

Associação do ácido poli-L-Láctico, hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico na recuperação da jovialidade facial

Association of poly-L-Lactic acid, calcium hydroxyapatite and hyaluronic acid in the recovery of facial joviality

Asociación de ácido poli-L-Láctico, hidroxiapatita cálcica y ácido hialurónico en la recuperación de la jovialidad facial

Wallace Antoniony Vital e Silva 

Hellen Kacia Matias 

Endereço para correspondência:

Wallace Antoniony Vital e Silva
Rua C244, Quadra 546, Lote 18, 141
Jardim América
74000-000 - Goiânia - Goiás - Brasil
E-mail: wallaceodonto@gmail.com

RECEBIDO: 15.12.2022

MODIFICADO: 24.03.2023

ACEITO: 20.04.2023

RESUMO

O envelhecimento da face ocorre na pele e nos tecidos profundos com a degradação do colágeno, perdas de contornos e volumes teciduais. A renovação da matriz extra celular pela reidratação subcutânea e estímulo de novo colágeno é o objetivo do rejuvenescimento com compostos injetáveis de ácido poli-L-Láctico, hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico. Clinicamente, observou-se na paciente do caso, reidratação e volumização tecidual, melhoras na elasticidade e beleza da pele e nos contornos faciais com 2 sessões, concluiu-se, que a associação desses produtos é uma opção inteligente e pouco invasiva para o rejuvenescimento facial com resultados imediatos e a médio prazo.

PALAVRAS-CHAVE: Colágeno tipo I. Rejuvenescimento. Face.

ABSTRACT

Facial aging occurs in the skin and in deep tissues with collagen degradation, loss of tissue contours and volumes. The renewal of the extra cellular matrix by subcutaneous rehydration and stimulation of new collagen is the objective of rejuvenation with injectable compounds of poly-L-Lactic acid, calcium hydroxyapatite and hyaluronic

acid. Clinically, it was observed in the patient of the case, rehydration and tissue volumization, improvements in the elasticity and beauty of the skin and in the facial contours with 2 sessions, it was concluded that the association of these products is an clever and little invasive option for the facial rejuvenation with immediate and medium-term results.

KEYWORDS: Collagen type I. Rejuvenation. Face.

RESUMEN

El envejecimiento facial se produce en la piel y tejidos profundos con degradación del colágeno, pérdida de contornos y volúmenes de tejido. La renovación de la matriz extracelular mediante la rehidratación subcutánea y la estimulación de nuevo colágeno es el objetivo del rejuvenecimiento con compuestos inyectables de ácido poli-L-Láctico, hidroxiapatita cálcica y ácido hialurónico. Clínicamente se observó en la paciente del caso, rehidratación y voluminización de los tejidos, mejoras en la elasticidad y belleza de la piel y en el contorno facial con 2 sesiones, se concluyó que la asociación de estos productos es inteligente y poco invasiva. opción para el rejuvenecimiento facial con resultados inmediatos y a mediano plazo.

PALABRAS CLAVE: Colágeno tipo I. Rejuvenecimiento. Cara

INTRODUÇÃO

A pele é um órgão vital com a função de revestir o corpo e atuar em funções sensoriais, reguladoras e protetoras do organismo, a sua estrutura é formada pela epiderme e pela derme¹. A epiderme é um epitélio avascular e possui cinco subcamadas, córnea (mais superficial), lúcida, granulosa, espinhosa e basal¹, na derme encontra-se os vasos sanguíneos que são responsáveis pela nutrição das células dérmicas e epidérmicas e sua matriz extra celular é rica em ácido hialurônico, elastina e colágeno² conferindo resistência à compressão, espessura para a pele e propriedades visco-elásticas³, essas propriedades dependem tanto da quantidade de material presente na derme, quanto de sua organização estrutural^{1,3}.

