

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**



**Dissertação**

**Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face:  
Revisão de escopo**

**Bruna Leão Porto**

Pelotas, 2023

**Bruna Leão Porto**

**Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face:  
Revisão de escopo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Clínica Odontológica, ênfase em Prótese Dentária.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Faot  
Coorientador: Prof. Dr. Rafael Ratto de Moraes

Pelotas, 2023

Bruna Leão Porto

Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face:

Revisão de escopo

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, área de concentração Clínica Odontológica, ênfase em Prótese Dentária, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 17/04/2023

Banca Examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Faot

Doutora em Clínica Odontológica pela Universidade Estadual de Campinas

Prof. Dr. Helder Cesar Figueira Júnior

Doutor em Odontologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Noéli Boscato

Doutora em Clínica Odontológica pela Universidade Estadual de Campinas

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marina de Matos Madruga (suplente)

Doutora em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Wellington Luiz de Oliveira da Rosa (suplente)

Doutor em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

P853b Porto, Bruna Leão

Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face : revisão de escopo / Bruna Leão Porto ; Fernanda Faot, orientadora ; Rafael Ratto de Moraes, coorientador. — Pelotas, 2023.

75 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica - ênfase em Prótese dentária, Programa de pós-graduação em Odontologia / Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Harmonização facial. 2. Envelhecimento. 3. Colágeno. 4. Fibroblastos. 5. Preenchedores faciais. I. Faot, Fernanda, orient. II. Moraes, Rafael Ratto de, coorient. III. Título.

Black : D2

## Resumo

PORTO, Bruna Leão. **Bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face: Revisão de escopo.** Orientadora: Fernanda Faot. 2023. 75 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Bioestimuladores de colágeno podem estimular a neoformação de colágeno por meio de uma resposta inflamatória subclínica. Os principais produtos injetáveis do mercado são à base de hidroxapatita de cálcio (CaHA), ácido poli-L-lático (PLLA) e policaprolactona (PCL). O objetivo desta revisão foi mapear a literatura e identificar estudos que utilizaram esses produtos em tratamentos faciais. Uma busca sistematizada foi realizada em seis bases de dados por avaliadoras independentes. Foram incluídos estudos clínicos publicados em inglês entre 2002 e 2022. Foram excluídas revisões, análises de produtos e outros artigos não-originais. Uma planilha de Excel pré-testada foi usada para extração de dados. Os itens extraídos incluíam características dos estudos e detalhes de aplicação dos produtos. Os dados foram sumarizados de forma descritiva. Do total de 6140 registros únicos encontrados, 6039 foram excluídos pelo título/resumo e 49 excluídos na leitura do texto completo, totalizando 52 artigos incluídos. Os estudos foram publicados em 17 revistas científicas, especialmente por autores dos EUA (53,8%) e Alemanha (11,5%). Houve predominância de estudos prospectivos (32,7%) e ensaios randomizados (25%), mas também foram incluídos séries (15,4%) e relatos de caso (13,5%). Houve maior prevalência de estudos envolvendo bioestimuladores à base de CaHA (51,9%) e PLLA (38,5%) e das marcas Radiesse (50%), Scuptra (28,8%) e Ellansé (9,6%). A maioria dos estudos foi patrocinada por empresas (51,9%) e declaração de conflitos de interesse foi pouco frequente (11,5%). A amostra englobou 3025 pacientes e tempo de acompanhamento entre 2 e 108 meses. A aplicação foi realizada em diversas áreas faciais, sendo as mais frequentes o sulco nasolabial (67,3%), bochecha (32,7%), malar e mandíbula (23,1%) e linha de marionete (21,2%). A mistura água ou soro + anestésico foi o diluente mais comum (42,9%), o volume de diluição variou de 0,1 a 10 mL. Para injeção, 75% dos estudos usou agulha. As profundidades de injeção mais comuns foram derme (44,2%) e subcutâneo (38,5%), usando aplicação linear/fios (34,6%) e em leque (23,1%), principalmente. Os estudos reportaram variados desfechos clínicos, especialmente relacionados à segurança dos produtos (42,3%), melhoria da pele (30,8%), alteração de volume ou espessura da pele (26,9%) e satisfação ou qualidade de vida (26,9%). No total, 51,9% dos estudos relataram apenas resultados favoráveis ao uso dos produtos, enquanto 28,8% relataram complicações, sendo as mais frequentes edema (23,3%) e dor temporária (20%). Em conclusão, bioestimuladores de colágeno à base de CaHA, PLLA e PCL já foram avaliados em dezenas de estudos, com diferentes níveis de evidência, aplicados em diversas regiões da face com bons resultados, de forma geral. Esta revisão identificou que os produtos são usados de diferentes formas, incluindo uso *off-label* em alguns casos, com variados detalhes técnicos de aplicação.

Palavras-chave: Harmonização facial. Envelhecimento. Colágeno. Fibroblastos. Preenchedores faciais. Bioestimulação. Produtos faciais. Pele. Neocolagênese.

## Abstract

PORTO, Bruna Leão. **Collagen biostimulators injected in the face: Scoping review**. Advisor: Fernanda Faot. 2023. 75 p. Dissertation (Masters in Dentistry) – School of Dentistry, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2023.

Collagen biostimulators can stimulate collagen neogenesis by a subclinical inflammatory response. The main commercial injectable products are based on calcium hydroxyapatite (CaHA), poly-L-lactic acid (PLLA), and polycaprolactone (PCL). The objective of this review was to map the literature and identify studies that used these products in facial treatments. A systematic search was performed in six databases by independent evaluators. Clinical studies published in English between 2002 and 2022 were included. Reviews, product analyses, and other non-original articles were excluded. A pre-tested Excel spreadsheet was used for data extraction. Extracted items included study characteristics and details of product application. Data were summarized descriptively. From 6140 unique records found, 6039 were excluded by title/abstract, and 49 were excluded in full-text reading, resulting in 52 included articles. The studies were published in 17 scientific journals, especially by authors from the USA (53.8%) and Germany (11.5%). A predominance of prospective studies (32.7%) and randomized trials (25%) was observed, but case series (15.4%) and case reports (13.5%) also were included. There was a higher prevalence of studies involving CaHA (51.9%) and PLLA (38.5%) and brands Radiesse (50%), Sculptra (28.8%), and Ellansé (9.6%). Most studies were sponsored by companies (51.9%), and conflicts of interest were infrequently reported (11.5%). The sample included 3025 patients; follow-up times ranged from 2 to 108 months. The application was performed in various facial areas, with the most frequent being the nasolabial fold (67,3%), cheek (32,7%), malar and mandible (23,1%) and marionette line (21,2%). The most common diluent was water or saline + anesthetic (42.9%), the dilution volume ranged from 0.1 to 10 mL. For injection, 75% of the studies used a needle. The most common injection depths were dermal (44.2%) and subcutaneous (38.5%) applied mainly using linear/threads (34.6%) and fanning (23,1%). The studies reported various clinical outcomes, especially related to product safety (42.3%), skin improvement (30.8%), changes in skin volume or thickness (26.9%), and satisfaction or quality of life (26.9%). In total, 51.9% of the studies reported only favorable results for the use of products, while 28.8% reported complications, with the most frequent being edema (23.3%) and temporary pain (20%). In conclusion, collagen CaHA-, PLLA-, and PCL-based biostimulators have been evaluated in dozens of studies, with varying levels of evidence, applied to different regions of the face with good results overall. This review identified that the products are used in different ways, including off-label use in some cases, with varied technical application details.

Keywords: Facial Harmonization. Aging. Collagen. Fibroblasts. Facial fillers. Biostimulation. Facial products. Skin. Neocollagenesis.

## Sumário

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>1 Introdução .....</b>            | <b>06</b> |
| <b>2 Revisão da Literatura .....</b> | <b>11</b> |
| <b>3 Projeto de Pesquisa .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>4 Artigo .....</b>                | <b>24</b> |
| <b>5 Considerações finais .....</b>  | <b>64</b> |
| <b>Referências .....</b>             | <b>65</b> |

## 1 Introdução

A odontologia reconhece a Harmonização Orofacial (HOF) como uma especialidade da profissão. Dentistas estão habilitadas/os, por lei, a atuar na região da face (LEI Nº 5.081, de 24 de agosto de 1966) e, por resoluções de conselhos federais, a realizarem procedimentos preventivos, abordagens terapêuticas na área que abrange extruturas anexas e afins, superiormente ao osso hioide, até o limite do ponto nasio e, anteriormente, ao tragus (CFO-176, de 06 de setembro de 2016; CFO-198, de 29 de janeiro de 2019). A HOF inclui abordagens acerca de rejuvenescimento facial, tema considerado complexo por seu caráter multifatorial (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). Do ponto de vista fisiológico, o envelhecimento de dentes, cavidade bucal e regiões orofaciais podem resultar na diminuição progressiva da dimensão vertical de oclusão, modificando a aparência externa da face, evidenciada por alterações na conformação dos sulcos nasogenianos e desarmonia do terço inferior da face com as demais partes do rosto (CARDOSO et al., 2014; UPPAL et al., 2013, TURNER; FOX, 1928).

O processo de envelhecimento da região da face envolve três principais aspectos, que podem estar associados, sendo eles: danos causados pelo sol, perda de volume e a flacidez (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). A exposição solar afeta o tecido adiposo branco, com perda de suprimento sanguíneo e atrofiamento (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). A flacidez muscular e dérmica é consequência facilitada por forças teciduais de cisalhamento associadas ao movimento orofacial (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021). A boca e região orofacial contribuem muito para a movimentação muscular na região, pois a mandíbula forma, com o osso temporal do crânio, a articulação temporomandibular, que é movimentada rotineiramente durante a fala e alimentação. A perda de volume ocorre em todos os tecidos da face, incluindo afinamento da pele, perda de gordura superficial e profunda, além de reabsorção óssea (CROWLEY; LIU; DOBKE, 2021).

Em uma pele jovem, há conexão dinâmica do colágeno e de outras proteínas celulares, como o citoesqueleto de actina e vias integrinas; estas, responsáveis por manter alongamento ativo da morfologia do fibroblasto, que secreta o colágeno. A conexão gera força mecânica que ativa o fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF-

$\beta$ ), mediador essencial da transcrição do colágeno (KIM; SHEPPARD; CHAPMAN, 2018). As habilidades das células residentes, como os fibroblastos, de sintetizar e organizar a matriz extracelular são críticas para a morfogênese, angiogênese e cicatrização da pele. O colágeno é o principal responsável pela resistência e elasticidade da pele, além do volume dérmico, correspondendo a cerca de 80% de seu peso seco (DA CUNHA; PARAVIC; MACHADO, 2016).

A formação de rugas é outra consequência da perda de colágeno e tem papel importante no envelhecimento facial. As rugas faciais apresentam diferenças histológicas em relação à pele fotoenvelhecida. Um estudo observou a diminuição significativa do colágeno tipo VII, da elastina e da tropoelastina em rugas estáticas da região da testa (EL-DOMYATI et al., 2014). Os níveis de colágeno tipo I e III foram iguais aos da pele fotoenvelhecida adjacente. A diminuição de colágeno tipo VII parece contribuir, debilitando a união entre epiderme e derme, formando união dermoepidérmica com aparência fina e aplanada que leva à formação de rugas (EL-DOMYATI et al., 2014).

Preenchedores dérmicos, como uma categoria de dispositivos implantáveis, consistem em ampla gama de produtos que diferem em sua composição química, mecanismo de ação, duração, segurança e interação com os tecidos do hospedeiro. Muitos métodos diferentes de categorização foram propostos, baseados, em parte, nessas características diferentes; entretanto, nenhum sistema único e universalmente aceito existe até hoje. Dos sistemas de classificação propostos, aquele baseado no mecanismo de ação primário (MOA), proposto pela primeira vez por Werschler e Narurkar, tem sido amplamente utilizado (VAN LOGHEM; YUTSKOVSKAYA; WERSCHLER, 2015). Este sistema classifica os produtos em bioestimuladores de colágeno, volumizadores ou ambos. Uma categoria dos preenchedores dérmicos envolve biomateriais com capacidade de estimular indiretamente a deposição de colágeno, normalmente denominados bioestimuladores de colágeno, sendo utilizados em abordagens contemporâneas de rejuvenescimento facial.

As principais características físicas, que determinam a capacidade dos preenchedores injetáveis de fornecer volume e sustentação à pele, são sua viscosidade, elasticidade e coesividade (VAN LOGHEM; YUTSKOVSKAYA; WERSCHLER, 2015). A viscosidade mede a capacidade de um preenchedor resistir às forças de cisalhamento dentro de um tecido após a injeção, favorecendo a ação em que o bioestimulador injetado não migre para o tecido circundante. A elasticidade

é uma medida da rigidez de um preenchedor e sua capacidade de resistir à deformação sob pressão, por exemplo, quando injetado através de uma agulha ou submetido aos movimentos faciais. Quanto maior a elasticidade do preenchedor, menor sua deformação sob pressão e maior a força de sustentação que pode fornecer. A coesividade do gel refere-se à capacidade de manter a forma mesmo sob tensão, sendo proporcional ao grau de atração entre as unidades das partículas reticuladas. A coesividade aumenta com o grau de ligação cruzada das unidades dissacarídicas do gel e a concentração de partículas (HERRMANN et al., 2018).

Com relação à composição dos bioestimuladores de colágeno, há variação em relação aos princípios ativos que ocasionam a resposta inflamatória da pele. Os produtos comercialmente disponíveis podem ser à base de hidroxapatita de cálcio (CaHA), ácido poli-L-láctico (PLLA) ou policaprolactona (PLC). Os produtos comercialmente disponíveis mais conhecidos contendo esses princípios ativos são: CaHA - Radiesse (Merz, Frankfurt, Alemanha) e Rennova Diamond (Innovapharma Brasil Farmaceutica Ltda, Goiânia, Brasil); PLLA - Sculptra (Galderma, Zug, Suíça) e Rennova Elleva (Innovapharma Brasil Farmaceutica Ltda, Goiania, Brasil); PCL - Ellansé (Sinclair Pharma, London, England).

O bioestimulador de colágeno à base de CaHA é normalmente composto por microesferas de CaHA suspensas em gel espessado com carboximetilcelulose (WOLLINA; WIEGAND; HIPLER, 2018). Após aplicado, o gel é gradualmente absorvido e as microesferas atuam como estrutura 3D (*scaffold*) para a deposição de colágeno. Em geral, o objetivo é que o efeito dure entre 12 e 18 meses, embora em alguns casos o efeito possa durar mais de 30 meses (BASS et al., 2010). O bioestimulador à base de CaHA pode ser usado em diferentes diluições. A CaHA diluída foi definida como a formulação original de CaHA reconstituída com lidocaína ou solução salina, usando proporção 1:1, enquanto hiperdiluição refere-se à reconstituição, usando razão 1:2 ou (GOLDIE et al., 2018) a CaHA não-diluída pode ser injetada em nível profundo logo acima do periósteo para repor a perda de volume; a CaHA, ligeiramente diluída, pode ser usada para restaurar contornos e proporções no nível subcutâneo; uma versão ainda mais diluída pode ser injetada na derme e subderme para reduzir a flacidez da pele e fornecer uma tez mais lisa e radiante. A injeção subdérmica da CaHA, diluída ou hiperdiluída, para estimular a neocolagênese e regeneração dérmica sem criar efeito de volumização, é um uso *off-label* do produto no entanto requer mais investigações.

