábio, por serem áreas com musculatura hiperdinâmica, podendo levar à formação de nódulos, representando acúmulo de produto presos nas fibras musculares. É recomendado a aspiração antes de cada injeção para evitar aplicação intravascular (Breithaupt & Fitzgerald, 2015). É importante ter atenção para não aplicar uma quantidade excessiva de produto no ápice do leque ou no ponto de inserção da agulha (Herrmann et al., 2018; Saragoça et al., 2023).

Tratamentos adicionais devem ser feitos em intervalos de pelo menos quatro semanas, o tempo de resposta e o grau de correção dependem basicamente de características de cada paciente e variam de acordo com a idade, o sexo, a qualidade da pele, o fototipo e a alimentação (Haddad et al., 2017).

No pescoço, a área de tratamento deve ser estendida próxima à clavícula para melhores resultados, conforme mostra Figura 4. Quanto à técnica de injeção, pode ser realizada com cânula ou agulha, em leque ou rosqueamento linear (Haddad et al., 2019). Porém, deve-se evitar o uso do PLLA no pescoço, devido a uma alta taxa de formação de pápulas e nódulos (Breithaupt & Fitzgerald, 2015).

Figura 4 – Técnica de enfiamento linear para aplicação de PLLA no pescoço com agulha (A) ou em leque com cânula (B).



Fonte: Haddad et al., *2019, p. 221).

O PLLA é considerado uma ótima alternativa para o tratamento de pacientes que precisam de uma bioestimulação tridimensional e que buscam resultados sutis, com aspecto natural. (Lima & Soares, 2020). A orientação dos pacientes sobre o mecanismo de ação do produto, facilita a compreensão da necessidade de um intervalo para o aparecimento de resultados, a partir da segunda sessão de tratamento, alguma melhoria já poderá ser vista na maioria dos pacientes, mas é necessário fazer, no mínimo, três aplicações com intervalo mensal para melhores resultados (Haddad et al., 2017).

Contraindicações e Eventos Adversos do PLLA

O ácido poli-l-láctico deve ser evitado em áreas dinâmicas e esfinterianas da face, como os lábios, frontal, região perioral e periorbital, pois o movimento repetitivo pode levar a acúmulo do produto e posterior aparecimento de nódulos, com resolução por vezes demorada. É contraindicado em casos de infecção ou processo inflamatório local, doenças autoimunes em atividade, colagenoses, gravidez, presença de preenchedores definitivos, devido ao grande risco de formação de granulomas, histórico de queloides ou cicatrizes hipertróficas. Além disso, o produto não deve ser utilizado em pessoas que apresentem hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes. (Herrmann et al., 2018; Saragoça et al., 2023).

Procedimentos cutâneos injetáveis frequentemente causam algum tipo de desconforto, eritema, edema ou hematoma, que são em geral transitórios e se resolvem espontaneamente, podendo serem tratados com paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais e compressas frias. Por outro lado, os efeitos potencialmente mais sérios são pouco comuns. Pápulas e nódulos não inflamatórios são de fácil solução, representando uma quantidade excessiva de produto, enquanto nódulos inflamatórios e granulomas podem ser crônicos e de difícil resolução. Em função das micropartículas cristaloides do ácido poli-l-láctico, o efeito adverso mais comum são pápulas e nódulos, ambos são assintomáticos e podem se desenvolver algumas semanas após a aplicação (Haddad et al., 2017).

Estudos com o ácido poli-l-láctico observaram que os nódulos são a complicação mais comum em longo prazo, com início aos 7 meses, após a injeção e com resolução em 24 meses (Rayess et al., 2018). Com o PLLA, os nódulos geralmente resultam de reconstituição incorreta ou técnica de injeção inadequada (Herrmann et al., 2018). Embora o fabricante recomende a injeção intradérmica, a injeção em plano subdérmico, resultou em uma entrega de material mais fácil e consistente, com menos eventos adversos, como nódulos e formação de granulomas. A maioria dos nódulos se resolvem espontaneamente em no máximo nove meses. Injetar lidocaína a 1% com agulha no nódulo, pode induzir a ruptura e facilitar a reabsorção (Schierle & Casas, 2011).