A composição do colágeno é feita de forma helicoidal com três cadeias polipeptídicas contendo mais de 1000 aminoácidos em cada cadeia, sendo as principais, glicina, prolina, 4-hidroxiprolina e hidroxilisina, essas cadeias se entrelaçam entre si através de ligações de hidrogênio formando uma estrutura resistente e helicoidal⁴⁻⁵. Desses aminoácidos a glicina predominantemente se liga à prolina e a 4-hidroxiprolina, essa juntamente com a hidroxilisina possui grande importância na manutenção da estrutura helicoidal do colágeno conferindo à pele elasticidade e sustentação⁴⁻⁵. Diferentes tipos de colágenos podem se formar pelas combinações dessas cadeias poliméricas, porém um dos tipos mais conhecidos e encontrados na matriz extra celular é o colágeno tipo 1, esse possui duas cadeias idênticas, chamadas $\alpha 1$ e uma homóloga chamada $\alpha 2$ ⁴⁻⁵, sendo assim, alterações nesses aminoácidos mudam a qualidade da pele³.

O envelhecimento está relacionado à formação de radicais livres na matriz extra celular por meio do consumo de substâncias diversas e processos metabólicos⁵, eles possuem um número de elétrons alterados e roubam elétrons de outras células para ficarem estáveis, porém transformando outras células em radicais livres que tendem a gerar alterações qualitativas e quantitativas no colágeno⁵. Fatores extrínsecos como a radiação solar e fatores intrínsecos promovidos por meio da má alimentação e menor absorção de nutrientes, dificuldade de transcrição de proteínas e menor produção hormonal mudam a quantidade de colágeno e sua estrutura helicoidal causando perda de elasticidade e deixando a pele envelhecida, menos elástica, mais seca e menos

resistente às alterações mecânicas⁶⁻⁷ atingindo desde a camada córnea da epiderme até a camada mais profunda da derme³. Durante o envelhecimento há a necessidade de renovação de componentes da matriz extra celular como o colágeno, fibras elásticas e o ácido hialurônico³, pois o adelgaçamento da pele se forma pela diminuição de todos esses componentes da matriz extracelular⁶.

O ácido hialurônico é um dissacarídeo de glicosaminoglicano^{2,6-8} que compõe 30% do material orgânico do nosso corpo², é composto de unidades repetidas alternadamente de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina⁷⁻⁸ e como um dos componentes do tecido conjuntivo ele possui a função de promover a hidratação dérmica pois é carregado negativamente e se liga a água que é polar e por esse mecanismo preenche as rugas² minimizando a diminuição da espessura da epiderme e derme percebidas como marcas de expressões e depressões na pele¹⁻³. As injeções de preenchedores de ácido hialurônico no tecido subcutâneo como tratamento promovem sustentação e reidratação¹⁻² preenche rugas, cicatrizes, sulcos nasogênianos, lábios e remodela o contorno facial⁹, os produtos injetáveis são obtidos de fontes animais ou bacterianas e podem ser modificados quimicamente para aumentar a firmeza do produto por meio da reticulação química entre os filamentos de AH, tornando-o mais resistente ao estresse e à degradação⁸, além da hidratação com ácido hialurônico, encontramos também a necessidade de bioestimular a formação de novas fibras de colágeno na matriz extra celular^{3,6}.

Mudanças estruturais e funcionais ocorrem com o avançar da idade tornando a pele enrugada e fina²⁻³ e o uso dos bioestimuladores de colágeno se tornam necessários para tratar a matriz extra celular melhorando a espessura e qualidade da pele ao reativar uma nova formação de colágeno tipo I pelos fibroblastos, reconstruindo a matriz extra celular que estava danificada pelos fatores intrínsecos e extrínsecos do envelhecimento^{3,6}. A FDA (Food and Drug Administration) reconhece dentre os bioestimuladores de colágeno o ácido poli-L-Láctico e a hidroxiapatita de cálcio^{6,10}. O ácido poli-L-Láctico (PLLA) é um polímero sintético produzido da fermentação do açúcar do milho, biocompatível e bioabsorvível em até 2 anos¹⁰, apresenta-se em pó e deve ser diluído em água para injeção ou soro estéril, podendo adicionar lidocaína antes de ser injetado no tecido subcutâneo. A hidroxiapatita de cálcio (CaHA)

existe no corpo humano, nos dentes e ossos, sendo considerada um produto sintético biocompatível com baixa reposta inflamatória imediata^{6,10}, apresenta-se com alta viscosidade em um gel contendo 30% de CaHA e 70% de um gel de carboximetilcelulose de sódio, água estéril e glicerina¹⁰⁻¹¹. O gel de carboximetilcelulose, 70% da composição do produto injetado é reabsorvido mais rápido permanecendo apenas a hidroxiapatita de cálcio 30%¹¹.