O PLLA é comercializado há mais de 15 anos na Europa e, desde 2009, é aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para uso estético no tratamento das rugas relacionadas ao envelhecimento. O PLLA é um polímero sintético, biocompatível e biodegradável, que tem sido usado há mais de três décadas com segurança em várias aplicações biomédicas. O produto é fornecido como pó liofilizado espessado com carboximetilcelulose, devendo ser reconstituído com água estéril antes do uso (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015). A ação do PLLA envolve resposta inflamatória subclínica do tecido, seguida pelo encapsulamento das partículas e fibroplasia, isto é, formação de colágeno. A fibroplasia volumiza os tecidos e produz o desejado resultado cosmético. O resultado é alcançado pela reação do hospedeiro ao produto, que, em geral, leva de três a quatro semanas (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015). O produto também precisa ser diluído, variando de 5 mL a 9 mL, e deixado hidratar por 2 a 24 horas antes de sua aplicação. A injeção do PLLA mal hidratado leva à hidratação *in loco*, podendo gerar aglomerado de produto e resultar em nódulos (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015).

O bioestimulador de colágeno à base de PCL é usualmente composto por 30% de microesferas de PCL espessadas por carboximetilcelulose. O Ellansé da Aqtis Medical (Sinclair, Utrecht, Holanda) foi recentemente lançado e sugere possuir longevidade única com duração de até 4 anos, o que pode ser relevante na busca por resultados de longo prazo (KIM; VAN ABEL, 2015). Um estudo relatou que a lidocaína pode ser misturada com segurança a preenchedores dérmicos de PCL sem alterar negativamente suas propriedades físicas (DE MELO; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, 2012). Outro estudo aponta que a PCL pode ser misturada com solução de cloridrato de lidocaína 2% para sua diluição (BAE et al., 2016).

A HOF é uma especialidade nova e ainda carente de estudos relacionados aos produtos utilizados como preenchedores dérmicos. Com o aumento da demanda de pacientes e maior disponibilidade de fornecedores de biomateriais para uso em aplicações estéticas, incluindo fabricantes nacionais, a satisfação do paciente é um elemento-chave e requer portfólio de produtos seguros e eficazes (VAN LOGHEM; YUTSKOVSKAYA; WERSCHLER, 2015). Bioestimuladores de colágeno têm grande espaço para aplicações orofaciais e a literatura apresenta vários estudos sobre estes produtos, embora ainda com grande variabilidade de desenhos experimentais, tamanho amostral e desfechos clínicos investigados, além de diferentes protocolos de aplicação dos produtos, incluindo detalhes como diluição, tipo de injetante, marcas

mais testadas, entre outras informações. Dessa forma, parece haver espaço para uma revisão da literatura, resumizando os principais estudos sobre esta temática, ajudando a entender o cenário atual acerca da aplicação de bioestimuladores de colágeno na face. O objetivo desta dissertação foi mapear a literatura científica contemporânea e sumarizar informações, assim como evidências disponíveis acerca do uso de bioestimuladores de colágeno aplicados na região da face.

## **2 Revisão da Literatura**

Uma revisão de literatura recentemente publicada (LIMA; SOARES, 2020) revisou e discutiu a utilização dos bioestimuladores de colágeno empregados na HOF, visando o rejuvenescimento da face com base em artigos encontrados nas bases de dados SciELO, BIREME e PubMed, publicados até 2019, nos idiomas inglês e português. Os critérios de inclusão englobaram artigos originais que analisaram ou discutiram sobre os preenchedores cutâneos com capacidade bioestimuladora e o processo de envelhecimento facial; no total, 72 artigos foram considerados elegíveis. No mercado dermatológico, existem quatro preenchedores cutâneos (PLLA, CaHA, PCL e polimetilmetacrilato) que possuem a capacidade de estimular a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada por parte do corpo do paciente. Cada produto possui suas particularidades quanto à composição, o tempo de início do efeito e a durabilidade. 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, já que o profissional deve selecionar o produto ideal para o tratamento de cada paciente.

### **2.1 CaHA**

Berlin et al. (2008) realizaram o estudo com o objetivo de confirmar e, ainda, caracterizar a deposição de colágeno induzida por preenchimento através de tradicional, especial e imunohisto-coloração química (IHC) de tecido com material injetável de preenchedor de CaHA. Cinco indivíduos — com rítes nasolabiais leves a moderadas — foram submetidos a um único tratamento com preenchimento de CaHA. Além disso, 0,1 a 0,2 mL do material de preenchedor foi injetado por via subcutânea na área pós-auricular. Seis meses após o tratamento, todos os indivíduos foram submetidos à biópsia do área pós-auricular. As biópsias foram analisadas usando coloração de hematoxilina e eosina, coloração especial compicrossirius red (PSR) e coloração IHC para colágeno tipos I e III. Logo, o resultado foi que todos os indivíduos completaram o estudo sem complicações. Espécimes de biópsia revelados em

deposição enrugada de colágeno ao redor do material de preenchimento, o que foi confirmado e posteriormente caracterizado, usando coloração PSR e IHC. O aumento do tecido mole, com preenchimento de CaHA, proporcionou a deposição de novo colágeno em longo prazo, circundando as microesferas de preenchedor, o que pode contribuir para a melhoria geral na aparência de rítes tratadas (BERLIN; HUSSAIN; GOLDBERG, 2008).

O estudo de Bass et al. em 2010 avaliou a segurança e eficácia a longo prazo de Radiesse para o tratamento de dobras nasolabiais (DNL). Resultados de longo prazo pós-aprovação agora se estendem a mais de três anos e foram apresentados neste estudo. Ele relata uma fase de extensão de um estudo pré-mercado de 117 pacientes, comparando Radiesse e colágeno (Cosmoplast, Inamed, Santa Bárbara, EUA). Durante o estudo inicial, os pacientes foram tratados com a correção ideal e, em seguida, acompanhados por 12 meses; eles receberam a oferta de retratamento com Radiesse, entre seis e 12 meses, em ambas as dobras para equilibrar a assimetria. Dos 117 indivíduos do estudo de face dividida original com DNL moderado a grave, 102 foram inscritos neste acompanhamento prolongado. Durante este estudo de extensão, os médicos usaram a Escala de Melhoria Estética Global (GAIS) e o exame clínico para avaliar os indivíduos em intervalos de até 39 meses após a última injeção de Radiesse. Quarenta por cento das dobras avaliadas, pelo menos 30 meses após o último tratamento com Radiesse, foram classificadas como “melhoradas” ou melhores no GAIS; entretanto, a melhoria relatada foi substancialmente menor neste ponto de tempo, posterior ao que tinha sido visto em pontos anteriores no estudo pré-mercado, indicando alguma melhora moderada e sustentada em alguns pacientes. Não houve eventos adversos de longo prazo, ou de início tardio, nesses 102 pacientes acompanhados por três anos, incluindo nenhum relato de nódulos, granulomas ou infecções, como os relatados com alguns outros preenchimentos dérmicos. Três anos após a injeção de Radiess, nenhum início retardado, ou eventos adversos de longo prazo, foram relatados. Além disso, muitos pacientes apresentaram alguma melhora cosmética em longo prazo. A durabilidade e segurança de Radiesse é favorável, se comparado com outros preenchedores injetáveis. (BASS et al., 2010)

Courderot-masuyer e colaboradores (2016) investigaram as diferenças entre forças contráteis, desenvolvidas por fibroblastos envelhecidos normais (NF), e fibroblastos enrugados (WF) dos mesmos pacientes, avaliando a perda do tom de pele e, em segundo lugar, avaliando os efeitos de um preenchedor composto de CaHa no

desenvolvimento das forças contráteis da NF e WF. As biópsias foram realizadas em pele enrugada e envelhecida normal de lifting facial vindas de três pacientes. As forças geradas por ambas as linhas de fibroblasto no colágeno tenso reticulados foram quantificadas usando o dispositivo GlaSbox antes e depois da adição de uma mistura composta por CaHa. As forças desenvolvidas por WF foram significativamente menores do que as de NF. Na presença da mistura com CaHa, as forças contráteis desenvolvidas pelo NF normal aumentaram significativamente. WF tratado com CaHa também desenvolveu maior contração de forças em comparação com WF não tratado. A mistura composta por CaHa tende a restaurar as propriedades contráteis de WF para o mesmo nível que NF. Portanto, esse estudo mostra que CaHa tem resultados positivos efeitos gerais sobre o envelhecimento (COURDEROT-MASUYER et al., 2016).

Zerbinati e Calligaro (2018) examinaram os efeitos do tratamento com CaHA na organização molecular do colágeno, em que 5 indivíduos foram programados para abdominoplastia, dois meses após receberem injeções subdérmicas de CaHA. Amostras de tecido local e de uma área contralateral não tratada foram obtidas, e os tecidos foram corados para identificação de fibras de colágeno maduro (tipo I) e também as fibras recém-formadas (tipo III) e avaliadas pela combinação de coloração vermelha de picrosirius e microscopia de luz circular polarizada. A análise morfométrica confirmou que, após o tratamento, a proporção de fibras colágenas tipo III aumentou significativamente em comparação com o colágeno tipo I (ZERBINATI; CALLIGARO, 2018).

Uma revisão das evidências para o uso seguro e eficaz de CaHA diluída no rosto e no corpo, além de recomendações de melhores práticas foram apresentadas por Goldie et al. (2018). Um painel global de médicos especialistas em estética reuniu-se para desenvolver diretrizes baseadas em consenso para o tratamento da flacidez e rugas superficiais, usando CaHA diluída (proporção de 1: 1) e hiperdiluída (proporção 1: 2). CaHA diluída e hiperdiluída estimula a neocolagênese direcionada na área de injeção para melhorar a flacidez e a qualidade da pele, na parte média e inferior do rosto, pescoço, decote, parte superior do braço, abdômen, parte superior das pernas e nádegas. O tratamento pode ser usado como um complemento ao aumento de volume ou combinado com modalidades para resultados ótimos. Os eventos adversos estão relacionados à injeção e incluem hematomas, inchaço, leve

dor e endurecimento. Em peles mais finas e escuras, injeções muito superficiais de CaHA menos diluída podem levar a mais eventos adversos (GOLDIE et al., 2018).

De Almeida et al., em 2019, desenvolveram uma recomendação de consenso para o uso seguro e eficaz de CaHA hiperdiluída para bioestimulação facial e corporal. Uma equipe de 10 especialistas, com vasta experiência em preenchimentos dérmicos e biotratamentos estimulantes para rejuvenescimento facial e corporal, foram convocados para um encontro presencial. O consenso foi definido como a aprovação de 70% a 89% de todos os participantes, enquanto concordância de  $\geq 90\%$  denotou forte consenso. Para bioestimulação, 2 a 3 sessões são geralmente recomendadas com intervalos de 1 a 2 meses. Quanto maior for a diluição usada, menor será o efeito volumizador imediato. É possível que diluições mais altas proporcionem um risco menor de formação de nódulos devido ao acúmulo do produto. A literatura mostra que a CaHA atua como um bioestimulador de colágeno e elastina quando usada não diluída ou diluída até 1:6 (9 mL de diluente para 1,5 mL do produto). Porém, os dados existentes são insuficientes para atestar que uma diluição é superior à outra na estimulação final do colágeno. A relação entre o tamanho da área a ser tratada e a quantidade de produto usado pode variar de acordo com as características locais do tecido, características anatômicas e grau local de frouxidão. Normalmente, 1 seringa (1,5 mL) é usada para tratar uma área de 100 a 300 cm<sup>2</sup>. Ao usar uma cânula, a quantidade de produto por passagem é em torno de 0,1–0,2 mL; com agulha, é de 0,1 mL, com uma distância entre a injeção linear de 2 cm. Para diluição de CaHA, 0,5–1,5 mL de lidocaína a 2%, com ou sem epinefrina, pode ser usada. Se diluições maiores forem necessárias, solução salina é adicionada para atingir o volume final desejado. As cânulas recomendadas são geralmente de calibre 22–25. As agulhas recomendadas são geralmente de calibre 27–30. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para fornecer, aos profissionais, as melhores evidências para as melhores práticas de tratamento (DE ALMEIDA et al., 2019).

## 2.2 PLLA

Narins et al. (2010) compararam a eficácia e segurança do PLLA injetável com colágeno de origem humana no tratamento de rugas nasolabiais através da realização de um estudo randomizado multicêntrico. Um total de 116 pacientes receberam PLLA injetável e 117 receberam colágeno, e as injeções foram realizadas em 1–4 visitas com

3 semanas de intervalo. Os escores para avaliações das rugas foram calculados na triagem, 3 semanas após o tratamento: 3, 6, 9 e 13 meses (para o grupo de PLLA injetável e colágeno); 19 e 25 meses (para o grupo de PLLA injetável). Os dados foram obtidos por meio de entrevistas dos pacientes e formulários de relato de caso. PLLA injetável melhorou significativamente os escores médios da escala de avaliação de rugas (em todos os tempos). As melhorias (até 25 meses após o último tratamento) foram significativamente maiores do que com colágeno para os tempos de pós-tratamento de 3 a 13 meses. Como limitação, foram incluídas apenas mulheres brancas com tipo de pele Fitzpatrick II e III. PLLA injetável mostrou ser bem tolerado, eficaz e de longa duração (até 25 meses) para correção de rugas nasolabiais (NARINS et al., 2010).

Em 2013, Goldberg et al. caracterizaram a resposta do tecido humano ao PLLA injetável, examinando nova formação de colágeno tipo I e III e avaliaram as possíveis respostas inflamatórias. Para tanto, executaram um estudo clínico exploratório aberto, de braço único, com 14 indivíduos saudáveis, que receberam a administração de PLLA injetável e foram, posteriormente, biopsiados por punção em 3, 6 e 12 meses para análise qualitativa de alterações quantitativas do baseline nos tipos de colágeno I e III e de avaliações para respostas inflamatórias. Aumentos quantitativos e qualitativos foram observados para os tipos de colágeno I e III em 3 e 6 meses e foram, estatisticamente, significativos para o colágeno tipo I em 3 e 6 meses. Análises posteriores a 12 meses mostraram que o colágeno nominal aumenta, mas foi prejudicado por dificuldades técnicas. O grau de resposta inflamatória foi semelhante ao baseline em 3, 6 e 12 meses; todos os indivíduos apresentaram inflamação leve ou nenhuma inflamação após baseline. Os eventos adversos foram leves. Os resultados desse estudo mostraram que após a administração de PLLA injetável observou-se a estimulação, estatisticamente significativa, de colágeno tipo I sem, ou leve, resposta inflamatória (GOLDBERG et al., 2013).

Stein e colaboradores (2015) investigaram a reação do tecido humano ao PLLA, em um estudo de braço único, prospectivo, randomizado, realizado em 21 voluntários, a fim de fechar a lacuna entre a falta de conhecimento molecular e bioquímico e o efeito clínico do PLLA. A expressão de mRNA de genes relacionados ao metabolismo do colágeno foi analisada por PCR quantitativo e a respectiva expressão de proteínas foi estudada imunohistoquimicamente. Vinte e uma mulheres pós-menopáusicas saudáveis, com idade entre 56 e 75 anos, com fototipos de pele I

e II participaram voluntariamente do estudo por 20 meses de acompanhamento, período em que cada uma recebeu um total de 1200 mg de PLLA divididos entre os dois braços. Como resultado, macrófagos foram encontrados próximos ao PLLA; fibroblastos foram encontrados ao lado; estruturas positivas indicaram miofibroblastos e neovascularização. Colágeno substancial tipo III de deposição foi detectada próximo a partículas de PLLA e colágeno tipo I foi encontrado na periferia de PLLA. Expressão de mRNA para transcritos de colágeno tipo I e III, bem como para TGFb1 e TIMP1, foi regulada positivamente de forma significativa. O aumento induzido por PLLA é provavelmente baseado na orquestração da formação de cápsulas de macrófagos, miofibroblastos e fibras de colágeno tipo I e III. Degradação mais lenta de partículas de PLLA foi mais observada do que descrita anteriormente, sendo as partículas de PLLA ainda recuperáveis 28 meses após a aplicação subcutânea (STEIN et al., 2015).