A reidratação adequada do material com volume suficiente de diluente por um período suficiente, tem sido fundamental para a redução da formação de nódulos e granulomas. Observou-se uma redução significativa nas taxas de nódulos indesejados, quando o produto foi hidratado por pelo menos 48 horas antes da aplicação (Schierle & Casas, 2011). No

entanto, apesar da literatura declarar que tempos de hidratação mais longos, até 48 horas, demonstraram reduzir o risco de formação de nódulos, um estudo demonstrou a segurança da injeção com reconstituição imediata e uma taxa de eventos adversos muito baixa. Num total de 58 sessões, foram encontrados apenas 2 nódulos. Os nódulos foram diluídos com injeção de soro fisiológico. Dor e equimose também foram relatados, porém não são influenciados pelo tempo de reconstituição (Bravo & Carvalho, 2020).

O desenvolvimento gradual da rede de fibras de colágeno ao redor das partículas, parece coincidir com uma diminuição na reação inflamatória, mas os chamados granulomas estáveis podem evoluir para uma resposta granulomatosa anormal e progressiva aos preenchedores. Às vezes, os efeitos indesejáveis aparecem durante pequenos traumas ou após uma infecção. Os efeitos colaterais tardios foram definidos com um ou mais dos seguintes sinais clínicos, edema, angioedema, enrijecimento da pele, nódulos sensíveis com ou sem fistula ou secreção purulenta ou material do preenchimento. As queixas sistêmicas incluem febre, artralgia, artrite, lesões de pele, olhos e boca secos e qualquer outro sinal, dependendo dos diferentes órgãos envolvidos (Alijotas-Reig et al., 2009).

Os granulomas tardios são caracterizados clinicamente por nódulos inflamatórios que surgem meses ou anos após a injeção, persistindo e aumentando ao longo do tempo, podendo estar associados a edema tecidual. Acredita-se ser um processo de natureza sistêmico, composto por uma resposta exagerada do hospedeiro aos materiais injetados, por infecções de bactérias de crescimento lento e pela formação de biofilmes, sendo que a hialuronidase pode ajudar a desfazer a matriz do biofilme (Haddad et al., 2017).

O tratamento dos nódulos inflamatórios tardios é um desafio, voltado para a tentativa de deter a secreção aumentada de substâncias intersticiais e a invasão de células inflamatórias na lesão. Isso inclui o uso de corticosteroides, de antibióticos (sistêmicos e/ou intralesionais) e de antimetabólitos como o 5-fluorouracil, que tem ação contra bactérias gram-negativas (Haddad et al., 2017).

Algumas sugestões de tratamentos dos nódulos, de acordo com o tamanho e aspecto inflamatório, podem ser realizadas com injeção de dexametasona, sem diluição, de (0,1 a 0,5 ml/nódulo), prednisona oral (0,2 a 0,5 mg/kg/dia), hidroxicloroquina (6 mg/kg/dia), alopurinol (400 mg/dia) associado a minociclina (200 mg/dia) ou esteroides intralesionais. Os antimaláricos têm muitas propriedades anti-inflamatórias, antiagregantes e imunorreguladoras. O alopurinol tem sido utilizado como tratamento de sarcoidose cutânea e granuloma. Em um estudo, analisaram os resultados estéticos e os efeitos adversos de 210 pacientes, sem HIV, tratados com PLLA por 6 meses ou mais. Entre 1 e 6 meses, após a aplicação, 14/41 desenvolveram pápulas ou nódulos que se resolveram espontaneamente e 15/41 desenvolveram nódulos de grau 3 que exigiram repetidas injeções intralesionais de esteroides e cirurgia. Alguns casos levaram até 18 meses para serem resolvidos (Alijotas-Reig et al., 2009).