O mecanismo de ação para estimular a neocolagênese tanto do PLLA, quanto da CaHA começa com uma resposta inflamatória subclínica localizada que recrutam linfócitos, fibroblastos e macrófagos⁶ que formam células gigantes multinucleares e novas fibras elásticas tipo I são sintetizadas no processo de reparo e aumentam a espessura dérmica, esse processo dura até 2 anos¹⁰ mas a partir de 9 e 12 meses é possível visualizar a eliminação da hidroxiapatita pelo sistema renal em forma de fosfato e íons de cálcio^{9-10,12}. A eliminação do PLLA ocorre em sua degradação em dióxido de carbono (CO₂) e água (H₂O), sendo eliminados do corpo pela urina, fezes e sistema respiratório^{7,10}.

A CaHA pode ser usada como bioestimulador diluída em soro fisiológico e anestésico, protocolo aprovado pela FDA^{10,13} e também como preenchedor em regiões permitidas da face, as regiões contraindicadas, são, glabella, área periorbicular e lábios¹⁰, outra forma de uso é associar a CaHA e o ácido hialurônico (AH) buscando melhorar o efeito preenchedor, considerando que nos preenchimentos com hidroxiapatita ocorre perda de volume preenchedor em 70% após a absorção do gel de carboximetilcelulose da matriz do produto¹⁴ e que a associação do ácido hialurônico à CaHA supriria essa perda de volume gerando maior durabilidade¹¹, essa associação dos dois produtos pode ser obtida colocando os produtos em camadas diferentes na mesma região de tratamento ou pela pré-mistura para serem injetados juntos¹¹.

O objetivo desse trabalho foi relatar o tratamento utilizado para amenizar a perda da qualidade de colágeno da pele, perda de tecido adiposo e ósseo de uma paciente com queixa de aparência cansada e envelhecida, por meio do tratamento da matriz extra celular dérmica com bioestimuladores de colágeno (PLLA e CaHA) e ácido hialurônico, almejando o rejuvenescimento sem inflar a paciente.

RELATO DE CASO

Paciente sexo feminino, 54 anos, branca, perfil de rosto magro e não fumante, apresentava queixa de olheiras profundas e de qualidade da pele alterada quanto a qualidade do colágeno, brilho da pele e rugas evidentes (Figura 1). Após a anamnese foi diagnosticado rosto magro com perda de gordura facial e pele fina com pouca espessura dérmica, observamos poucas ptoses dos coxins gordurosos, porém perda grande de volume ósseo na região do osso orbicular, temporal e maxilar gerando perda de suporte para a pele nessas regiões e acentuando as olheiras, o sulco nasogêniano, ptoses palpebrais, ausência de contorno mandibular e inversão dos lábios (Figura 2). A paciente nunca havia feito tratamento injetável e inicialmente foi indicado o ácido poli-L-lático pelo seu excelente poder de difusão entre as células, alta biocompatibilidade, reestruturação da matriz extra celular e menor mudança da forma facial para não ir contra o objetivo inicial da paciente visando rejuvenescer sem inflar, na região dos lábios e olheiras, região contra indicada para o PLLA, planejamos na primeira etapa preencher com o ácido hialurônico.



Figura 1 - Fotos iniciais da paciente evidenciando perda de suporte ósseo e contornos faciais. A. Perda de contorno de ângulo mandibular. B. Inversão do ângulo externo dos lábios e perda óssea na região das têmporas. C. Perda de volume ósseo maxilar e profundidade do sulco nasogêniano.



Figura 2 - Evidência facial de perda de volume ósseo e cutâneo. A. Foto de perfil e rugas periorcárias. B. Foto frontal. C. Sombra escura infra orbitária.