O estudo de Kim et al. (2019) teve como objetivo avaliar os efeitos produtores de colágeno, a partir da injeção de PDO em pó, em comparação com a injeção de PLLA em um modelo murino. Amostras de tecido da pele dorsal dos ratos foram obtidas por meio de biópsia para exame histológico de 1, 2 e 12 semanas após o procedimento. O estudo histopatológico revelou uma grande reação de granuloma de corpo estranho em torno do PDO, composto de material filamentosos basofílico amorfo e azul marinho. Em torno do PLLA, os achados das biópsias mostraram induções a reações granulomatosas com número abundante de macrófagos e células gigantes multinucleadas. Em conclusão, o PDO afetou o aumento do colágeno na forma de pó da mesma forma que o PLLA. Entretanto, concentrações e meios devem ser ainda melhorados para evitar obstruções e manter uma distribuição uniforme do conteúdo, além de que novos estudos devem ser realizados para confirmar a produção prolongada de colágeno (KIM et al., 2019).

O estudo *in vitro* de Ray e Ta (2020) investigou se os materiais de PLLA em nanoescala são capazes de estimular a síntese de colágeno. As nanopartículas de PLLA foram preparadas pelo método de emulsão e evaporação de solvente e seu efeito na síntese de colágeno foi estudado usando uma única cultura de células de fibroblastos e uma cocultura de fibroblastos e macrófagos. A distribuição e o tamanho das nanopartículas foram medidos por espalhamento dinâmico de luz. Os fibroblastos tratados com PLLA não mostraram qualquer estimulação para síntese de colágeno em todas as concentrações (30, 100 e 300 g/mL). Uma vez que as nanopartículas de PLLA não podem estimular a síntese de colágeno em culturas únicas de fibroblastos,

a estimulação da síntese de colágeno foi também testada em coculturas de fibroblastos/macrófagos nas mesmas concentrações. A síntese de colágeno pôde ser observada quando a cocultura foi tratada com 100 g/mL de PLLA, uma concentração mais alta (300 g/mL); no entanto, não afetou significativamente o estímulo da síntese de colágeno. Assim, o principal achado deste estudo consistiu na descoberta de que uma única cultura de fibroblastos não é capaz de aumentar a síntese de colágeno, enquanto uma cocultura de fibroblastos e macrófagos se mostra mais eficiente para a realização de estudos *in vitro* (RAY; TA, 2020).

Cabral et al. (2020) avaliaram os efeitos na síntese de colágeno do CaHA e PLLA por meio de um estudo *in vitro* e *in vivo*. Para o estudo *in vitro*, culturas de células de fibroblastos dérmicos humanos foram suplementadas com CaHA ou PLLA por 24, 48 e 72 horas e foram avaliadas através de testes de: 1) proliferação celular, 2) viabilidade celular e 3) quantificação do colágeno tipo I por ELISA. Para o estudo *in vivo*, CaHA ou PLLA foi injetado na derme de ratos Wistar e os tecidos foram coletados após 15, 30 e 60 dias para avaliação histológica e por quantificação do colágeno tipo I por Western blotting. Em 72 horas, alta proliferação celular foi observada para CaHA em comparação com o controle. As culturas expostas a PLLA exibiram uma redução na proliferação e viabilidade celular em comparação com o controle em todos os momentos. A expressão do colágeno tipo I foi maior em culturas expostas à CaHA ou ao PLLA em comparação ao controle. A análise histológica mostrou a presença de células multinucleadas apenas no grupo de PLLA em todos os momentos experimentais. A análise de Western blotting revelou alto teor de colágeno tipo I em CaHA em comparação com PLLA. Assim, esse estudo abordou o efeito potencialmente desfavorável ao preenchedor dérmico PLLA no fenótipo do fibroblasto, com possíveis complicações clínicas, ao contrário do CaHA.

### **2.3 PCL**

O estudo de Kim e Van Abel (2015) investigou se o preenchimento dérmico à base de PCL induz neocolagênese em tecido humano por análise histológica. Dois pacientes, incluídos no estudo, dispostos a se submeter à cirurgia de elevação da têmpora, foram injetados intredermicamente com o preenchimento dérmico à base de PCL. Treze meses após a injeção, as biópsias foram obtidas para análise histológica subsequente. Análise histológica do tecido obtido das biópsias (13 meses após a

injeção) revelou que o preenchimento dérmico à base de PCL mostra a formação de colágeno ao redor das partículas de PCL e, portanto, suporta achados semelhantes, anteriormente mostrados, em tecido de coelho. Em conclusão, as partículas de PCL são mantidas em seu estado original 13 meses após a injeção (KIM; VAN ABEL, 2015).

Bae et al. (2016) avaliaram a segurança e eficácia do aumento da testa usando um preenchimento dérmico à base de PCL, pois até onde sabe, nenhum estudo relatou essas avaliações. A população do estudo consistiu em 58 pacientes (98% mulheres), com idade entre 20 e 65 anos, submetidas a preenchimento frontal (testa) com preenchimento dérmico à base de PCL. Os pesquisadores usaram a Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) para avaliar sua eficácia em 1, 3, 6, 12 e 24 meses de pós-operatório. A pontuação média do GAIS foi  $2,14 \pm 0,95$  (1 mês),  $2,38 \pm 0,77$  (3 meses),  $2,50 \pm 0,76$  (6 meses),  $2,45 \pm 0,52$  (12 meses) e  $2,33 \pm 0,50$  (24 meses). As pontuações aumentaram, acentuadamente, de 1 a 3 meses e foram mantidas em 24 meses. Os autores concluíram que o preenchimento dérmico à base de PCL é uma boa opção para o aumento dos tecidos moles da testa, pois é seguro e tem eficácia cosmética favorável de longa duração (BAE et al., 2016).

Jeong et al. (2020) compararam a eficácia e segurança de um novo preenchimento dérmico a base de PCL com um preenchimento dérmico purificado de polinucleotídico (RJR), que é um preenchedor dérmico bioestimulante composto por macromoléculas com concentração de 20 mg/mL de polinucleotídeos altamente purificados de origem natural. O RJR é conhecido por exercer um efeito volumizante e neocolagênico na pele e foi selecionado como controle devido à sua semelhança com PLC em termos de mecanismo de ação. Um total de 30 indivíduos, com rugas simétricas de 2-4 pontos na escala de classificação de pés de galinha (CFGs), foram inscritos; paciente e avaliador cego, em estudo de face dividida. Cada sujeito foi aleatorizado para receber injeções de PCL ou RJR em seus pés de galinha, em lado direito ou esquerdo. Em 4 e 12 semanas, todos os participantes foram avaliados usando a GAIS. Nenhuma diferença significativa nos valores CFGs, GAIS e Ra foi detectada entre PCL e RJR em 12 semanas. O novo preenchimento dérmico à base de PCL mostrou eficácia adequada e segurança, ampliando as possibilidades de seleção no tratamento de pés de galinha (JEONG et al., 2020).

O estudo de Know et al. (2019) teve como objetivo avaliar biocaracterísticas físicas, segurança e neocolagênese de recém-desenvolvidos preenchedores

bioestimuladores de colágeno à base de PDO em comparação com PLLA e PCL; além disso, investigar a eficácia do bioestimulador PDO em modelo de fotoenvelhecimento em camundongos sem pelos. Um total de 24 camundongos sem pelos, fêmeas, (SKH1-Hr hr) foram divididos, aleatoriamente, em três grupos e injetados com preenchedores PDO, PLLA ou PCL. A durabilidade dos preenchedores foi avaliada em 0, 3 dias e 1, 4, 8, 12 semanas após a injeção usando o folliscope e PRIMOS. Para determinar a biocompatibilidade e neocolagênese, a avaliação histológica foi realizada em 1, 4, 8 e 12 semanas após a injeção. A eficácia também foi avaliada com base na rugosidade da superfície da pele usando PRIMOS em um modelo de fotoenvelhecimento de camundongo sem pelos. No teste de morfologia das partículas, as microesferas PDO tinham uma superfície irregular, eram esféricas e de tamanho uniforme. O preenchimento PDO demonstrou neocolagênese semelhante e resposta inflamatória a outros estimuladores de colágeno. O preenchedor PDO mostrou melhor biodegradabilidade do que os preenchedores PLLA e PCL. No modelo de fotoenvelhecimento dos camundongos sem pelos, havia uma diminuição estatisticamente significativa na aspereza da superfície da pele após a injeção de preenchimento PDO. Os dados sugeriram que o preenchimento de PDO, estimulador de colágeno recentemente desenvolvido, pode ser uma opção segura e eficaz para correção de perda de volume e rejuvenescimento de pele fotoenvelhecida (KWON et al., 2019).

Kim (2019) avaliou o espessamento dérmico, reação do tecido na derme, longevidade das partículas de PCL na derme e incidência de efeitos adversos após preenchimento intradérmico à base de injeções de PCL. Neste estudo prospectivo, 13 pacientes receberam uma única injeção PCL diluído a 0,5 mL na derme facial, exceto na têmpora direita para estudo de controle intraindivíduo. Após tratamento de 1 ano, os pacientes foram submetidos a uma cirurgia de levantamento das têmporas e, durante a cirurgia, biópsias foram obtidas a espécimes para avaliação em microscopia de luz. Uma biópsia adicional foi realizada 2 semanas e 4 anos após o tratamento para 3 indivíduos. A taxa média de aumento da espessura da pele temporal nos espécimes (n=117 pontos em 13 pacientes), após 1 ano de tratamento, aumentou  $27 \pm 9\%$ . Em média, a espessura da pele facial (n = 39 pontos em 13 pacientes), mensurada por ultrassom, após 1 ano aumentou  $21 \pm 4\%$ . Ao redor das partículas de PCL, muitos fibroblastos, células gigantes, novo capilar, novo colágeno e fibras elásticas foram encontrados em várias manchas. A espessura da derme facial aumentou após a

injeção intradérmica de PCL por neocolagênese para tratar a atrofia da pele. Os resultados desse estudo permitiram concluir que a longevidade do PCL pode durar mais de quatro anos na derme (KIM, 2019).

O estudo *in vivo* realizado por Yanatma et al. (2021) comparou os efeitos dos preenchedores de PCL e CaHA na espessura da derme, número de fibroblastos, colágeno tipo 1 e tipo 3, histológica e imunohistoquimicamente na pele de ratos. Um total de 30 ratos fêmeas foram divididos em grupo controle, PCL e CaHA. Amostras de tecido colhidas, no segundo e quarto mês, foram coradas com hematoxilina-eosina, tricrômio de Masson, colágeno tipo 1 e 3 e anticorpos imunohistoquímicos. A densidade de colágeno foi comparada quantitativamente. Aos 2 e 4 meses, a densidade do colágeno aumentou em ambos os grupos de preenchimento em comparação com o grupo de controle. Diferença significativa entre a densidade de colágeno ou os escores H de colágeno tipo 1 e tipo 3 não foi observada nos grupos de preenchimento. O número de núcleos de fibroblastos foi significativamente maior no grupo PCL em 4 meses em comparação com os outros dois grupos. A espessura da derme foi superior em ambos os grupos de preenchimento em comparação ao grupo controle no quarto mês, não havendo diferença significativa entre os grupos de preenchimento. Os resultados evidenciaram que os preenchimentos PCL e CaHA são eficazes no aumento da densidade de colágeno dérmico, quantidade de colágeno tipo 1 e tipo 3 e na prevenção da atrofia dérmica; não se observou nenhuma vantagem de uns sobre os outros. Por fim, o preenchimento de PCL forneceu mais aumento de fibroblastos em comparação com CaHA e o efeito de estimular a proliferação de fibroblastos foi mais demorado (YANATMA et al., 2021).

### **3 Projeto de Pesquisa**

A seguir é transcrita a metodologia proposta para a revisão de escopo contida no projeto de dissertação de Mestrado qualificado e aprovado na data de 11/11/2021 em banca examinadora composta pelas Prof<sup>as</sup>. D<sup>ras</sup>. Fernanda Faot, Camila Sonego e Izabel Cristina Custodio de Souza. O objetivo da pesquisa proposta era estudar bioestimuladores de colágeno aplicados na região da face por meio do mapeamento da literatura científica e identificação de estudos que utilizaram produtos injetáveis com capacidade bioestimulatória de colágeno na região da face.

#### **3.1 Metodologia**

##### **3.1.1 Protocolo e registro**

O protocolo deste estudo, após revisão e finalização, será registrado no repositório online Open Science Framework (<https://osf.io/>) previamente ao início das buscas. Este protocolo é baseado na estrutura proposta por Peters et al. (2015). A redação da dissertação e do artigo resultados deste projeto irá aderir ao guia de reporte PRISMA-ScR: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalysis Extension for Scoping Reviews* (TRICCO et al. 2018).

##### **3.1.2 Critérios de elegibilidade**

No escopo desta revisão, projeta-se incluir artigos originais que investigaram a aplicação de bioestimuladores de colágeno injetáveis na região da face, isto é, relatos de caso, séries de caso, estudos observacionais ou clínicos, prospectivos ou retrospectivos, que tenham investigado a aplicação dos produtos citados na região de interesse com a expressa finalidade de bioestimulação de colágeno. Serão excluídos estudos que não avaliem desfechos que possam ser relacionados à bioestimulação de colágeno.

### 3.1.3 Fontes de informação e estratégia de busca

Cinco bases de dados eletrônicas serão pesquisadas independentemente por duas revisoras: PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science e OpenGrey. Para desenvolvimento da estratégia de busca, os seguintes termos MeSH foram encontrados no PubMed: ‘collagen’, ‘calcium hydroxyapatite’, ‘poly-L-lactic acid’ e ‘polycaprolactone’, além de sinônimos. Entendendo que muitos produtos cosméticos são conhecidos por seus nomes comerciais, a estratégia de busca adicionará também nomes de produtos comercializados internacionalmente que foram encontrados durante a etapa de revisão da literatura. Uma estratégia de busca inicial é apresentada na Tabela 1. A busca será adaptada às outras bases de dados. Não haverá limitação de data ou idioma de publicação. As revisoras pesquisarão também manualmente as listas de referência dos artigos incluídos para busca de estudos adicionais relevantes, aplicando os mesmos critérios de elegibilidade. Duas bases de registro de estudos clínicos também serão pesquisadas para identificar presença de viés de publicação: ClinicalTrials.gov e clinicaltrials.gov e ensaiosclinicos.gov.br.

Tabela 1 – Estratégia e busca a ser utilizada no PubMed e adaptada para as outras bases de dados

#### Termos de busca

#5 Search #1 OR #2 OR #3 AND #4

#4 face OR faces OR visage OR facial

#3 Radiesse OR Rennova Diamond OR Sculptra OR Rennova Elleva OR Ellansé #2 calcium hydroxyapatite OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR polycaprolactone OR poly(caprolactone)

#1 collagen

Fonte: PubMed MeSH Advanced Search Builder.

### 3.1.4 Seleção das fontes de evidência

Os resultados das buscas nas diferentes bases de dados serão exportados para o programa Mendeley (Londres, Inglaterra, Reino Unido) para remoção das duplicatas. Os registros únicos serão então importados para a plataforma Rayyan que ajuda na gestão online de revisões sistemáticas (Qatar Computing Research Institute, Doha, Catar). Títulos e resumos serão examinados independentemente pelas duas revisoras, que determinarão se os estudos devem ou não ser considerados para

leitura em texto completo. Discordância quanto aos critérios de elegibilidade serão resolvidas por meio de discussão e consenso, sendo possível a consulta a um/a terceiro revisor/a. Não haverá exclusão de artigos com base na fonte da publicação.