As pápulas subcutâneas indesejadas podem resultar de reconstituição inadequada, distribuição irregular do produto, técnica de injeção imprecisa ou superficial, resposta alérgica ou inflamatória do hospedeiro ou falta de massagem pós-tratamento (Bravo & Carvalho, 2020). São palpáveis (< 5mm), porém, invisíveis, não causam impacto estético ou funcional e podem se resolver espontaneamente, enquanto os nódulos não inflamatórios são protrusos. No caso de lesões visíveis ou persistentes, podem ser opções a massagem vigorosa, injeção intralesional de corticosteroides ou excisão cirúrgica (Haddad et al., 2017). Porém, os esteroides intralesionais podem agravar o problema, causando atrofia ao redor do local e tornando as lesões mais visíveis. A camuflagem com ácido hialurônico até a reabsorção do produto, pode ser uma solução viável. Raramente, as injeções intravasculares levaram à oclusão da artéria oftálmica e cegueira. As recomendações para diminuir a incidência de eventos vasculares incluem, injeções com pequenas quantidades de produto por meio de uma agulha ou cânula em constante movimento. Aspirar antes da injeção, para evitar a aplicação do produto intravascular, que pode ser feito com o

PLLA, por possuir uma suspensão de baixa viscosidade, porém, com o Radiesse não é possível, por ser um produto espesso e possuir uma seringa pequena. O uso de Cânulas também precisa de atenção, pois também pode perfurar um vaso caso seja aplicado força, especialmente as com diâmetro menor. Se for observado isquemia no momento da aplicação, a injeção deve ser interrompida imediatamente. O branqueamento é substituído lentamente por um reticulado escuro na pele representando a isquemia, sendo dolorosa, embora a lidocaína no produto possa preveni-la transitoriamente, dependendo da extensão da lesão, pode levar à necrose do tecido. A Anticoagulação pode ser resolvida com o uso de aspirina, bem como calor e massagem podem ajudar. As complicações são raras, mas existem, o profissional precisa estar ciente das possíveis intercorrências e saber como gerenciá-las caso surjam (Breithaupt & Fitzgerald, 2015).

A necrose cutânea pode ser causada por injeção intravascular, vasoespasmos ou compressão extrínseca pela injeção de qualquer produto. Os sintomas da isquemia são, dor, branqueamento e eritema reticulado, acompanhados de exulceração e necrose cutânea nos dias subsequentes. O material pode ser acidentalmente injetado em um ramo da artéria oftálmica, como na artéria supratroclear, podendo assim causar a cegueira. As infecções agudas caracterizam-se clinicamente por nódulos inflamatórios nos primeiros dias após o procedimento, sendo diagnosticadas por meio de ultrassonografia, exame bacteriológico e cultura. O tratamento deve ser conduzido com antibioticoterapia sistêmica e drenagem do material, caso haja flutuação (Haddad et al., 2017).

Cuidados Pós-Operatórios do PLLA

O paciente deve evitar qualquer exercício vigoroso por um ou dois dias para minimizar o inchaço e o eritema. Em caso de dor leve, recomenda-se paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroidais. Após o tratamento com PLLA, recomenda-se que o paciente massageie as áreas tratadas cinco vezes ao dia por 5 minutos por 5 dias (regra dos cinco), ajudando a aumentar a circulação nas áreas tratadas (Breithaupt & Fitzgerald, 2015). Ao contrário de outros preenchimentos profundos, como a CaHA, o Sculptra requer massagem frequente da área, não apenas imediatamente após o tratamento, mas diariamente para ajudar a prevenir a formação de lesões subdérmica (Liu et al., 2020). Pode ser usado um massagador portátil para maior facilidade e conforto do paciente, ajudando a distribuir o produto, bem como a estimular uma resposta fisiológica às microesferas (Schierle & Casas, 2011).

A quantidade de produto utilizada depende da necessidade de cada paciente de acordo com o grau de envelhecimento. Pacientes mais novos ou com rostos mais volumosos, geralmente precisam de menos sessões e menor quantidade de produto. A regra “tratar, esperar e avaliar” deve ser usada para guiar as injeções subsequentes, e o tratamento de manutenção é realizado normalmente um ano após o término do tratamento inicial (Haddad et al., 2017).