Iniciamos com o estímulo de colágeno através do bioestimulador de colágeno PLLA Elleva (Inovapharma) com aplicações em leque na região do terço médio da face (com pertuito na região malar) e terço inferior da face (com pertuito na região mandibular) com retro injeções em ângulo de mandíbula, região acima do músculo bucinador e região submandibular.

Foram usados 210 mg de ácido poli-L-Láctico diluídos em 16 ml de solução sendo 12 ml de soro fisiológico estéril e 4 ml de lidocaína com vasoconstrictor Xylestesin/epinefrina 20 mg/ml, foram aplicadas 6 ml em cada lado da face totalizando 12 ml na face e 4 ml na região submandibular, as 4 ml nessa região foram hiper diluídas para evitar a formação de nódulos de PLLA pois a pele do pescoço é mais fina, foram usados mais 4 ml de solução sendo 2 ml soro fisiológico estéril e 2 ml do anestésico citado acima totalizando 8 ml retro injetadas na região submandibular em forma de leque. A paciente foi instruída a massagear a região com PLLA 5 vezes ao dia, 5 minutos por 5 dias para evitar qualquer formação de nódulos e melhor dispersão do produto na matriz extra celular. Nesta mesma sessão realizamos o preenchimento labial com 1 ml de ácido hialurônico Rennova lift, e o preenchimento das olheiras com 2 ml e 1/2 em cada olheira devido grande profundidade, totalizando 5 ml de AH Rennova lift na região periorbital inferior.

A perda óssea com a idade se torna inevitável e a abertura da orbita faz com que os tecidos palpebrais se tornem mais fundos e escuros demonstrando mais idade e cansaço (Figura 2). Após 4 dias da aplicação a paciente teve episódio de alergia, mas foi vinculada a outras atividades da paciente visto já ter passado 4 dias, porém foi socorrida no pronto socorro médico e medicada com Fernegan via oral e injetável e os

sintomas sumiram.



Figura 3 - Paciente 50 dias após o preenchimento de olheiras e lábios com AH e bioestimulador PLLA - Elleva na face. A e C. Perfil da paciente evidenciando uma melhora do contorno mandibular e ausência de sombra escura infra orbitária. B. Posição frontal evidenciando uma necessidade do preenchimento da região de ângulo mandibular e sulco nasogêniano.

Após 50 dias (Figura 3) na segunda sessão, foi observado melhoras no contorno facial e na espessura dérmica com boa acomodação do AH Rennova lift na região de olheiras e lábios, porém ainda era perceptível a necessidade de novas sessões de estímulo de colágeno e de preenchimento do sulco nasogêniano, ângulo mandibular, mento, região temporal e malar. Analisando o biotipo de rosto da paciente, magro, almejava-se mais aumento de espessura dérmica por meio da renovação do colágeno na derme, sendo necessário maior em pontos de sustentação da face, foi considerado o uso de preenchedores sem inflar o rosto com grandes quantidades, embasando nos relatos da literatura para segurança do uso da hidroxiapatita de cálcio associada ao ácido hialurônico para preencher os contornos faciais e bioestimular colágeno na matriz extra celular, foi aceito pela paciente realizar injeções únicas com a mistura prévia de ml de hidroxiapatita de cálcio 30% estéril Victa laboratório de manipulação em 6 ml de ácido hialurônico Rennova lift tendo a proporção de 1 ml de hidroxiapatita de cálcio para 3 ml de ácido hialurônico, o objetivo dessa diluição era melhorar as propriedades da matriz extra celular da paciente promovendo hidratação através do AH devido sua afinidade por água, e estimular mais colágeno por meio da CaHA.

A escolha por associar a CaHA ao AH em detrimento de novas sessões de bioestímulo de colágeno somente pelo PLLA foi porque além de bioestimulador de colágeno a CaHA também é um

preenchedor, podendo ser associada com o ácido hialurônico em injeção únicas promovendo o efeito preenchedor e estimulador de colágeno à medida que os produtos forem reabsorvidos. A mistura de AH e CaHA foi realizada de forma manual através do mixer estéril da marca Solidor, foi aplicada na derme profunda com microcânulas 18 g para evitar formação de nódulos e foram utilizados mais 4 ml de ácido hialurônico puro para corrigir pequenos ângulos em tecidos superficiais totalizando 10 ml de ácido hialurônico sendo 6 ml usadas para diluir 2 ml de CaHA (Figura 4). As regiões preenchidas foram sulco nasogêniano, regiões de malar, região zigomática, temporal, mento e mandíbula.