### **3.1.5 Mapeamento dos dados, análise crítica das fontes de evidência e síntese de resultados**

Uma planilha modelo para extração dos dados será desenvolvida no MS Excel para Windows (Microsoft, Redmond, Washington, EUA). A planilha será inicialmente testada por duas revisoras para chegar a um consenso sobre quais dados coletar e como realizar a coleta. Para isso, 5 artigos oriundos das buscas e incluídos para leitura do texto completo serão aleatoriamente selecionados e a extração dos dados realizada de forma independente para treinamento. Após ajustes que forem necessários na planilha, a coleta de dados será realizada de forma independente pelas revisoras e discrepâncias serão analisadas e resolvidas por consenso, sendo possível a consulta a um/a terceiro revisor/a no processo. Inicialmente, projeta-se que os seguintes dados serão extraídos para síntese dos resultados e mapeamento das evidências: ano de publicação; autores; país do autor correspondente; objetivo do estudo; delineamento do estudo; número de pacientes; tipos bioestimuladores de colágeno testados; marca dos produtos; diluição dos produtos; local de aplicação na face; forma de aplicação; profundidade de aplicação; volume de produto; número de sessões de aplicação; desfechos analisados no estudo; principais achados. Os dados serão analisados descritivamente e qualitativamente, sendo apresentados por meio de tabelas e figuras. A análise crítica das fontes de evidência levará em consideração primariamente o delineamento dos estudos incluídos.

## 4 Artigo

### Bioestimuladores de colágeno em tratamentos faciais: Revisão de escopo<sup>1</sup>

*Collagen biostimulators in facial treatments: A scoping review*

Bruna L. Porto<sup>1</sup>, Salma Salybi<sup>1</sup>, Maristela M. Lobo<sup>2</sup>, Fernanda Faot<sup>1</sup>, Rafael R. Moraes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas; <sup>2</sup> Faculdade São Leopoldo Mandic

#### 4.1 Introdução

O envelhecimento da pele e a formação de rugas estão associados à remodelações ósseas, atrofia ou reposição das bolsas de gordura<sup>1</sup>, redução na produção de colágeno, uma proteína estrutural da derme que, junto com a elastina, fornecem resistência à tração e elasticidade à pele, sendo o colágeno principal responsável pelo volume dérmico.<sup>2-3</sup> A reposição de volume dérmico é uma reconhecida etapa na obtenção de resultados de rejuvenescimento facial,<sup>4-5</sup> incluindo restauração de volume, redefinição de contornos redução de rugas. Preenchedores dérmicos consistem em uma ampla gama de produtos que diferem em sua composição química, mecanismo de ação, duração, segurança e interação com os tecidos do hospedeiro.<sup>6</sup> Uma categoria de preenchedores dérmicos envolve biomateriais com capacidade de estimular produção e proliferação de colágeno, elastina e fibroblastos dérmicos, normalmente denominados bioestimuladores de colágeno.<sup>7</sup>

A categoria de bioestimuladores de colágeno envolve biomateriais compostos por hidroxiapatita de cálcio (CaHA), ácido poli-L-láctico (PLLA) e policaprolactona

---

<sup>1</sup> Este artigo será traduzido para o inglês e submetido à apreciação no periódico *Aesthetic Surgery Journal*. O artigo é apresentado de acordo com as normas de submissão da revista.

(PLC), entre outros princípios ativos. Esses produtos podem ser usados em diferentes diluições dependendo da finalidade de sua aplicação, variando da forma não-diluída até a hiperdiluída. Entretanto ao se investigar o papel da diluição da CaHA e a difusão na distribuição das microesferas e o efeito da concentração na produção de colágeno sugere-se que o contato direto com as microesferas, independente da concentração, é o fator chave para induzir a neocolagênese.<sup>8</sup> Além da diluição variada, os produtos comercialmente disponíveis apresentam diferenças quanto as formas de aplicação, instrumento utilizado, forma de injeção e local ideal para depositar o material sem causar danos ao paciente, volume para diferentes resultados, quantidade de sessões e frequência.<sup>9</sup>

Diferentes consensos sobre uso de bioestimuladores de colágeno,<sup>10-12</sup> incluindo a região facial foram desenvolvidos por profissionais com experiência em preenchimentos dérmicos com a finalidade de apoiar a segurança e eficácia dos tratamentos com o uso de bioestimuladores de colágeno para rejuvenescimento facial. Entretanto, apontam também que há muita variação nas opções e protocolos clínicos, sugerindo que mais evidências clínicas são necessárias para aprimorar as práticas de tratamento. Mesmo entre especialistas não há unanimidade sobre diluições, áreas da face e profundidade de aplicação. A heterogeneidade de indicações e usos envolve também variações anatômicas, estéticas e questões culturais entre pessoas.<sup>12</sup>

Com o aumento da demanda de pacientes e maior disponibilidade de fornecedores de biomateriais para uso em aplicações estéticas, a satisfação dos pacientes é elemento-chave na rotina clínica e requer portfólio de produtos seguros e eficazes.<sup>14</sup> Bioestimuladores de colágeno têm grande espaço para aplicações orofaciais e a literatura apresenta vários estudos sobre estes produtos, embora a revisão mais recente encontrada não menciona a PLC na sua estratégia de busca<sup>15</sup> e há ainda grande variabilidade de desenhos experimentais, tamanho amostral e desfechos clínicos investigados, além de diferentes protocolos de aplicação dos produtos, incluindo detalhes como diluição, tipo de injetante, marcas mais testadas, entre outras informações. Dessa forma, parece haver espaço para uma revisão da literatura resumizando os principais estudos sobre esta temática, ajudando a entender o cenário atual acerca da aplicação de bioestimuladores de colágeno na face.

O objetivo desta revisão de escopo é mapear a literatura científica e identificar estudos clínicos que utilizaram produtos absorvíveis e injetáveis com capacidade bioestimulação de colágeno em tratamentos faciais (CaHA, PLLA e PCL). Além de

resumir as características dos artigos e seus principais resultados, esta revisão objetivou identificar os pontos fortes, limitações e lacunas da pesquisa em relação ao estudo dos bioestimuladores de colágeno aplicados em tratamentos faciais.

## **4.2 Metodologia**

O protocolo desta revisão de escopo foi publicado anteriormente à realização do estudo e está disponível no link [osf.io/m9gbt](https://osf.io/m9gbt) (DOI 10.17605/OSF.IO/KWGDY). A questão geral que guiou a revisão foi "Como os produtos bioestimuladores de colágeno absorvíveis e injetáveis estão sendo utilizados em tratamentos faciais e quais as características dos estudos disponíveis na literatura?". O relato deste artigo seguiu as recomendações do PRISMA-ScR: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*.<sup>16</sup> O checklist preenchido é apresentado no Material Suplementar 1.

### **4.2.1 Critérios de inclusão**

Estudos clínicos que avaliaram o uso clínico de bioestimuladores de colágeno injetáveis aplicados na face foram incluídos conforme apresentado na Tabela 1. Os participantes eram pacientes que passaram somente por tratamentos faciais com os produtos. Os estudos clínicos incluídos podiam ser ensaios clínicos randomizados ou não-randomizados, estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos, estudos de coorte, séries de casos ou relatos de casos. Somente estudos avaliando produtos à base de CaHA, PLLA e PLC foram incluídos porque são materiais absorvíveis e biodegradáveis. Além disso, apenas estudos publicados nos últimos 20 anos (2002-2022) foram incluídos para restringir a análise a um período mais recente em que os 3 bioestimuladores de colágeno de interesse estivessem disponíveis. O idioma dos estudos foi restrito ao inglês para contemplar as bases de dados internacionais utilizadas.

Tabela 1. Regiões faciais consideradas para inclusão dos estudos\*

---

Bochecha, queixo, columela, arco do cupido, olho, sobrancelha, testa, glabella, mandíbula, lábio, área malar (zigomático), mandíbula, linha de marionete, nariz, área periorbital, área perioral, pogônio, área pré-auricular, pré-papada, área submalar, olheira, tempora

---

\*Embora bioestimuladores de colágeno não sejam indicados para algumas das regiões faciais apresentadas, essas regiões foram incluídas a fim de ampliar todos os potenciais usos de bioestimuladores apresentados na literatura.

#### 4.2.2 Critérios de exclusão

Estudos que não fossem artigos clínicos originais, por exemplo, estudos de laboratório revisões de dados secundários, análises de produtos, artigos de recomendação clínica, opiniões, cartas, protocolos, registros de estudos e editoriais foram excluídos. Além disso, foram excluídos estudos que avaliaram poli(metacrilato de metila) (PMMA) ou bioestimuladores de colágeno que não fossem à base de CaHA, PLLA, PLC, além de estudos que avaliassem produtos não-injetáveis e tratamentos realizados em regiões que não incluam a face.

#### 4.2.3 Estratégia de busca

Uma pesquisa sistemática foi realizada em 5 bases de dados internacionais por duas pesquisadoras independentes (BLP, SS): PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library, usando as estratégias de pesquisa mostradas na Tabela 2. As estratégias de pesquisa foram desenvolvidas iterativamente com contribuições de todos os investigadores. A literatura cinzenta foi revisada por meio da análise dos 100 primeiros resultados classificados por relevância no Google Acadêmico, resultando em 6 bases de dados. A estratégia de busca no Google Acadêmico incluiu apenas os termos 'collagen', 'bioestimulator' e 'face'. As referências de todos os estudos incluídos foram manualmente avaliadas para elegibilidade adicional. Registros de estudo e *preprints* não foram pesquisados ou incluídos.

Tabela 2. Estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados eletrônicas

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PubMed/<br>MEDLINE | (calcium hydroxyapatite OR calcium hydroxylapatite OR CaHA OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR PLLA OR polycaprolactone OR PCL OR Radiesse OR Rennova Diamond OR Crystalys Luminera OR Sculptra OR Lanluma OR Rennova Elleva OR Ellansé OR filler OR fillers OR dermal filler OR dermal fillers) AND (collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR collagen-stimulator OR collagen-stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant) AND (face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupid's bow OR dark circles OR eyebrow OR forehead OR frontonasal OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiomental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR nose OR orbital OR periorbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear trough OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| EMBASE             | ((('calcium hydroxyapatite'/exp OR 'calcium hydroxyapatite' OR (('calcium'/exp OR calcium) AND ('hydroxyapatite'/exp OR hydroxyapatite)) OR 'calcium hydroxylapatite'/exp OR 'calcium hydroxylapatite' OR (('calcium'/exp OR calcium) AND ('hydroxylapatite'/exp OR hydroxylapatite)) OR caha OR 'poly-L-lactic acid'/exp OR 'poly-L-lactic acid' OR ('poly L lactic' AND ('acid'/exp OR acid)) OR poly) AND('lactic acid'/exp OR 'lactic acid' OR (lactic AND ('acid'/exp OR acid))) OR 'polylactic acid'/exp OR 'polylactic acid' OR (polylactic AND ('acid'/exp OR acid)) OR plla OR 'polycaprolactone'/exp OR polycaprolactone OR pcl OR 'radiesse'/exp OR radiesse OR 'rennova diamond' OR (rennova AND ('diamond'/exp OR diamond)) OR 'crystalys luminera' OR (crystalys AND luminera) OR 'sculptra'/exp OR sculptra OR lanluma OR 'rennova elleva' OR (rennova AND elleva) OR ellansé OR 'filler'/exp OR filler OR fillers OR 'dermal filler'/exp OR 'dermal filler' OR (dermal AND ('filler'/exp OR filler)) OR 'dermal fillers'/exp OR 'dermal fillers' OR (dermal AND fillers)) AND ('collagen'/exp OR collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR 'stimulator'/exp OR stimulator OR stimulators OR 'collagen stimulator' OR 'collagen stimulators' OR 'stimulation'/exp OR stimulation OR 'collagen stimulating' OR stimulating OR stimulatory OR 'stimulant'/exp OR stimulant) AND ('face'/exp OR face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR 'wrinkles'/exp OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR 'cheek'/exp OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR 'chin'/exp OR chin OR 'columella'/exp OR columella OR commissure OR 'cupids bow' OR (cupids AND bow) OR 'dark circles' OR (('dark'/exp OR dark) AND circles) OR 'eyebrow'/exp OR eyebrow OR 'forehead'/exp OR forehead OR frontonasal OR 'glabella'/exp OR glabella OR infraorbital OR 'jaw'/exp OR jaw OR jawline OR labiomental OR 'lip'/exp OR lip OR 'lips'/exp OR lips OR malar OR 'mandible'/exp OR mandible OR marionette OR nasolabial OR 'nose'/exp OR nose OR 'orbital'/exp OR orbital OR periorbital OR perioral OR 'pogonion'/exp OR pogonion OR 'pre auricular' OR prejowl OR 'pre jowl' OR submalar OR 'tear trough'/exp OR 'tear trough' OR (('tear'/exp OR tear) AND trough) OR 'temple'/exp OR temple OR tubercle OR 'vermilion'/exp OR vermilion OR zygomatic) |
| Scopus             | (hydroxyapatite OR hydroxylapatite OR caha AND poly-L-lactic OR polylactic OR plla OR polycaprolactone OR pcl OR radiesse OR rennova OR luminera OR sculptra OR lanluma OR elleva OR ellansé OR filler OR dermal) AND (collagen OR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant) AND (face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR bony AND dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupids OR circles OR eyebrow OR forehead OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiamental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR orbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Web of Science   | TS=((calcium hydroxyapatite OR calcium hydroxylapatite OR CaHA OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR PLLA OR polycaprolactone OR PCL OR Radiesse OR Rennova Diamond OR Crystalys Luminera OR Sculptra OR Lanluma OR Rennova Elleva OR Ellansé OR filler OR fillers OR dermal filler OR dermal fillers))TS=((collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR collagen-stimulator OR collagen-stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant))TS=((face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupids OR bow OR dark circles OR eyebrow OR forehead OR frontonasal OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiamental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR nose OR orbital OR periorbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear OR trough OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic)) |
| Cochrane Library | (calcium hydroxyapatite OR calcium hydroxylapatite OR CaHA OR poly-L-lactic acid OR poly (lactic acid) OR polylactic acid OR PLLA OR polycaprolactone OR PCL OR Radiesse OR Rennova Diamond OR Crystalys Luminera OR Sculptra OR Lanluma OR Rennova Elleva OR Ellansé OR filler OR fillers OR dermal filler OR dermal fillers) AND (collagen OR collagenesis OR neocollagenesis OR stimulator OR stimulators OR collagen-stimulator OR collagen-stimulators OR stimulation OR collagen-stimulating OR stimulating OR stimulatory OR stimulant) AND (face OR faces OR facial OR visage OR visagism OR lines OR wrinkles OR folds OR sulcus OR dorsum OR cheek OR cheeks OR cheekbones OR chin OR columella OR commissure OR cupids OR bow OR dark circles OR eyebrow OR forehead OR frontonasal OR glabella OR infraorbital OR jaw OR jawline OR labiamental OR lip OR lips OR malar OR mandible OR marionette OR nasolabial OR nose OR orbital OR periorbital OR perioral OR pogonion OR pre-auricular OR prejowl OR pre-jowl OR submalar OR tear OR trough OR temple OR tubercle OR vermilion OR zygomatic)      |

#### 4.2.4 Seleção das fontes de evidência

As pesquisas nas bases de dados eletrônicas foram exportadas como arquivos no formato RIS e importadas para no software de gerenciamento de referência Mendeley (Elsevier, Holanda) para remoção das duplicatas. A lista com registros sem

duplicatas foi transferida para o aplicativo Rayyan e as duas pesquisadoras independentes (BLP, SS) identificaram os artigos, analisando primeiro títulos e resumos, quanto à relevância e elegibilidade. Esta etapa da pesquisa iniciou com um teste piloto com os primeiros 100 registros, sendo o treinamento supervisionado por um pesquisador mais experiente. Da lista completa, os registros recuperados foram classificados como incluídos, excluídos ou incertos. Artigos completos incluídos e registros incertos passaram então por nova triagem para verificação dos critérios de elegibilidade pelas mesmas revisoras. Discrepâncias na triagem de títulos/resumos e textos completos foram resolvidas por discussão e consenso; em caso de dúvida um terceiro revisor foi consultado. Não houve exclusão de artigos com base na fonte de publicação.