A maioria dos pacientes normalmente requer vários tratamentos ao longo de vários meses para alcançar o efeito sutil desejado, porém, alguns conseguem obter melhora significativa com apenas um tratamento (Liu et al., 2020). Em geral, são necessários duas a três sessões de PLLA para atingir o resultado desejado, dependendo das particularidades de cada paciente: área tratada, grau de perda de volume e envelhecimento, considerando um frasco por década de vida, por exemplo, um paciente de 30 anos necessitará de três frascos, um de 40, de quatro frascos, e assim sucessivamente. As sessões de tratamento devem ser agendadas com quatro a seis semanas de intervalo, que é o tempo adequado para observar o aumento de volume. Os resultados persistem por 18 a 24 meses, com alguns relatos afirmando que os efeitos podem durar até 3 anos (Haddad et al., 2019).

Em uma revisão retrospectiva, avaliou os resultados estéticos de longo prazo de 100 pacientes injetados com PLLA, acompanhados por até 5 anos, relatando durações de até 4 anos após a correção completa, sem necessidade de retoques em alguns casos, principalmente em pacientes com menos de 55 anos de idade. Esta variabilidade na duração do efeito, está

relacionada com vários fatores específicos do paciente (idade, sexo, qualidade da pele, estrutura óssea, fototipo e alimentação) que podem influenciar na duração do efeito, no entanto, são necessários mais estudos acerca destas variabilidades (Lima, Soares, 2020).

A seleção adequada do paciente maximizará os resultados e diminuirá a frustração tanto do paciente quanto do profissional, pois preenchimentos de qualquer tipo, pode não ser ideal para pacientes com flacidez cutânea avançada, suporte craniofacial deficiente e grande perda de volume, para estes pacientes pode ser melhor opções cirúrgicas (Fitzgerald et al., 2018). Devido ao volume de água na suspensão, os pacientes sairão com volume, no entanto, devem estar cientes de que a melhora que observam, desaparecerá em 2 a 4 dias e então aguardarão o crescimento do colágeno que pode ser observado a partir de 6 a 8 semanas. Os pacientes também devem ser alertados para se prepararem para a possibilidade de hematomas e evitarem medicamentos anti-inflamatórios não esteroides antes da injeção. O Sculptra é normalmente muito bem tolerado e possui alta satisfação dos pacientes, portanto, é possível a associação de ácido hialurônico em uma mesma sessão, desde que em áreas diferente, sendo ideal para pacientes que não desejam ou não são capazes de esperar os resultados, obtendo um efeito imediato até a espera dos resultados (Lacombe, 2009).

4. Discussão

Quanto ao início do efeito volumizador, existe uma diferença entre as substâncias. O PLLA não possui um efeito imediato, tendo como objetivo principal, restaurar o volume e não de tratar linhas e dobras específicas (Haddad et al., 2017). Já a CaHA, assim que injetada, provoca uma correção imediata, tendo a dissipação do gel carreador de forma mais lenta que o PLLA, mas todos tem seu efeito alcançado de forma progressiva e gradual. Com isso, é importante informar ao paciente que os resultados são visíveis com o passar do tempo. Quanto à longevidade dos efeitos, há uma grande diferença entre os produtos. A hidroxiapatita de cálcio e o ácido poli-l-láctico são considerados biodegradáveis e semipermanentes, tendo a CaHA o menor tempo de duração, quando comparado ao PLLA, em média de 12 a 18 meses, podendo chegar até 24 meses. Já o PLLA apresenta efeitos, mais duráveis que a CaHA, podendo chegar até 4 anos sem a necessidade de retoques. No entanto, a duração dos efeitos, pode variar devido a fatores específicos de cada paciente e precisa ser estudado cada caso (Lima & Soares, 2020).

O Radiesse é o preenchedor reabsorvível que repõe imediatamente o volume perdido e ao mesmo tempo estimula a produção do colágeno natural da pele para resultados duradouros, sendo apropriado para tratar pacientes em qualquer estágio do processo de envelhecimento (Loghem et al., 2015). O alto G' e viscosidade do Radiesse, associados a capacidade de induzir a formação de colágeno ao longo prazo, são indicativos de maior suporte e volumização quando observados na prática clínica (Lorenç et al., 2019). Quanto ao PLLA, é relatado uma resposta inflamatória subclínica seguida de encapsulamento e fibroplasia para o aumento do tecido, proporcionando um aumento de 4 a 6 mm na espessura dérmica (Lima & Soares, 2020). A quantidade de produto utilizada com o PLLA na sessão de tratamento, deve ser determinada pela área a ser tratada, enquanto a correção volumétrica, é determinada pelo número de sessões, sendo que em faces mais envelhecidas, é necessária uma quantidade maior de produto. Não é um preenchimento "passivo", mas depende da resposta do hospedeiro ao produto para seu efeito, este é um processo que leva de 4 a 6 semanas (Fitzgerald et al., 2018).