Figura 4 - Pós imediato, preenchimento feito nas regiões bilaterais: zigomático, temporal, ângulo mandibular, mento e sulco nasogêniano com mescla de AH e CaHA.

A recuperação da paciente novamente foi associada a processo alérgico tardio, após cinco dias, ela foi medicada com Fenegram via oral e os sintomas passaram após uma semana, sugerindo ser alergia a algum componente da fórmula do ácido hialurônico ou do gel diluente de carboximetilcelulose presente na hidroxiapatita de cálcio, o qual é degradado no primeiro mês deixando apenas a hidroxiapatita de cálcio no tecido subcutâneo, a paciente ainda relatou eventos de inchaço intermitentes até o primeiro mês, a partir do segundo mês não houve mais nenhum edema tardio com perfeita acomodação dos preenchedores, foi observado melhora no brilho da pele com melhor aspecto de hidratação, clareamento de manchas, melhora da elasticidade (Figura 5) observou-se melhoras do contorno facial, estruturação do terço médio da face e diminuição das rugas das rugas e olheiras profundas (Figura 6).



Figura 5 - Foi observado na pele pós procedimentos melhoras de manchas, melhoras do brilho e da hidratação da pele. A. Contornos faciais redefinidos em repouso. B. Contornos faciais redefinidos em movimento. C. Acomodação final dos preenchedores no terço médio da face.



Figura 6 - A e C. Ângulo mandibular e mentoniano mais evidente. B. Estruturação do terço médio da face.

DISCUSSÃO

A CaHA e o PLLA possuem a função de renovar a matriz extracelular através do colágeno^{6,10-11}, entretanto precisam ser usados diluídos para que ocorra uma rápida absorção pelo organismo e possamos ver a resposta de neocolagênese^{6,10-11}. Quando a hidroxiapatita de cálcio é diluída no ácido hialurônico inicialmente ela se comporta como preenchedor¹¹ e cumpre sua função de bioestimular

somente quando for absorvida podendo demorar meses, por isso quando se almeja resultados mais rápidos na melhora do colágeno é viável realizar antes de qualquer preenchimento uma sessão inicial de um bioestimulador, podendo ser o ácido poli-L-Láctico ou a hidroxiapatita de cálcio diluída para bioestímulo^{6,10-11}. Seguindo esse raciocínio clínico, o uso do PLLA inicialmente em nossa paciente foi responsável pela melhora da textura da pele percebida no primeiro mês, os efeitos da hidroxiapatita de cálcio começam a ser percebidos após a absorção inicial do gel de carboximetilcelulose, e é esperado que o efeito da mescla de AH e CaHA dure até um ano com efeito preenchedor e até 2 anos como bioestimulador pela hidroxiapatita de cálcio, portanto o preenchimento com a mescla se torna inteligente possibilitando à paciente estar sendo tratada mesmo depois que o efeito preenchedor do AH passar.

A CaHA e o AH, quando injetados sem mistura prévia no mesmo plano existe a certeza de que as propriedades dos produtos são mantidas¹¹ mas mesmo assim podem se misturar no tecido¹⁵, entretanto a mescla prévia desses dois produtos podem alterar as propriedades reológicas dos materiais de forma que ainda não foram definidas quanto a durabilidade no organismo¹¹, porém temos validação quanto a segurança clínica para uso da mescla previa desses preenchedores por meio de resultados clínicos publicados que validam a segurança da mistura prévia de CaHA e AH^{11,15-18}.