#### **4.2.5 Extração e apresentação de dados**

Uma planilha no MS Excel foi criada para extração dos dados. A planilha foi testada em experimento piloto por uma revisora, utilizando uma amostra aleatória de 10 artigos, e a extração foi revisada por outro pesquisador. Após o teste piloto, uma revisora (BLP) realizou a extração dos dados de todos os artigos incluídos e um segundo revisor verificou a extração. As discrepâncias foram resolvidas em consenso entre os pesquisadores. A fonte de todos os itens dos dados foi o texto completo dos artigos. Os principais dados a serem extraídos foram definidos *a priori* e incluíam características dos estudos e detalhes dos tratamentos faciais com bioestimuladores de colágeno, incluindo desfechos clínicos. De cada estudo foram extraídas as seguintes informações:

- Primeiro autor;
- Ano de publicação;
- Periódico;
- País do autor correspondente (ou primeiro autor se faltar a informação do autor correspondente);
- Desenho de estudo;
- Patrocínio do estudo;
- Tamanho da amostra;
- Faixa etária dos pacientes;

- Sexo dos pacientes;
- Tempo de acompanhamento;
- Local(is) de injeção facial;
- Tipo de produto (CaHA, PLLA ou PCL);
- Marca;
- Fabricante;
- Diluição do produto;
- Uso *off-label* (sim/não);
- Profundidade da injeção/camada (por exemplo, mucosa, derme);
- Tipo de injetor (agulha, cânula);
- Volume de produto injetado (mL);
- Técnica de injeção do produto (em leque, linear, alíquota, bolus);
- Número de aplicações;
- Desfechos analisados no estudo;
- Relato de complicações
- Principais resultados.

#### **4.2.6 Síntese de resultados e análise crítica das fontes de evidência**

Os dados foram sumarizados de forma descritiva e qualitativa. Os desfechos clínicos coletados dos estudos foram categorizados, incluindo a categoria “melhoria da pele”, em que foram agrupados desfechos estéticos variados relacionados à eficiência da ação dos produtos envolvendo melhoria na qualidade da pele, muitas vezes por não estar claro no artigo se a avaliação foi do volume ou roidez da pele, por exemplo. Em cada estudo, o resultado para os desfechos foi classificado utilizando um sistema de cores em que verde indica que o estudo reportou apenas resultados favoráveis; vermelho indica a presença de ao menos um resultado desfavorável; amarelo indica que não estava clara a presença ou ausência de resultados desfavoráveis. A análise crítica das fontes de evidência foi realizada para a amostra de artigos de forma geral e levou em consideração principalmente o desenho dos estudos, seus tipos de patrocínio e a qualidade do reporte, ou seja, a presença e a clareza dos itens de dados que foram planejados para serem extraídos.

### 4.3 Resultados

A Figura 1 apresenta um diagrama de fluxo contendo informações sobre a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos durante o processo de revisão. De um total de 7720 registros identificados inicialmente nas bases de dados, 1580 eram duplicatas e foram excluídas. Os critérios de elegibilidade foram então aplicados em 6140 registros únicos, dos quais 6039 foram excluídos com base no título e/ou resumo. A etapa de leitura completa do texto foi realizada em 101 artigos, dos quais 49 foram excluídos pelas razões listadas na Figura 1 (a lista completa dos artigos excluídos está apresentada no Material Suplementar 2). Ao fim, 52 artigos foram incluídos nesta revisão de escopo.<sup>17-68</sup>

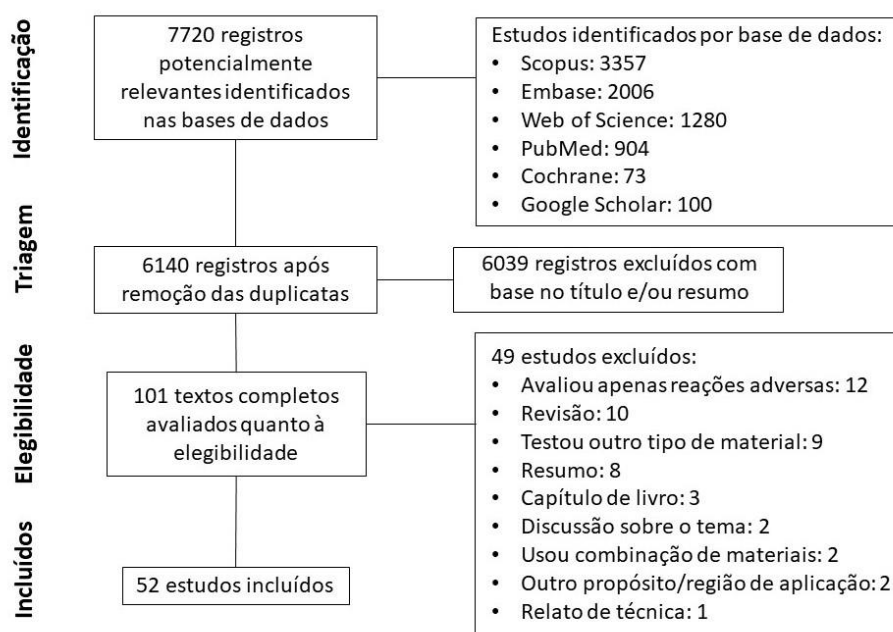


Figura 1. Diagrama de fluxo com as etapas de seleção e inclusão dos estudos.

#### 4.3.1 Características gerais da amostra de artigos

A Tabela 3 apresenta dados gerais dos 52 artigos incluídos, que foram publicados entre 2004 e 2022 em 17 revistas científicas diferentes, sendo as seguintes mais prevalentes: *Dermatol Surg* (23,1% dos artigos), *Aesthet Surg J* (9,6%), *J Cosmet*

*Dermatol* (9,6%) e *J Drugs Dermat* (9,6%). Pesquisadores de 14 países foram listados como autores correspondentes dos artigos, sendo 53,8% dos EUA e 11,5% da Alemanha. Uma variação nos tipos de estudo foi observada na amostra de artigos, com maior prevalência de estudos clínicos prospectivos (32,7%) e ensaios clínicos randomizados (25%), mas também incluindo séries (15,4%) e relatos de caso (13,5%).

Apenas um estudo dos 52 incluídos testou dois produtos diferentes (CaHA e PLLA), enquanto todos os demais estudaram um bioestimulador de colágeno apenas. A maior prevalência de estudos observada envolveu bioestimuladores à base de CaHA (51,9%) seguido da PLLA (38,5%); apenas 11,5% dos estudos testaram produtos contendo PCL. A Figura 2 apresenta a linha do tempo do número de artigos publicados a cada ano, separados pelos tipos de produto testados, além de um panorama dos desenhos de estudo publicados em períodos distintos. O maior número de artigos analisados foi observado no ano de 2008 (n=8). A proporção entre os diferentes desenhos de estudo pareceu estável entre os períodos avaliados. Produtos à base de PCL passaram a ser reportados a partir de 2013. As marcas comerciais de bioestimuladores de colágeno mais usadas foram Radiesse (50%), Scuptra (28,8%) e Ellansé (9,6%), incluindo pequenas variações nos nomes dos produtos. Em 8% dos estudos não foi citada a marca do bioestimulador usado. Um total de 21,2% dos estudos relatou uso *off-label* do produto, 32,6% dos artigos relataram que não fizeram uso *off-label* e 46,2% não continham essa informação. A maioria dos estudos foi patrocinada por empresas do ramo cosmético/biomédico (51,9%), ao menos por meio da doação de produtos. Em 36,5% dos estudos não havia menção a patrocinadores, enquanto 9,6% dos estudos reportaram não terem recebido nenhum patrocínio. Em relação à declaração de conflito de interesse dos autores, apenas 11,5% dos artigos relataram a presença de conflitos de interesses financeiros, enquanto 26,9% relataram não haver conflitos de interesse. Em 61,6% dos artigos a informação sobre conflito de interesses não foi encontrada.

Tabela 3. Dados gerais dos artigos incluídos, n=52

| Autor, ano        | Título abreviado da revista    | País do autor correspondente | Desenho do estudo | Bioestimulador usado | Marca comercial      | Uso off-label? | Patrocínio do estudo / Declaração de conflito de interesses |
|-------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------|
| Moyle, 2004       | HIV Med                        | Reino Unido                  | ECR               | PLLA                 | NewFill              | NR             | St Stephen's AIDS Trust, Medifill / NR                      |
| Marmur, 2004      | J Cosmet Laser Ther            | EUA                          | SC                | CaHA                 | Radiesse             | NR             | NR / NR                                                     |
| Tzikas, 2004      | Arch Facial Plast Surg         | EUA                          | EP                | CaHA                 | Radiance FN          | sim            | BioForm / NR                                                |
| Jacovella, 2006   | Plast Reconstr Surg            | Argentina                    | EP                | CaHA                 | Radiesse             | sim            | NR / Nenhum                                                 |
| Jansen, 2006      | Plast Reconstr Surg            | EUA                          | EP                | CaHA                 | Radiesse             | sim            | BioForm / NR                                                |
| Roy, 2006         | Dermatol Surg                  | EUA                          | EP                | CaHA                 | Radiesse             | NR             | NR / Nenhum                                                 |
| Stupak, 2007      | Arch Facial Plast Surg         | EUA                          | EP                | CaHA                 | Radiesse             | sim            | NR / Nenhum                                                 |
| Sadick, 2007      | Dermatol Surg                  | EUA                          | EP                | CaHA                 | Radiesse             | NR             | Bioform / NR                                                |
| Rendon, 2007      | Cutis                          | EUA                          | RC                | PLLA                 | NR                   | sim            | NR / NR                                                     |
| Moers-Carpi, 2007 | Dermatol Surg                  | Alemanha                     | ECR               | CaHA                 | Radiesse             | não            | BioForm / NR                                                |
| Smith, 2007       | Dermatol Surg                  | EUA                          | ECR               | CaHA                 | Radiesse             | NR             | BioForm / Financeiro                                        |
| Sadove, 2008      | Aesthetic Plast Surg           | EUA                          | SC                | PLLA                 | Sculptra             | sim            | Sanofi-Aventis / Financeiro                                 |
| Levy, 2008        | J Am Acad Dermatol             | EUA                          | Coorte            | PLLA                 | Sculptra             | não            | Nenhum / NR                                                 |
| Berlin, 2008      | Dermatol Surg                  | EUA                          | SC                | CaHA                 | Radiesse             | não            | BioForm / Nenhum                                            |
| Becker, 2008      | Plast Reconstr Surg            | EUA                          | EP                | CaHA                 | Radiesse             | sim            | BioForm / Nenhum                                            |
| Salles, 2008      | Aesthetic Plast Surg           | Brasil                       | SC                | PLLA                 | Sculptra             | NR             | NR / NR                                                     |
| Carruthers, 2008  | Dermatol Surg                  | Canadá                       | ECNR              | CaHA                 | Radiesse             | não            | BioForm / NR                                                |
| Burgess, 2008     | Aesthetic Plast Surg           | EUA                          | RC                | PLLA                 | Sculptra             | não            | Sanofi-Aventis / Financeiro                                 |
| Ditre, 2009       | J Clin Aesthet Dermatol        | EUA                          | RC                | PLLA                 | NR                   | não            | NR / Financeiro                                             |
| Redaelli, 2009    | J Cosmet Dermatol              | Itália                       | ER                | PLLA                 | NR                   | NR             | Nenhum / Nenhum                                             |
| Narins, 2010      | J Am Acad Dermatol             | EUA                          | ECR               | PLLA                 | Sculptra             | não            | Sanofi-Aventis / NR                                         |
| Bass, 2010        | Aesthet Surg J                 | EUA                          | ECR               | CaHA                 | Radiesse             | não            | BioForm / NR                                                |
| Brandt, 2011      | Aesthet Surg J                 | EUA                          | ECR               | PLLA                 | Sculptra             | não            | Sanofi-Aventis / NR                                         |
| Schierle, 2011    | Aesthet Surg J                 | EUA                          | EP                | PLLA                 | Sculptra             | sim            | Nenhum / Nenhum                                             |
| Vagef, 2011       | Ophthalmic Plast Reconstr Surg | EUA                          | ER                | CaHA                 | Radiesse             | NR             | NR / NR                                                     |
| Alam, 2011        | J Am Acad Dermatol             | EUA                          | SC                | CaHA                 | Radiesse             | sim            | NR / NR                                                     |
| Brown, 2011       | Plast Reconstr Surg            | EUA                          | ECR               | PLLA                 | Sculptra             | não            | Sanofi-Aventis / NR                                         |
| Casas, 2012       | J Drugs Dermatol               | EUA                          | RC                | PLLA                 | Sculptra             | NR             | NR / NR                                                     |
| Bassihis, 2012    | Dermatol Surg                  | EUA                          | EP                | PLLA                 | Sculptra             | não            | Sanofi-Aventis / NR                                         |
| Moers-Carpi, 2013 | Dermatol Surg                  | Alemanha                     | ECR               | PCL                  | Ellansé S, Ellansé M | NR             | AQTIS / NR                                                  |

continuação da Tabela 3

| Autor, ano         | Título abreviado da revista   | País do autor correspondente | Desenho do estudo | Bioestimulador usado | Marca comercial       | Uso off-label? | Patrocínio do estudo / Declaração de conflito de interesses |
|--------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------|-------------------------------------------------------------|
| Goldberg, 2013     | Dermatol Surg                 | EUA                          | EP                | PLLA                 | Sculptra              | não            | Sanofi-Aventis / NR                                         |
| Rozelaar, 2013     | Aesthet Surg J                | Holanda                      | EP                | CaHA, PLLA           | Radiesse, Sculptra    | NR             | Merz / NR                                                   |
| Wang, 2014         | J Drugs Dermatol              | EUA                          | SC                | PLLA                 | NR                    | não            | NR / Nenhum                                                 |
| Yutskovskaya, 2014 | J Drugs Dermatol              | Rússia                       | ECR               | CaHA                 | Radiesse              | NR             | Merz / NR                                                   |
| Tanaka, 2014       | Plast Reconstr Surg Glob Open | Japão                        | EP                | CaHA                 | Radiesse              | NR             | NR / Nenhum                                                 |
| Muti, 2015         | J Drugs Dermatol              | Itália                       | ER                | CaHA                 | Radiesse              | NR             | Nenhum / Nenhum                                             |
| Sapra, 2015        | Dermatol Surg                 | Canadá                       | EP                | PLLA                 | Sculptra              | NR             | Sanofi-Aventis / NR                                         |
| Pavicic, 2015      | Clin Cosmet Investig Dermatol | Alemanha                     | RC                | CaHA                 | Radiesse              | não            | Merz / NR                                                   |
| Galadar, 2015      | J Cosmet Dermatol             | EAU                          | ECR               | PCL                  | Ellansé S             | não            | NR / NR                                                     |
| Simunovic, 2017    | J Cosmet Laser Ther           | Alemanha                     | SC                | CaHA                 | Radiesse              | NR             | Merz / Financeiro                                           |
| Fried, 2018        | J Clin Aesthet Dermatol       | EUA                          | EP                | PLLA                 | Sculptra              | NR             | Galderma / NR                                               |
| Lin, 2018          | J Cosmet Dermatol             | China                        | RC                | PCL                  | Ellansé               | NR             | NR / Nenhum                                                 |
| Loghem, 2018       | J Cosmet Dermatol             | Holanda                      | ER                | CaHA                 | Radiesse              | NR             | NR / NR                                                     |
| Kim, 2019          | Aesthet Surg J                | Coreia do Sul                | SC                | PCL                  | Ellansé M             | sim            | Nenhum / NR                                                 |
| Wollina, 2020      | Dermatol Ther                 | Alemanha                     | EP                | CaHA                 | Radiesse              | NR             | NR / Nenhum                                                 |
| Durkin, 2020       | J Cosmet Dermatol             | EUA                          | ECR               | CaHA                 | Radiesse              | não            | Ocean Drive MedSpa / NR                                     |
| Rovatti, 2020      | Dermatol Surg                 | Itália                       | ER                | CaHA                 | Radiesse              | NR             | NR / Financeiro                                             |
| Corduff, 2020      | Plast Reconstr Surg Glob Open | Austrália                    | EP                | CaHA                 | Radiesse              | sim            | Merz / NR                                                   |
| Carpi, 2021        | Dermatol Surg                 | Alemanha                     | EP                | PCL                  | Ellansé S             | NR             | NR / Nenhum                                                 |
| Palm, 2021         | J Drugs Dermatol              | EUA                          | ECR               | PLLA                 | Sculptra              | NR             | Galderma / NR                                               |
| Shirshakova, 2021  | Dermatol Res Pract            | Rússia                       | RC                | CaHA                 | Radiesse              | NR             | NR / Nenhum                                                 |
| Park, 2022         | Dermatol Ther                 | Coreia do Sul                | ECR               | PCL                  | SYB filler, Ellansé M | não            | Samyang Holdings / NR                                       |

NR: informação não relatada. EUA: Estados Unidos da América; EAU: Emirados Árabes Unidos. ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: ensaio clínico não-randomizado; EP: estudo clínico prospectivo; ER: estudo clínico retrospectivo; RC: relato de caso; SC: série de casos. PLLA: ácido poli-L-láctico; CaHA: hidroxiapatita de cálcio; PCL: policaprolactona.