O Radiesse é comercializado em seringa pronta para o uso, sendo necessário apenas fazer uma correta homogeneização, mas é comum a mistura do produto com anestésico, a fim de diminuir o desconforto do paciente (Lima, Soares, 2020). Em 2018, especialistas em estética se reuniram a fim de desenvolver diretrizes sobre a diluição do Radiesse®. Foram testados dois tipos de reconstituição: diluído (proporção de 1:1) e hiper diluído (proporção igual ou maior de 1:2). Foi concluído que as duas diluições são capazes de melhorar a flacidez e a qualidade da pele, porém, a diluição de 1:1 é mais utilizada para aumento de volume, e a hiper diluição é mais focada em produzir novo colágeno (Goldie et al., 2018).

Com o PLLA recomenda-se uma diluição final com 9 ml, que pode ser obtida pela adição de 1 a 2 ml de lidocaína. Esta diluição facilita a injeção, com risco reduzido de complicações, como entupimento da agulha e incidência de pápulas e nódulos, além do aquecimento à temperatura corporal, antes da injeção, para facilitar a aplicação (Bravo & Carvalho, 2020). A aplicação do Sculptra, tem um detalhe importante e inovador a considerar, em março/2021, na convenção anual da Galderma, adotou-se um novo protocolo de reconstituição/diluição, indicando o uso imediatamente após a reconstituição, anteriormente, os profissionais tinham que esperar de vinte e quatro a setenta e duas horas para administrar o produto. Este protocolo permite ser célere, economizando tempo e trazendo conforto ao paciente (Lima & Soares, 2020).

A reconstituição, hidratação, manuseio e colocação adequada do produto, são fundamentais para evitar eventos adversos. Apesar da literatura declarar que tempos de hidratação mais longos, até 48 horas, demonstraram reduzir o risco de formação de nódulos, foi demonstrado segurança na aplicação com a reconstituição imediata e uma taxa de eventos adversos muito baixa (Nikolis et al., 2021). Foram aplicados 58 frascos por um único profissional, diminuindo as chances de variações técnicas e observando os eventos adversos de forma consistente, com um acompanhamento de 90 dias após a última aplicação, foi constatado resultados semelhantes ao período de hidratação de 24 horas, e a aplicação com cânula de calibre de 22G não houve entupimento. Num total de 58 sessões foram encontrados apenas 2 nódulos. Importante citar que os nódulos foram diluídos com aplicação de soro fisiológico. Dor e equimose também foram relatados, porém, não são influenciados pelo tempo de reconstituição. Os efeitos colaterais comuns, que geralmente desaparecem em 1 a 7 dias, incluem inchaço, sensibilidade, vermelhidão, coceira e hematomas (Bravo & Carvalho, 2020).

Os bioestimuladores devem ser aplicados no plano hipodérmico, porém, o Radiesse® cita que sua aplicação também pode ser no plano supraperiosteal. Este plano de aplicação, tem como objetivo criar suporte e dar volume na região, servindo como estrutura óssea, e ao mesmo tempo, tratando linhas finas e rugas no local. O uso do Radiesse® aponta sucesso para procedimentos que imitam estrutura óssea como a região de mandíbula e malar (Lorenç et al., 2019). Embora os bioestimuladores apresentem zonas de aplicação distintas, todos citam os riscos de uma aplicação superficial, e destacam que, quando utilizados em zonas de risco, podem atingir vasos e artérias, causando injeção intravascular ou compressão de vasos, resultando em sintomas graves. Os efeitos adversos relacionados a aplicação do Radiesse® ocorreram em áreas de orbicular dos olhos e boca, conhecidas por terem maior tendência a nódulos, por serem áreas hiperdinâmicas. As intercorrências estão associadas a aplicação em locais contraindicados ou em plano tecidual errado e não ao produto (Goldie et al., 2018).