Considerando as características previas dos produtos objetiva-se que a pré-mistura de AH com CaHA adicione propriedades de neocolagênese a um preenchimento de AH, e que AH aprimore o preenchimento de CaHA adicionando maciez ao produto e volumização compensatória devido a rápida degradação do gel de carboxi-metil-celulose presente na matriz da CaHA^{11,14}. Existe a preocupação de que a mescla clínica de hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico possa alterar as propriedades reológicas dos materiais mas sabemos que as propriedades do gel de CaHA já sofrem perda de volume pela degradação do gel de carboxi-metil-celulose diminuindo seu volume em 70% quando usado sozinho como preenchedor^{14,16} entretanto a maior preocupação seria quanto a estabilidade do ácido hialurônico, porém revisões de literatura relataram casos clínicos de sucesso de injeção da mescla previa em pacientes e observaram efeitos de estabilidade de até 12 meses após injeção sugerindo que seria o tempo de durabilidade do ácido

hialurônico e que se manteve estável¹¹.

Sugere-se que quando os preenchimentos que são feitos apenas com CaHA em regiões permitidas da face o uso do AH misturado na CaHA controla a perda de volume que ocorre em 70% quando o gel de carboximetilcelulose da CaHA é degradado¹¹, resultados de pesquisa de satisfação clínica após 3 meses de tratamento com a pré-mistura de AH e CaHA relataram uma satisfação maior com a mescla do que injetar CaHA sozinha¹¹ e em casos de preenchimentos mandibulares o índice de satisfação foi maior com o uso da mescla do que quando o AH foi usado sozinho em regiões de queixo e mandíbula¹³.

Quanto aos efeitos adversos manifestados pela paciente podemos usar a classificação do FDA dos Estados Unidos que os divide em imediatos, precoces ou tardios, os imediatos se apresentam em minutos a horas pós-procedimento, os eventos adversos precoces são os que se apresentam dentro de dias a semanas enquanto os adversos tardios são definidos como aqueles que ocorrem meses a anos depois¹¹, os efeitos alérgicos manifestados na paciente foram efeitos precoces sugerindo que a alergia seja a algum componente da formula do ácido hialurônico ou ao gel de carboximetilcelulose da CaHA, a grande maioria dos autores sugerem ser improvável que o CaHA provoque reações alérgicas ou outras reações adversas devido à alta compatibilidade do composto com o organismo^{6,10,12-13} em biopsias em um pequeno número de pacientes em 1 e 6 meses após a injeção de CaHA na derme mostraram microesferas de CaHA espalhadas na junção dérmica/subcutânea com inflamação mínima e evidência de novas fibras fibroelásticas circundando as microesferas sem migração aparente, sem granuloma, sem ossificações e sem reações de corpo estranho foram observadas de forma histológica em mais de uma análise sugerindo baixas reações adversas ao produto¹² entretanto as mudanças que ocorrem no gel de CaHA após a absorção do gel de carboximetilcelulose da matriz do produto podem sugerir os desconfortos e inchaços intermitentes sentidos pela paciente nas primeiras semanas^{11,14} pois após a absorção completa do gel de carboximetilcelulose que ocorreu após as primeiras semanas^{6,10-14} a paciente parou de apresentar qualquer edema tardio ou desconforto.

Deve se considerar que na face existem zonas de maior perigo para preenchimentos e que o profissional necessita de um bom conhecimento anatômico da vascularização e nervos da face, assim como

uma anamnese detalhada, assepsia e utilização e microcânulas que conferem maior segurança evitando compressão nervosa, oclusão de vasos e embolias por depósito de produto intravascular¹⁹⁻²⁰.

CONCLUSÃO

Clinicamente observou-se que bioestímulo do colágeno pode ser feito com o ácido poli-L-lático ou a hidroxiapatita de cálcio diluída tratando a matriz extra celular e a espessura dérmica sem volume preenchedor, entretanto para as regiões da face que precisaram de volume o uso do ácido hialurônico associado a hidroxiapatita de cálcio conferiu efeito preenchedor com ganho de elasticidade da pele, firmeza tecidual e clareamento cutâneo. As evidências clínicas do caso comprovam resultados encontrados na literatura quanto à segurança para o uso da mescla não oferecendo riscos ao paciente, entretanto, sabe-se que características reológicas dos materiais podem sofrer alterações na viscosidade podendo ou não influenciar na durabilidade. Novos estudos e novas fórmulas pré-fabricadas dessa mescla surgem no mercado a partir das observações clínicas de resultados promissores como os relatados nesse artigo, e com o manejo da indústria química espera-se que o clínico tenha mais produtos pré-fabricados e mais estudos para uso dessa mescla.