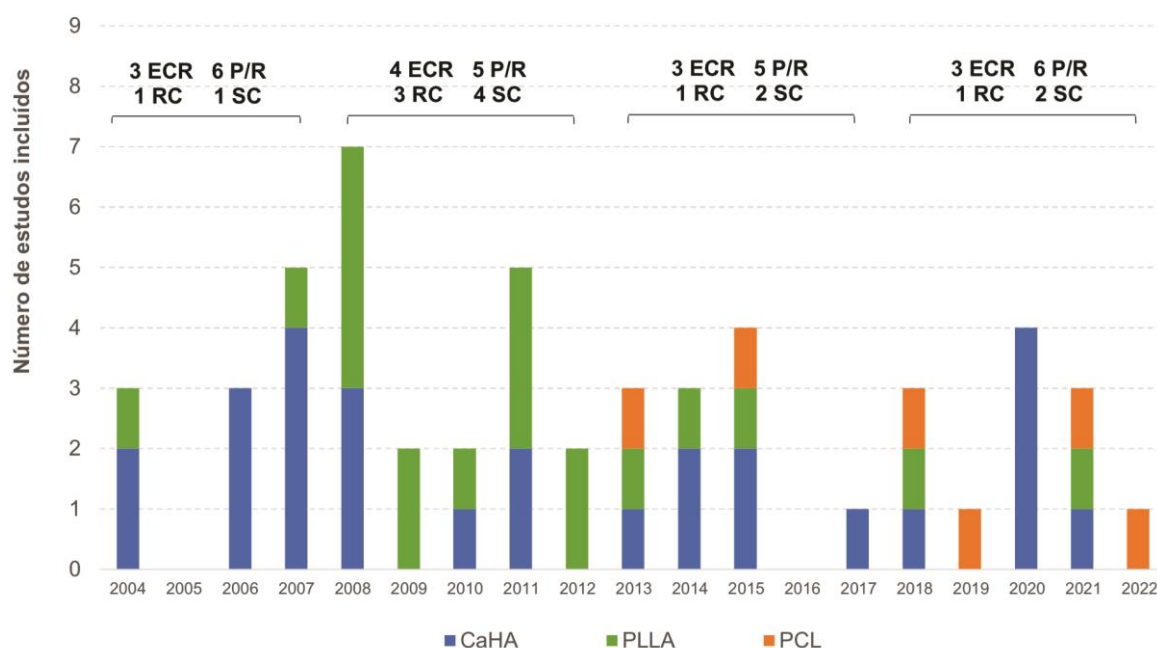


Figura 2. Linha do tempo dos artigos publicados a cada ano separados pelos tipos de produto testados (diferentes cores) e um panorama dos tipos de estudo em 4 períodos de tempo distintos. ECR: ensaio clínico randomizado; P/R: estudo clínico prospectivo ou retrospectivo; RC (relato de caso), SC (série de casos). Houve maior prevalência de estudos com CaHA ao longo do tempo, enquanto a proporção entre os diferentes tipos de estudo pareceu estável entre os períodos avaliados. Produtos à base de PCL passaram a ser reportados a partir de 2013.

#### 4.3.2 Pacientes, tempo de acompanhamento e informações relacionadas a diluição de produtos e técnica de aplicação

A amostra somada de pacientes avaliados nos 52 estudos foi de 3025 pessoas (Tabela 4), sendo ao menos 89,5% do sexo feminino. Este número já inclui as perdas ocorridas ao longo do tempo de seguimento dos pacientes (*dropouts*), ou seja, considera apenas a amostra de pacientes avaliada no último acompanhamento clínico. Excluindo relatos e séries de casos, o número de pacientes avaliados foi de 2986 pessoas, numa variação entre 9 (mínimo) e 800 (máximo) pacientes por estudo, com idades variando de 18 a 95 anos. Em 9 estudos (17,3%) não havia informação sobre a idade da/o paciente; em 17,3% não havia informação sobre o sexo.

Tabela 4. Informações relacionadas aos pacientes e diluição do bioestimulador de colágeno nos artigos incluídos, n=52

| Autor, ano        | Amostra de pacientes, n | Sexo pacientes, variação de idade | Acompanhamento, meses | Volume de diluição | Veículo de diluição | Tipo de injetante | Profundidade da injeção   | Técnica de entrega |
|-------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| Moyle, 2004       | 30                      | MF, NR                            | 12                    | NR                 | anestésico          | NR                | derme                     | em leque           |
| Marmur, 2004      | 3                       | F, NR                             | 6                     | sem diluição       | -                   | agulha            | NR                        | bolus              |
| Tzikas, 2004      | 90                      | MF, 25–85                         | 48                    | sem diluição       | -                   | agulha            | subcutânea                | em leque           |
| Jacovella, 2006   | 40                      | MF, 25–60                         | 36                    | sem diluição       | -                   | agulha            | derme                     | linear             |
| Jansen, 2006      | 112                     | MF, NR                            | 6                     | sem diluição       | -                   | agulha            | derme                     | em leque           |
| Roy, 2006         | 34                      | MF, NR                            | 26                    | sem diluição       | -                   | agulha            | NR                        | NR                 |
| Stupak, 2007      | 13                      | NR, 18–62                         | 36                    | sem diluição       | -                   | agulha            | subcutânea                | NR                 |
| Sadick, 2007      | 113                     | MF, 26–78                         | 12                    | sem diluição       | -                   | agulha            | subcutânea                | linear             |
| Rendon, 2007      | 1                       | F, 64                             | 18                    | 5 mL               | água                | agulha            | derme                     | linear, alíquota   |
| Moers-Carpi, 2007 | 58                      | MF, 34–67                         | 5                     | sem diluição       | -                   | agulha            | derme                     | linear             |
| Smith, 2007       | 113                     | MF, 31–76                         | 108                   | sem diluição       | -                   | agulha            | derme, subcutânea         | linear             |
| Sadove, 2008      | 2                       | F, 21–45                          | 25                    | 5 mL               | água                | agulha            | derme                     | em camada          |
| Levy, 2008        | 53                      | MF, 30–82                         | 39                    | 3 mL + 2 mL        | água + anestésico   | agulha            | derme, subcutânea         | em leque           |
| Berlin, 2008      | 5                       | NR, 55–73                         | 25                    | sem diluição       | -                   | agulha            | subcutânea                | NR                 |
| Becker, 2008      | 24                      | NR, 28–72                         | 24                    | sem diluição       | -                   | agulha            | NR                        | linear             |
| Salles, 2008      | 10                      | F, 43–60                          | 6                     | 5 mL               | água                | agulha            | NR                        | linear             |
| Carruthers, 2008  | 58                      | NR, NR                            | 15                    | sem diluição       | -                   | agulha            | derme, subcutânea         | NR                 |
| Burgess, 2008     | 1                       | F, 69                             | 25                    | 5 mL               | água                | agulha            | derme, subcutânea         | em leque           |
| Ditre, 2009       | 1                       | M, 23                             | 24                    | 5 mL + 1,5 mL      | água + anestésico   | agulha            | derme                     | linear             |
| Redaelli, 2009    | 20                      | MF, 22–77                         | 60                    | 6 mL + 0,5 mL      | água + anestésico   | agulha            | derme, subcutânea         | em leque           |
| Narins, 2010      | 95                      | MF, 18–75                         | 24                    | 5 mL               | água                | agulha            | derme                     | NR                 |
| Bass, 2010        | 99                      | NR, NR                            | 12                    | sem diluição       | -                   | agulha            | NR                        | linear             |
| Brandt, 2011      | 116                     | NR, NR                            | 6                     | 5 mL               | água                | agulha            | derme                     | NR                 |
| Schierle, 2011    | 106                     | MF, 63–72                         | 48                    | 6 mL + 2–4 mL      | água + anestésico   | agulha            | subcutânea                | linear             |
| Vagef, 2011       | 15                      | MF, 20–66                         | 36                    | sem diluição       | -                   | agulha            | NR                        | NR                 |
| Alam, 2011        | 3                       | MF, 44–57                         | 6                     | sem diluição       | -                   | agulha            | subcutânea                | linear             |
| Brown, 2011       | 116                     | NR, NR                            | 26                    | 5 mL               | água                | agulha            | derme                     | NR                 |
| Casas, 2012       | 1                       | F, 66                             | 36                    | 7 mL + 2 mL        | água + anestésico   | agulha            | subcutânea, preperiosteal | NR                 |
| Bassihis, 2012    | 261                     | MF, 26–74                         | 12                    | 3–5 mL             | água                | NR                | derme, subcutânea         | NR                 |
| Moers-Carpi, 2013 | 40                      | MF, 36–69                         | 18                    | sem diluição       | -                   | agulha            | derme                     | linear             |

continuação da Tabela 4

| Autor, ano         | Amostra de pacientes, n | Sexo pacientes, variação de idade | Acompanhamento, meses | Volume de diluição   | Veículo de diluição | Tipo de injetante | Profundidade da injeção                        | Técnica de entrega         |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------------------|----------------------------|
| Goldberg, 2013     | 14                      | MF, 38–50                         | 12                    | 5 mL                 | água                | agulha            | derme                                          | NR                         |
| Rozelaar, 2013     | 82                      | MF, 31–72                         | 13                    | 5 mL + 0,2 ou 0,5 mL | água + anestésico   | agulha            | subcutânea, supraparietal                      | em leque                   |
| Wang, 2014         | 3                       | M, 28–53                          | 6                     | 5 mL + 3 mL          | água + anestésico   | agulha            | subcutânea                                     | linear                     |
| Yutskovskaya, 2014 | 24                      | F, 35–45                          | 9                     | sem diluição         | -                   | agulha            | supraparietal                                  | bolus                      |
| Tanaka, 2014       | 40                      | MF, 27–58                         | 24                    | sem diluição         | -                   | NR                | NR                                             | NR                         |
| Muti, 2015         | 800                     | MF, 20–83                         | 24                    | sem diluição         | -                   | cânula, agulha    | subcutânea, supraparietal                      | linear, em leque, bolus    |
| Sapra, 2015        | 22                      | MF, NR                            | 4                     | 5 ou 10 mL           | água                | agulha            | subcutânea                                     | alíquota, linear, em leque |
| Pavicic, 2015      | 1                       | F, 50                             | 30                    | 0,3 mL               | anestésico          | cânula, agulha    | supraparietal                                  | alíquota, em leque         |
| Galadar, 2015      | 30                      | NR, 31–60                         | 12                    | sem diluição         | -                   | agulha            | derme                                          | NR                         |
| Simunovic, 2017    | 3                       | F, 56–65                          | 6                     | sem diluição         | -                   | agulha            | derme, supraparietal                           | bolus                      |
| Fried, 2018        | 32                      | MF, 35–75                         | 6                     | 7 mL + 2 mL          | água + anestésico   | NR                | NR                                             | NR                         |
| Lin, 2018          | 1                       | F, 46                             | 3                     | 0,2 mL               | anestésico          | cânula, agulha    | supraparietal                                  | pontual, em leque          |
| Loghem, 2018       | 70                      | MF, 30–73                         | 24                    | 0,3 ou 1.8 mL        | anestésico          | cânula, agulha    | derme, subcutânea, interfascial, supraparietal | linear                     |
| Kim, 2019          | 3                       | F, 39–43                          | 48                    | 0,5 ou 2 mL          | anestésico ou soro  | Injetor Vital     | derme                                          | alíquota                   |
| Wollina, 2020      | 40                      | F, 50–95                          | 72                    | 0.4 mL               | anestésico          | agulha            | subcutânea                                     | linear                     |
| Durkin, 2020       | 9                       | F, 23–76                          | 12                    | sem diluição         | -                   | cânula            | NR                                             | NR                         |
| Rovatti, 2020      | 40                      | MF, 38–72                         | 4                     | 3 mL + 0.5 mL        | soro + anestésico   | cânula            | NR                                             | em leque                   |
| Corduff, 2020      | 12                      | NR, 25–52                         | 18                    | 0,1 mL               | anestésico          | cânula            | supraparietal                                  | bolus                      |
| Carpi, 2021        | 29                      | MF, 24–75                         | 30                    | sem diluição         | -                   | agulha            | subcutânea                                     | NR                         |
| Palm, 2021         | 79                      | MF, 23–75                         | 12                    | 5 ou 8 mL + 1 mL     | água + anestésico   | agulha            | subcutânea, supraparietal                      | bolus, linear, em leque    |
| Shirshakova, 2021  | 1                       | F, 36                             | 2                     | 1,75 ou 0,25 mL      | soro + anestésico   | cânula            | derme, subcutânea                              | NR                         |
| Park, 2022         | 57                      | MF, 19–70                         | 24                    | sem diluição         | -                   | agulha            | NR                                             | linear                     |

NR: informação não relatada. F: feminino; M: masculino.

O tempo de acompanhamento clínico depois das aplicações variou entre 2 meses e 108 meses; 48,1% apresentou acompanhamento até 1 ano, 25% entre 1 e 2 anos, 26,9% tinha tempo de acompanhamento acima de 3 anos. Dos 52 estudos incluídos, 28 mencionaram diluição, sendo a mistura água ou soro + solução anestésica o veículo mais comum (42,9%), seguido de água/soro (35,7%) ou anestésico (21,4%) isolados. O volume de diluição variou de 0,1 a 10 mL. Dentre os 33 estudos que utilizaram bioestimuladores prontos para uso, mas que podem ser diluídos (CaHA ou PCL), em 72,7% não houve diluição. Para injeção, 75% dos estudos relatou o uso de agulha, enquanto cânula, combinação entre cânula e agulha e ausência da informação foram reportados com menos frequência (7,7% cada). A profundidade de injeção teve grande variação e diversos estudos injetaram o produto em mais de uma profundidade ou camada da pele. As camadas mais comuns foram a derme (44,2%), subcutânea (38,5%) e supraperiosteal (11,5%), enquanto 21,2% dos estudos não relataram essa informação. As formas técnicas de entrega do produto na região facial mais comuns foram a aplicação linear/fios (34,6%), em leque (23,1%) e em bolus (11,5%).