Podem ocorrer nódulos, após a injeção, devido ao acúmulo de partículas, mas podem ser resolvidos com injeção de soro fisiológico e massagem vigorosa ou com o uso de laser terapia fracionada de dióxido de carbono. Os nódulos não visíveis, desaparecem sem necessidade de intervenção. É recomendado realizar a aplicação de forma lenta, moldar delicadamente, não corrigir excessivamente o volume e quando utilizar a técnica em bolus nunca ultrapassar a 0,2 ml de produto, para evitar os eventos adversos (Loghem et al., 2015). O Radiesse® foi acompanhado em 2.779 pacientes, onde foi realizado 5.081 tratamentos, neste estudo, apontou que 166 pacientes tiveram nódulo como evento adverso. O FDA relata que estas complicações estão associadas a aplicações na região nasal dorsal, que é contraindicada. Porém, as partículas de PLLA, tem mais tendência a nódulos, apesar dos estudos mostrarem porcentagens que discordam disso (Rayess et al., 2018).

Os eventos adversos relacionados ao uso dos bioestimuladores, são leves, transitórios e apresentam percentuais muito baixos de ocorrência. Efeitos adversos raros citados sobre o uso dos bioestimuladores incluem, processos alérgicos graves e necrose tecidual (Rayess et al., 2018). Os bioestimuladores de colágeno são bem tolerados, no entanto, é comum após a aplicação o desconforto, hematomas, eritema ou edemas, leves e transitórios com resolução espontânea (Lima, Soares, 2020).

Alguns dos eventos adversos (EAs) podem ser tratados com laser de corante pulsado para acelerar a resolução de um hematoma ou massagem nas áreas que apresentam inchaço persistente. É importante observar que estes EAs são esperados em

procedimentos estéticos injetáveis (Nikolis et al., 2021). As complicações sistêmicas são mais raras. Com a CaHA foi apresentado um baixo índice de eventos adversos, sendo relatados nódulos não inflamatórios, pápulas, granulomas, celulite e necrose. Acredita-se que esteja relacionado a considerações técnicas, podendo ser evitados com planejamento e técnicas adequadas (Lima & Soares, 2020; Nikolis et al., 2021).

É de extrema importância o cuidado nas manipulações dos bioestimuladores para diminuir o máximo possível a chance de contaminação do produto (Lima & Soares, 2020). Todos os implantes podem, *in vitro*, provocar uma reação primária do tipo corpo estranho mediada pelo sistema imunológico, baseada na ativação de macrófagos e na indução de uma resposta de células T. Em teoria, o desenvolvimento gradual da rede de fibras de colágeno ao redor das partículas, coincide com uma diminuição na reação inflamatória, mas os chamados granulomas estáveis podem evoluir para uma resposta granulomatosa anormal progressiva aos preenchedores. Às vezes, os efeitos indesejáveis aparecem durante pequenos traumas ou após infecção. Casos de reações granulomatosas secundárias, foram tratados com hidroxiquina. O alopurinol tem sido utilizado como tratamento de sarcoidose cutânea e granuloma relacionado a preenchimentos, incluindo o PLLA. Embora não tenha ocorrido evidência clínica de infecção bacteriana, a relevância do tratamento com antibióticos pode ser questionada. Complicações tardias podem ser devido a uma reação de hipersensibilidade do tipo IV (Alijotas-Reig et al., 2009).

Mais estudos sejam necessários para comparar diretamente os preenchedores e as contribuições de cada propriedade reológica para o desempenho do preenchimento (Lorenç et al., 2019), ainda que os bioestimuladores de colágeno sejam uma ótima opção para o tratamento de várias áreas da face, os estudos mostraram que algumas áreas são mais propensas a eventos adversos, sendo contraindicado nas regiões periorbicular, periorbital e lábios, devido à grande ação muscular, podendo ocorrer a formação de nódulos nestas regiões, também é contraindicado na região da glabella, devido ao risco de compressão vascular. Além disso, não é recomendado a combinação de bioestimuladores permanentes (PMMA) ou silicone, por haver grande risco de formação de granulomas (Lima, Soares, 2020).