REFERÊNCIAS

- Bernardes IN, Coli BA, Machado MA, Ozolins BC, Silvério FR, Vilela CA, et al. Preenchimento com ácido hialurônico - revisão de literatura. *Rev Saude Foco*. 2018;(10):603-12.
- Ulhoa FE, Vieira JEM, Barcelos LC. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial: uma revisão de literatura. *Human Tecnol*. 2021;30(1):59-69.
- Oriá RB, Ferreira FVA, Santana EN, Fernandes MR, Brito GAC. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. *Anais Bras Dermatol*. 2003;78(4):425-34.
- Friess W. Collagen - biomaterial for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 1998;45(98):113-36.
- Franzen JM, Santos JMSR, Zancanaro V. Colágeno: uma abordagem para a estética. *Rev Interdisc Est Saude*. 2013;2(2):49-61.
- Nogueira ICC, Silva NCS. Aplicabilidade dos bioestimuladores de colágeno (Ácido Poli-L-Lático e Hidroxiapatita de Cálcio) no preenchimento dérmico em áreas off-face do corpo. *Res Soc Dev*. 2022;11(8):1-14.
- Flores IC, González JLM. Materiales de relleno en dermatología. *Dermatología Cosmet Med Quirur*. 2011;9(4):275-83.
- Gutowski KA. Hyaluronic acid fillers science and clinical uses. *Clin Plastic Surg*. 2016;43(3):489-96.
- Vasconcelos SCB, Nascente FM, Souza CMD, Sobrinho HMR. O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. *Rev Bras Militar Cienc*. 2020;6(14):8-15.
- Lima NB, Soares LM. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. *Clin Lab Res Den*. 2020;3(2):1-18.
- Gomez NF, Kadouch J. Combining calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid fillers for aesthetic indications: efficacy of an innovative hybrid filler. *Aesth Plast Surg*. 2022;46(1):373-81.
- Tzika TL. A 52-month summary of results using calcium hydroxylapatite for facial soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2008;34(1):9-15.
- Abbud SJM, Pereira PA, Figueiredo MI. Remodelação do mento com implante injetável de hidroxiapatita de cálcio (caha): relato de caso. *Aesthet Orofac Sci*. 2020;2(1):61-71.
- Oliveira CSFP, Almeida TJS, Martins LO, Sorpreso LATM, Finck NS. Hidroxiapatita de cálcio: uma revisão quanto à eficácia, segurança e imagiologia quando usado como preenchedor e como bioestimulador. *Research, Res Soc Dev*. 2021;10(14):1-12.
- Kadouch J, Fakh-Gomez N. A hybrid filler: combining calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid fillers for aesthetic indications. *Am J Cosmet Surg*. 2021;39(3):182-9.
- Godin MS, Majmundar MV, Chrzanowski DS, Dodson KM. Use of radiessse in combination with restylane for facial augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(2):92-97.
- Chang JW, Koo WY, Kim EK, Lee SW, Lee JH. Facial rejuvenation using a mixture of calcium hydroxylapatite filler and hyaluronic acid filler. *J Craniofac Surg*. 2020;31(1):e18-e21.

18. Moradi A, Shirazi A, David R. Nonsurgical chin and jawline augmentation using calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid fillers. *Facial Plast Surg.* 2019;35(2):140-8.
19. Ferreira MCC, Furtado AFO, Vieira MAS, Lopes MRV, Sampaio MAL, Correia FMA, et al. Possíveis complicações após procedimento de preenchimento facial com ácido hialurônico: uma revisão de literatura. *Rev Interfaces.* 2022;10(2):1325-8.
20. Guimarães ACRC, Reis EA, Gomes HS, Gonçalves LF, Pereira NM, MartinsTM, et al. Efeitos deletérios do uso do ácido hialurônico para fins estéticos. *Braz J Health Rev.* 2021;4(2):6103-15.