#### **4.3.3 Aplicação dos bioestimuladores de colágeno na região facial**

Detalhes sobre a aplicação dos produtos na face são apresentadas na Tabela 5. Uma ampla variação de locais da face em que os bioestimuladores de colágeno foram aplicados foi constatada (Figura 3), com destaque para o sulco nasolabial, citado em 67,3% dos estudos. Outras áreas faciais em que os bioestimuladores foram frequentemente aplicados incluíram bochechas (32,7%), regiões do malar e da mandíbula (23,1% cada), linha de marionete (21,2%), olheira, têmpora e zigoma (19,2% cada). A região pós-auricular não foi citada na Figura 3 pois não é uma região de aplicação, nestes estudos os desfechos foram histológicos e não relacionados à estética ou qualidade da pele. O número de aplicações dos bioestimuladores entre os estudos incluídos variou de 1 a 9, sendo 1–3 aplicações usadas em 76,9% dos artigos. O volume total injetado por paciente variou de 0,3 a 58 mL do produto (diluído ou não).

Tabela 5. Regiões da face em que os bioestimuladores foram aplicados, incluindo detalhes e resultados da aplicação

| Autor, ano        | Regiões de aplicação                                                  | Aplic, n  | Vol, mL  | Desfechos avaliados*                            | Complicações                       | Result geral** |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Moyle, 2004       | SNL, linha de marionete, zigoma                                       | 3         | 15       | melhoria da pele, satisfação                    | Celulite, hematoma                 | ●              |
| Marmur, 2004      | SNL, pós-auricular                                                    | 1         | 0,1; 0,5 | alterações estruturais, histopatologia          | NR                                 | ●              |
| Tzikas, 2004      | SNL, glabella, lábio, linha de marionete, mandíbula, marcas de acne   | até 2     | 1,5      | melhoria da pele, satisfação, segurança         | Dor                                | ●              |
| Jacovella, 2006   | SNL, glabella, lábio, nariz, olheira                                  | 1         | 2        | melhoria da pele, satisfação, durabilidade      | NR                                 | ●              |
| Jansen, 2006      | SNL, bochecha, linha de marionete, mandíbula, queixo                  | até 2     | 1,3      | melhoria da pele, satisfação, segurança         | Edema, equimose, dor               | ●              |
| Roy, 2006         | SNL, lábio, linha de marionete                                        | 2         | 1,6      | melhoria da pele                                | NR                                 | ●              |
| Stupak, 2007      | Nariz                                                                 | até 2     | 0,3      | recontorno, segurança, satisfação               | Dor                                | ●              |
| Sadick, 2007      | SNL, linhas periorais, mandíbula, marcas de acne, olheira             | múltiplas | 2        | melhoria da pele, segurança                     | Edema, equimose, nódulo            | ●              |
| Rendon, 2007      | SNL, bochecha, queixo, têmpora, zigoma                                | 4         | 25       | melhoria da pele, satisfação, qualidade de vida | NR                                 | ●              |
| Moers-Carpi, 2007 | SNL                                                                   | 2         | NR       | redução de sulco, segurança, durabilidade       | NR                                 | ●              |
| Smith, 2007       | SNL                                                                   | até 3     | NR       | redução de sulco, segurança                     | Edema, hematoma                    | ●              |
| Sadove, 2008      | Bochecha                                                              | 3         | 4        | melhoria da pele                                | NR                                 | ●              |
| Levy, 2008        | Bochecha, malar                                                       | até 5     | 25       | melhoria de lipoatrofia, segurança, satisfação  | Pápula                             | ●              |
| Berlin, 2008      | Pós-auricular                                                         | 1         | 0,2      | deposição de colágeno                           | NR                                 | ●              |
| Becker, 2008      | Nariz                                                                 | até 6     | 1,3      | recontorno                                      | NR                                 | ●              |
| Salles, 2008      | SNL, linha de marionete                                               | 3         | 2,5      | melhoria da pele, satisfação                    | NR                                 | ●              |
| Carruthers, 2008  | SNL                                                                   | 2         | 3,6      | aparência radiográfica                          | NR                                 | ●              |
| Burgess, 2008     | Bochecha, malar, pré-auricular                                        | 2         | 5        | recontorno, recontorno assimetria               | NR                                 | ●              |
| Ditre, 2009       | SNL, bochecha, malar                                                  | 3         | 39       | volume facial                                   | NR                                 | ●              |
| Redaelli, 2009    | SNL, bochecha, queixo, zigoma                                         | até 9     | NR       | melhoria da pele, satisfação, segurança         | Nódulo                             | ●              |
| Narins, 2010      | SNL                                                                   | até 4     | 20       | redução de sulco, segurança                     | NR                                 | ●              |
| Bass, 2010        | SNL                                                                   | até 3     | 2,4      | redução de sulco, segurança                     | NR                                 | ●              |
| Brandt, 2011      | SNL                                                                   | até 3     | 5        | redução de sulco                                | NR                                 | ●              |
| Schierle, 2011    | SNL, lábio, malar, mandíbula, olheira, pré-auricular, têmpora, zigoma | até 8     | 12       | satisfação, segurança                           | Nódulo                             | ●              |
| Vagef, 2011       | Órbita                                                                | até 2     | 2,6      | redução de enoftalmia                           | NR                                 | ●              |
| Alam, 2011        | SNL, bochecha                                                         | 1         | 3; 4     | volume facial, redução de sulco, segurança      | Edema, eritema                     | ●              |
| Brown, 2011       | SNL                                                                   | até 4     | 5        | melhoria da pele, satisfação                    | NR                                 | ●              |
| Casas, 2012       | Malar, mandíbula, têmpora                                             | 2         | 18       | volume facial                                   | NR                                 | ●              |
| Bassihis, 2012    | SNL, bochecha, olheira, pré-auricular, têmpora, zigoma                | até 3     | NR       | melhoria da pele, segurança                     | Cicatriz, nódulo, pápula, quelóide | ●              |
| Moers-Carpi, 2013 | SNL                                                                   | 2         | 2        | redução de sulco, satisfação, segurança         | NR                                 | ●              |

continuação da Tabela 5

| Autor, ano         | Regiões de aplicação                                                                               | Aplic., n | Vol., mL   | Desfechos avaliados*                      | Complicações         | Result geral** |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------------------------------------|----------------------|----------------|
| Goldberg, 2013     | Pós-auricular                                                                                      | 3         | 0,15       | alteração colágeno, inflamação            | NR                   | ●              |
| Rozelaar, 2013     | SNL, bochecha, têmpora                                                                             | até 7     | 9; 58      | espessura subcutânea, qualidade de vida   | NR                   | ●              |
| Wang, 2014         | Bochecha                                                                                           | 3         | 6          | volume facial                             | NR                   | ●              |
| Yutskovskaya, 2014 | Pós-auricular                                                                                      | 1         | 0,1        | produção de colágeno e elastina           | NR                   | ●              |
| Tanaka, 2014       | Nariz                                                                                              | até 2     | 0,5        | recontorno, satisfação                    | NR                   | ●              |
| Muti, 2015         | SNL, bochecha, linha de maionete, malar, mandíbula, nariz, olheira, queixo, têmpora, testa, zigoma | até 3     | 20         | volume facial, segurança                  | Edema, hematoma      | ●              |
| Sapra, 2015        | Bochecha, malar, mandíbula, têmpora                                                                | até 4     | 37         | melhoria da pele, segurança               | NR                   | ●              |
| Pavicic, 2015      | SNL, malar                                                                                         | 1         | 3,2        | volume facial, recontorno                 | NR                   | ●              |
| Galadar, 2015      | SNL                                                                                                | até 2     | NR         | redução de sulco, segurança, durabilidade | NR                   | ●              |
| Simunovic, 2017    | Malar, mandíbula                                                                                   | 1         | 8,3        | volume facial, satisfação, segurança      | Dor, edema, equimose | ●              |
| Fried, 2018        | NR                                                                                                 | até 4     | 9          | volume facial, alteração emocional        | NR                   | ●              |
| Lin, 2018          | SNL, bochecha, linha de maionete, malar, mandíbula, nariz, olheira, queixo, têmpora, testa, zigoma | 1         | 10         | volume facial                             | NR                   | ●              |
| Loghem, 2018       | Têmpora, testa                                                                                     | 1         | NR         | melhoria da pele, segurança               | NR                   | ●              |
| Kim, 2019          | SNL, bochecha, linha de maionete, malar, mandíbula, nariz, olheira, queixo, têmpora, testa, zigoma | 1         | 3          | espessura da pele                         | NR                   | ●              |
| Wollina, 2020      | SNL, bochecha, linha de marionete, olheira, mandíbula                                              | 1         | 3          | volume facial                             | NR                   | ●              |
| Durkin, 2020       | SNL, linha de marionete, malar, zigoma                                                             | 1         | 3          | volume facial                             | NR                   | ●              |
| Rovatti, 2020      | SNL, bochecha, linha de marionete, mandíbula, zigoma                                               | 2         | 10         | melhoria da pele, satisfação, segurança   | Dor                  | ●              |
| Corduff, 2020      | Olheira                                                                                            | até 2     | 0,8        | melhoria da pele                          | NR                   | ●              |
| Carpi, 2021        | SNL                                                                                                | 1         | 1,2        | redução de sulco, segurança               | NR                   | ●              |
| Palm, 2021         | SNL                                                                                                | até 4     | 10,3; 18,9 | redução de sulco                          | NR                   | ●              |
| Shirshakova, 2021  | SNL, olheira                                                                                       | 2         | NR         | volume facial                             | NR                   | ●              |
| Park, 2022         | SNL                                                                                                | até 2     | 2          | redução de sulco, segurança               | Dor, edema, eritema  | ●              |

SNL= Sulco nasolabial; Aplic=número de aplicações; Vol= volume de produto; Result geral=Resultado geral relacionado ao uso do bioestimulador, incluindo complicações.

NR: informação não relatada. \*Satisfação e qualidade de vida são relacionadas aos pacientes. Melhoria da pele: foram agrupados desfechos estéticos variados relacionados à eficiência da ação dos produtos envolvendo melhoria na qualidade da pele. Redução de sulco poderia envolver sulcos, dobras, rugas e outras marcas na pele. \*\*Verde: estudo reportou apenas resultados favoráveis; vermelho: presença de ao menos um resultado desfavorável; amarelo: não estava clara a presença ou ausência de resultados desfavoráveis.

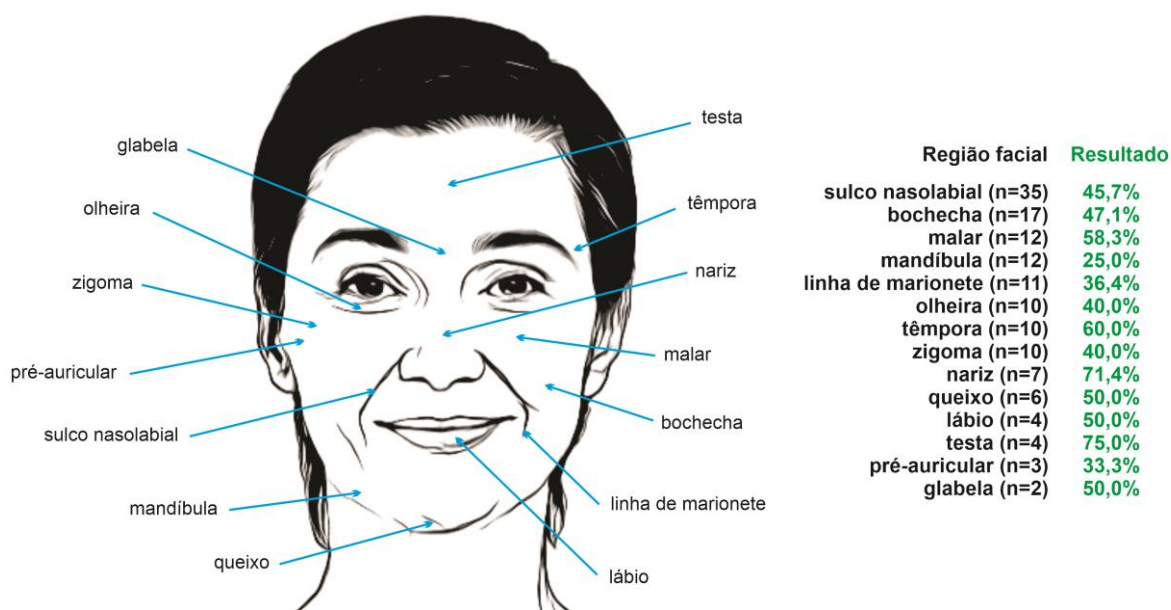


Figura 3. Regiões da face em que foram aplicados os bioestimuladores de colágeno nos estudos incluídos e o resultado para cada região (% de estudos que reportaram apenas resultados favoráveis na Tabela 5). A região mais citada foi o sulco nasolabial; a região com maior percentual de estudos relatando apenas resultados favoráveis foi a testa.

#### 4.3.4 Desfechos, resultados e análise crítica da evidência

Os estudos reportaram variados desfechos clínicos, incluindo centrados nos pacientes, porém utilizaram palavras e expressões nem sempre padronizadas para se referir aos desfechos. Dentro da categorização realizada, os principais desfechos reportados foram relacionados à segurança dos produtos (42,3% dos artigos), melhoria da pele nas regiões de aplicação (30,8%), alteração de volume ou espessura da pele (26,9%), satisfação ou qualidade de vida de pacientes (26,9%), redução de sulco (21,2%), especialmente do sulco nasolabial, e recontorno facial (9,6%). Desfechos que puderam ser especificamente categorizados como alteração ou deposição de colágeno, inflamação ou alteração estrutural da pele foram reportados em baixa frequência (7,7%).

Com relação aos resultados relacionados ao efeito dos bioestimuladores de colágeno nos estudos incluídos, a maior parte dos artigos reportou apenas resultados favoráveis (51,9%), enquanto 28,8% dos estudos relatou complicações ou eventos

adversos, sendo as mais frequentes edema (23,3%), dor temporária (20%), nódulos (13,3%), equimose (10%) e eritema (6,6%). Em 17,3% dos estudos não estava claro se havia ou não algum resultado desfavorável.

#### 4.4 Discussão

Esta revisão de escopo mapeou a literatura científica e identificou 52 estudos clínicos que utilizaram produtos absorvíveis e injetáveis à base de CaHA, PLLA ou PCL em tratamentos faciais envolvendo bioestimulação de colágeno. Destes, a CaHA é o ingrediente ativo mais antigo, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (EUA) em 2001<sup>69</sup> e já foi avaliada em diversos estudos. Dentre os três produtos injetáveis, a CaHA possui a maior capacidade de resistir à deformação (G') e, assim, resulta em maior volume quando usada sem diluição. A neocolagênese é estimulada pela CaHA por 12 a 18 meses.<sup>69</sup> De forma semelhante, o PLLA fornece volumização imediata na injeção, mas este efeito desaparece à medida que a solução carreadora é reabsorvida. Pacientes são, inclusive, instruídos a massagearem vigorosamente a área de tratamento por 5 minutos, 5 vezes ao dia durante 5 dias para evitar a formação de nódulos.<sup>69</sup> O processo de resposta inflamatória do PLLA diminui ao longo de 6 meses, mas a deposição de colágeno tipo I continua por até 2 anos.<sup>69</sup> Produtos contendo PCL começaram a ser estudados a partir de 2013 e vêm ganhando mercado desde então. Uma vantagem da PCL é se apresentar em formulações que oferecem resultados por 1, 2, 3 ou 4 anos, o que é interessante pois permite resultados tanto em prazo mais curto (por exemplo pacientes inseguros com possíveis complicações) como resultados mais longevos para pacientes já mais acostumados a tratamentos estéticos.<sup>70</sup> A durabilidade da neocolagênese promovida por diferentes produtos contendo PCL se deve a diferenças no comprimento da cadeia polimérica da PCL que, por sua vez, determina o tempo de biorreabsorção do produto. Entretanto, produtos com duração maior de 2 anos são mais recentes no mercado e não foram testados em nenhum dos estudos incluídos nesta revisão.