5. Conclusão

Os preenchedores dérmicos são excelentes materiais com capacidade de prevenir o envelhecimento facial, devido à capacidade de preencher e bioestimular um novo colágeno.

O uso dos bioestimuladores de colágeno, com as técnicas atuais, permite uma abordagem mais global para o rejuvenescimento da face e efeitos duradouros na melhora dos contornos e da flacidez.

A intervenção cirúrgica nunca será substituída quando houver necessidade de extirpar, reposicionar e tensionar os tecidos moles do rosto e pescoço envelhecidos, porém os preenchimentos oferecem uma alternativa minimamente invasiva e segura à estética, devido a um processo inflamatório ocasionando formação de um novo colágeno.

Já existe uma grande variedade de preenchimentos disponíveis no mercado, sendo necessário o conhecimento profundo de cada um para fornecer o resultado ideal, pois cada produto possui suas particularidades quanto à composição, o tempo de início do efeito e a durabilidade.

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o ácido poli-l-láctico (PLLA), estão entre os preenchedores sintéticos da nova geração de bioestimuladores, e consistem em produtos biocompatíveis que são capazes de induzir a produção de colágeno. São ótimas opções para a volumização e sustentação de tecidos moles da face, oferecendo resultados naturais e duradouros.

Um dos bioestimuladores mais utilizados é a Hidroxiapatita de Cálcio, que possui propriedades bioativas que estimulam a produção de colágeno na pele, além da capacidade de preencher sulcos e rugas, promovendo uma aparência mais jovem e saudável.

O Radiesse não requer testes de alergia e está pronto para uso imediato, é metabolizado por meio da fagocitose, e é utilizado em cirurgias reconstrutivas e odontológicas há muitos anos, demonstrando ser biocompatível e uma excelente opção para corrigir rugas e dobras moderadas a graves e perda de volume de tecidos moles.

Outro agente muito utilizado é o Ácido poli-L-láctico, que atua estimulando a síntese de colágeno por meio da ativação dos fibroblastos. À medida que a experiência foi adquirida e os problemas técnicos evoluíram, descobriu-se que é um produto seguro e eficaz, com resultados previsíveis e reprodutíveis.

A segurança e a eficácia de injetáveis de duração intermediária, dependem de uma técnica de injeção adequada, além dos cuidados pós-injeção, podendo reduzir ainda mais a possibilidade de eventos adversos relacionados ao produto.

Apesar da eficácia, os bioestimuladores de colágeno apresentam riscos e efeitos adversos, precoces ou tardios, que devem ser considerados pelos profissionais e pacientes antes do uso, por isso é de suma importância que a aplicação seja realizada por um profissional qualificado e que o paciente receba as orientações adequadas para os cuidados pós-tratamento.

Os pacientes preferem resultados mais duradouros, no entanto, quanto mais tempo o material de preenchimento dura, mais complicações ele pode estar associado, uma vez que o material não é metabolizado ou é altamente resistente à degradação.

Não há um bioestimulador considerado perfeito, mas possuem excelentes opções com características únicas, que devem ser escolhidos de acordo com a individualidade de cada paciente.

Com base na pesquisa realizada, os dois materiais analisados têm se mostrado efetivos na ação de rejuvenescimento cutâneo facial, os mecanismos são semelhantes e se resumem na ativação da produção endógena de colágeno. Por outro lado, cada bioestimulador tem sua individualidade e aplicabilidade, não sendo possível chegar em uma conclusão de qual é o melhor para o rejuvenescimento facial.

Referências

- Alijotas-Reig, J., Garcia-Gimenez, V. & Vilardell-Tarres, M. (2009). Late-onset immune-mediated adverse effects after poly-L-lactic acid injection in non-hiv patients: clinical findings and long-term follow-up. *Dermatology*. 219(4):303-8.
- Almeida, A. T., Figueredo, V., Cunha, A. L. G., Casabona, G., Faria, J. R. C., Alves, E. V. et al. (2019). Consensus recommendations for the use of hyperdiluted calcium hydroxyapatite (radiesse) as a face and body biostimulatory agent. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 7(3):2160.
- Attenello, N. H. & Maas, C. S. (2015). Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg*. 31(1):29-34.
- Bravo, B. S. F. & Carvalho, R. M. (2020). Safety in immediate reconstitution of poly-L lactic acid for facial biostimulation treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 20(9).
- Breithaupt, A. & Fitzgerald, R. (2015). Collagen stimulators: poly-L-lactic acid and calcium hydroxyl apatite. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 23(4):69-459.
- Casarin, S. T. et al. (2020). Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*. 10 (5). <https://periodicos.ufpel.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/19924>.
- Fitzgerald, R., Baixo, L. M., Goldberg, D. J., Graivier, M. H. & Lorenc, Z. P. (2018). Physiochemical characteristics of poly-L-lactic acid (plla). *Aesthetic Surgery Journal*. 38(1):13-7.
- Fitzgerald, R. & Vleggaar, D. (2011). Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid. *Dermatovlevegic Therapy*. 24(1):2-27.
- Flores, I. C. & González, J. L. M. (2011). Materiales de relleno en dermatología: dermal fillers in dermatology. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 9(4):275-83.
- Goldie, K., Peeters, W., Alghoul, M., Butterwick, K., Casabona, G., Chao, Y. Y. et al. (2018). Global consensus guidelines for the injection of diluted and hyperdiluted calcium hydroxylapatite for skin tightening. *Dermatologic Surgery*, Jondon. 44(1):32-41.
- Haddad, A., Kadunc, B. V., Guarnieri, C., Noviello, J. S., Cunha, M. G. & Parada, M. B. (2017). Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. *Surg Cosmet Dermatol*. 9(1):60-71.
- Haddad, A., Menezes, A., Guarnieri, C., Coimbra, D., Ribeiro, E., Sarubi, J. et al. (2019). Recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for skin laxity in off-face areas. *Journal of Drugs in Dermatology*. 18(9):217-223.

- Herrmann, J. L., Hoffmann, R. K., Ward, C. E., Schulman, J. M. & Grekin, R. C. (2018). Biochemistry, physiology, and tissue interactions of contemporary biodegradable injectable dermal fillers. *Dermatol Surg.* 44(1):19-31.
- Jacovella PF. Calcium hydroxylapatite facial filler (radiess): indications, technique, and results. *Clin Plastic Surg.* 2006 Out;33(4):511-523.
- Lacombe, V. (2009). Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg.* 25(2):9-95.
- Lima, N. B. & Soares, M. L. (2020). Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clinical and Laboratorial Research in Dentistry.* 1(1):1-18.
- Liu, M. H., Beynet, D. P. & Gharavi, N. M. (2020). Overview of deep dermal fillers. *Facial Plast Surg.* 35(3):224-9.
- Loghem, J. V., Yutskovskaya, Y. A. & Werschler, W. M. P. (2015). Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 8(1):38-49.
- Lorenc, Z. P., Baixo, L. M., Fitzgerald, R., Goldberg, D. J. & Graivier, M. H. (2019). Physicochemical characteristics of calcium hydroxylapatite (caha). *Aesthetic Surgery Journal.* 38(1):8-12.
- Lowe, N. J. (2008). Optimizing poli-l-lactic acid use. *Journal Cosmectic Laser Therapy.* 10(1):43-6.
- Nikolis, A., Avelar, L. E. & Enright, K. M. (2021). Evaluation of cannula safety in injection of poly-l-lactic acid. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 14(1):615-22.
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM.
- Rayess, H. M., Svider, P. F., Hanba, C., Patel, V. S., DeJoseph, L. M., Carron, M. et al. (2018). A cross-sectional analysis of adverse events and litigation for injectable fillers. *Jama Facial Plastic Surgery.* 20(3):207-14.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20 (2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Saragoça, A. B. O., Felix, G. S., Castro, I. L. & Silva, T. B. F. (2023). Bioestimuladores de colágeno (ácido polilático, hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona e polidioxanona). *Revista Recima21.* 4(1).
- Schierle, C. F. & Casas, L. A. (2011). Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-l-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthetic Surgery Journal.* 31(1):95-109.
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of business research,* 104, 333-339.
- Sundaram, H., Voigts, B., Beer, K. & Meland, M. (2010). Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. *Dermatol Surg.* 36(3):1859-65.