Os bioestimuladores de colágeno injetáveis foram utilizados de formas bastante variadas em tratamentos faciais conforme os estudos selecionados. Os estudos têm características bastante distintas entre si; do ponto de vista metodológico diferentes desenhos de estudo e tamanhos de amostras de pacientes foram encontrados. Com

base na variedade de desenhos de estudo incluídos, o nível de evidência global dessa amostra de artigos é limitado, o que é corroborado pela presença de risco de viés de patrocínio e de conflitos de interesse financeiros em algumas publicações. Além disso, diversas informações importantes para entendimento do estudo e seus resultados não foram relatados (dados ausentes classificados como NR nas tabelas). Ainda, de forma global, o emprego de bioestimuladores apresentou grande variabilidade quanto a região da face e formas de administração e uso relacionados a detalhes técnicos de aplicação, diluições e quantidades de produto utilizadas. Essas informações implicam que diferentes tipos e fontes de evidência estão presentes na literatura sobre o tema e que, mesmo com grande variabilidade na forma de aplicar os bioestimuladores de colágeno, a literatura se concentra em três produtos comerciais principais: Radiesse, Sculptra e Ellansé.

A variabilidade no uso dos produtos incluiu diferentes volumes e veículos de diluição dos bioestimuladores de colágeno, variando desde a não-diluição ou diluição mínima (razão produto/diluyente de 1:1) até a hiperdiluição (razão produto/diluyente de ao menos 1:5)<sup>12</sup>. O uso de maior volume de diluyente reduz a ação volumizadora, mas mantém a capacidade de estimular neocolagênese.<sup>69</sup> As diferentes diluições são usadas para individualizar resultados em diferentes regiões do rosto de acordo com a espessura da pele e grau de frouxidão tecidual, por exemplo.<sup>11</sup> Nos estudos incluídos, a diluição foi comumente realizada com água ou soro e, para isso, duas seringas grandes e um adaptador que permita a passagem dos produtos entre as seringas são usadas. Um consenso de especialistas orientou que ao menos 20 passagens entre as seringas devam ser realizadas para homogeneizar o produto de forma adequada e que a mistura seja usada imediatamente para evitar separação de fases.<sup>10</sup> O uso de anestésico como diluyente adicional também foi comumente reportado e objetiva melhorar o conforto de pacientes durante a aplicação dos produtos. Um ECR relatou que a diluição da CaHA usando 0,2 mL de lidocaína sem vasoconstritor antes da aplicação na face reduziu significativamente a ocorrência de dor sem ocasionar efeitos adversos ou afetar a durabilidade do tratamento.<sup>70</sup>

Um dado que chamou atenção foi que 75% dos estudos relataram o uso de agulha para injeção dos produtos na face. A alta prevalência do uso de agulhas pode referir-se ao fato de alguns produtos serem comercializados já com agulhas no kit, como o Radiesse e Sculptra. As agulhas têm a vantagem da maior possibilidade de movimento entre as camadas da pele, enquanto cânulas causam menos trauma e

permitem o tratamento de áreas maiores em uma mesma profundidade de injeção. Na face, por exemplo, as áreas de bochecha, malar e mandíbula podem ser beneficiadas pelo uso de cânulas por serem áreas extensas. Estudos com cadáveres sugeriram que o uso de cânula resulta em maior precisão na colocação do material injetado, enquanto com agulhas houve migração do produto entre camadas anatômicas da pele facial<sup>73-74</sup> e maior risco de injeção intra-arterial.<sup>74</sup> Um recente consenso de especialistas recomendou o uso de cânulas para aplicação de bioestimuladores de colágeno.<sup>12</sup> Um estudo de coorte também recente com quase 400 profissionais e mais de 1,7 milhão de seringas injetadas mostrou que o risco de oclusão vascular usando agulhas é 77% maior que usando cânulas, mas que a frequência dessa intercorrência é menor que 1 em 5000 seringas injetadas com agulha.<sup>75</sup> Cabe ressaltar que, diferente da possibilidade de usar hialuronidase com preenchedores à base de ácido hialurônico, não existem substâncias que possam reverter o efeito de materiais contendo CaHA, PLLA e PCL. Os autores do estudo de coorte relataram, porém, que a grande maioria dos eventos adversos não foi grave, sendo resolvida sem cicatriz ou lesão. Além disso, o risco de oclusão por seringa pareceu diminuir com o aumento da experiência dos profissionais com o uso dos produtos.<sup>17</sup>

Com relação as regiões alvo da face para potencial emprego de bioestimuladores de colágeno, o sulco nasolabial foi a região mais reportada nos estudos incluídos, demonstrando sua relevância estética na anatomia do rosto. Mesmo nessa região específica, considerável variação relacionada à profundidade de injeção e técnica de entrega do produto na face foi observada, sendo a injeção subcutânea linear a mais comum entre todas as áreas (15,4%). Essas particularidades técnicas são relevantes pois permitem que os resultados de bioestímulo de colágeno e volumização imediata sejam individualizados para cada pessoa e área da face. Um estudo clínico prospectivo com CaHA diluída aplicada no dorso das mãos comparou a aplicação do produto na camada de gordura profunda ou injeção subdérmica e não observou diferenças substanciais entre as técnicas.<sup>76</sup>

O volume de produto utilizado na face apresentou grande variação entre os estudos e informações sobre uma margem de segurança para aplicação não foram relatadas. Uma análise mais aprofundada desse aspecto deveria considerar quais os limites seguros para aplicação dos produtos na face. Ao consultar a bula dos fabricantes, também não foi possível obter informações da quantidade máxima de

bioestimulador de colágeno que pode ser utilizada por aplicação ou ao ano, por exemplo. Talvez isso possa se explicar pelo fato de que, embora esta revisão tenha se concentrado no uso facial dos bioestimuladores de colágeno, os mesmos produtos podem ser aplicados em dezenas de regiões do corpo, com suas particularidades dérmicas e anatômicas que podem suscitar e permitir o uso de volumes menores ou maiores. Este ponto se soma ao uso off-label dos produtos estudados que foi relatado em 21% artigos desta revisão, reportado principalmente para o produto CaHA em 7 estudos. O uso off-label se refere normalmente à aplicação dos produtos em regiões ainda não indicadas pelos fabricantes ou usando diluições que não constam nas bulas. Entretanto, cabe ressaltar que as próprias instruções dos fabricantes quanto a áreas de aplicação e diluição mudam com o tempo, sendo atualizadas à medida que estudos clínicos são realizados. Assim, é possível que o uso *off-label* relatado em alguns dos estudos publicados há anos atrás possa, hoje, ser considerado *on-label*.

Embora revisões de escopo combinem busca sistematizada e extração de dados estruturada, este estudo não é uma revisão sistemática comparando produtos ou marcas comerciais. Este tipo de comparação representaria um grande desafio visto que poucos artigos incluídos testaram mais de um tipo de produto. Dentre os ECRs, por exemplo, nenhum comparou diferentes ingredientes ativos (CaHA, PLLA e PCL). Dessa forma, esta revisão não deve ser vista como uma comparação de intervenções, mas um estudo de práticas relacionadas ao uso dos bioestimuladores de colágeno na região face. De forma geral, foi possível perceber que os bioestimuladores de colágeno injetáveis apresentaram bons resultados clínicos, incluindo melhoria da pele em relação a flacidez, alteração de volume e espessura, redução de sulcos, segurança dos produtos e satisfação de pacientes. Além disso, os quatro estudos que aplicaram os produtos na região pós-auricular e realizaram análises histológicas do tecido reportaram resultados favoráveis para deposição de colágeno, elastina e alterações estruturais da pele.<sup>21,32,38,68</sup> Com relação aos resultados obtidos por diferentes produtos, não foi possível perceber diferenças claras entre bioestimuladores à base de CaHA, PLLA ou PCL pois houve predomínio de produtos contendo CaHA e PLLA e, mesmo para estes dois, houve frequência similar de categorização vermelha ou amarela na análise de resultados gerais, sem predomínio de algum produto ou marca comercial. Estudos clínicos futuros, por exemplo de face dividida, podem ser realizados com a finalidade de comparar bioestimuladores contendo diferentes ingredientes ativos.

Esta revisão fornece um cenário amplo relacionado ao uso de bioestimuladores de colágeno na face, sendo a primeira revisão na literatura a abordar esse tema. Uma limitação é que estudos investigando somente as reações adversas dos produtos foram excluídos e, assim, outras possibilidades de intercorrências podem ter ficado ausentes desta análise. Além disso, alguns dos estudos incluídos são relatos e séries de caso que, sabidamente, são estudos não-controlados, com menor nível de evidência e mais sujeitos a vieses de seleção e de resultados positivos.<sup>77</sup> Entretanto, a presença desse tipo de estudo ajudou a expandir o cenário criado aqui acerca das práticas de uso dos bioestimuladores. Por fim, esta revisão sugere que alguns dos estudos incluídos podem estar sujeitos viés de financiamento da indústria, que em algumas situações já foram mostrados aumentar a chance de resultados positivos em estudos patrocinados pelas próprias empresas, especialmente no ramo farmacêutico.<sup>78</sup> Além disso, diversos estudos não informaram claramente a presença ou ausência de patrocínio ou conflitos de interesse, sendo estes aspectos que podem ser melhor reportados em estudos futuros nesta temática.

#### **4.5 Conclusão**

Bioestimuladores de colágeno injetáveis à base de CaHA, PLLA e PCL já foram avaliados em dezenas de estudos clínicos, com diferentes níveis de evidência, aplicados em diversas regiões da face e com variado tempo de acompanhamento clínico. Os desfechos mais estudados foram melhoria na pele, alteração de volume dérmico, redução de sulcos faciais e satisfação ou qualidade de vida de pacientes. De forma geral, os estudos apresentaram resultados favoráveis ao uso dos produtos na região facial, embora complicações também tenham sido relatadas e problemas de reporte nos artigos (ausência de informações) tenham sido observados. Esta revisão identificou que os produtos são usados de diferentes formas variando da não-diluída à hiperdiluída, usando diferentes veículos de diluição e, em alguns casos, de forma *off-label*. É bastante clara, ainda, a ausência de padronização do tipo de injetante, número de aplicações, volume de produto injetado, forma de entrega do produto e profundidade de injeção.

#### 4.6 Financiamento

Este estudo não foi financiado diretamente por nenhuma organização. Autores da Universidade Federal de Pelotas serão parcialmente financiados pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil (Código Financeiro 001). O financiador não teve participação no desenvolvimento do estudo.

#### 4.7 Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse associados a este estudo. BLP e MML utilizam bioestimuladores de colágeno em sua prática clínica profissional.

#### 4.8 Referências

1. Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The Facial Aging Process From the "Inside Out". *Aesthet Surg J*. 2021;41(10):1107-1119. doi: 10.1093/asj/sjaa339.
2. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(2 Suppl): s12-s16.
3. Da Cunha MG, Paravic FD, Machado CA. Histological changes of collagen types after different modalities of dermal remodeling treatment: a literature review. *Surg Cosm Dermatol* 2016;7(4):285-292. doi: 10.5935/scd1984-8773.2015741
4. Jones D. Volumizing the face with soft tissue fillers. *Clin Plast Surg*. 2011;38(3):379-390. doi: 10.1016/j.cps.2011.03.011.
5. Wollina U. Facial rejuvenation starts in the midface: three-dimensional volumetric facial rejuvenation has beneficial effects on nontreated neighboring esthetic units. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(1):82-8.
6. Ballin AC, Brandt FS, Cazzaniga A. Dermal fillers: An update. *Am J Clin Dermatol* 2015;16: 271-283.
7. Cunha MG, Engracia M, Souza LG, Machado Filho CD. Biostimulators and their mechanisms of action. *Surg Cosmet Dermatol*. 2020;12(2):109-117.
8. Nowag B, Casabona G, Kippenberger S, Zöller N, Hengl T. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to

- stimulate neocollagenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):426-432. doi: 10.1111/jocd.15521.
9. Christen M. Collagen Stimulators in Body Applications: A Review Focused on Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:997-1019. doi: 10.2147/CCID.S359813.
  10. Goldie K, Peeters W, Alghoul M, et al. Global consensus guidelines for the injection of diluted and hyperdiluted calcium hydroxylapatite for skin tightening. *Dermatol Surg*. 2018;44 Suppl 1:S32-S41. doi: 10.1097/DSS.0000000000001685.
  11. De Almeida AT, Figueredo V, da Cunha ALG, et al. Consensus recommendations for the use of hyperdiluted calcium hydroxyapatite (Radiesse) as a face and body biostimulatory agent. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(3):e2160. doi: 10.1097/GOX.0000000000002160.
  12. Corduff N, Chen JF, Chen YH, et al. Pan-Asian consensus on calcium hydroxyapatite for skin biostimulation, contouring, and combination treatments. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(8):E76-E85.
  13. De Melo F, Nicolau P, Piovano L et al. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:431-440. doi: 10.2147/CCID.S145195.
  14. Loghem JV, Yutskovskaya YA, Werschler WP. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(1):38-49.
  15. Trinh LN, Gupta A. Non-Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. *Facial Plast Surg*. 2021;37(4):536-542. doi: 10.1055/s-0041-1725164.
  16. Tricco, AC, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Inter Med* 2018;169(7):467-473.
  17. Alam M, et al. Large-particle calcium hydroxylapatite injection for correction of facial wrinkles and depressions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1)92–96, 2011. doi: [10.1016/j.jaad.2010.12.018](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.018)
  18. Bass LS et al. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: Long-term safety and efficacy results. *Aesthetic Surgery Journal*. 2010;30(2)235–238. doi: [10.1177/1090820X10366549](https://doi.org/10.1177/1090820X10366549)

19. Bassichis B, et al. Injectable poly- l -lactic acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: Cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). *Dermatologic Surgery*. 2012;38(7) PART 2, 1193–1205. doi: [10.1111/j.1524-4725.2012.02474.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02474.x)
20. Becker, H. Nasal augmentation with calcium hydroxylapatite in a carrier-based gel. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121(6)2142–2147. doi: [10.1097/PRS.0b013e3181712368](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181712368)
21. Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: A histologic and immunohistochemical analysis. *Dermatologic Surgery*. 2008; 34, SUPPL 1, 64–67. doi: [10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x)
22. Brandt FS, et al. Investigator global evaluations of efficacy of injectable poly-l-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles. *Aesthetic Surgery Journal*. 2011;31(5)521–528. doi: [10.1177/1090820X11411161](https://doi.org/10.1177/1090820X11411161)
23. Brown, SA. et al. Subject global evaluation and subject satisfaction using injectable poly-l-lactic acid versus human collagen for the correction of nasolabial fold wrinkles. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011; 127(4)1684–1692. doi: [10.1097/PRS.0b013e318208d371](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318208d371)
24. Burgess CM. Treatment of facial asymmetry with poly-L-lactic acid: A case study. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2008;32(3)552–554. doi: [10.1007/s00266-008-9112-3](https://doi.org/10.1007/s00266-008-9112-3)
25. Carruthers A, et al. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. *Dermatologic Surgery*. 2008; 34, SUPPL 1, S78–S84. doi: [10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x)
26. Casas L. Pan-Facial Volumization With Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Journal of Drugs in Dermatology*, 2012;11(3)S35–S37.
27. Corduff N. An Alternative Periorbital Treatment Option Using Calcium Hydroxyapatite for Hyperpigmentation Associated with the Tear Trough Deformity. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2020;8(2)e2633. doi: [10.1097/GOX.0000000000002633](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002633)
28. Ditre CM. Facial aesthetic correction with injectable poly-L-lactic acid following removal of malar cheek implants. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2009;2(6)2–5.

29. Durkin A, et al. Single-center, prospective comparison of calcium hydroxylapatite and Vycross-20L in midface rejuvenation: Efficacy and patient-perceived value. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;20(2)442–450. doi: [10.1111/jocd.13881](https://doi.org/10.1111/jocd.13881)
30. Fried R, et al. Patient-perceived emotional and functional benefits of poly-L-lactic acid (PLLA) for the treatment of facial volume loss. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2018;11(7)40–43.
31. Galadari H, et al. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2015;14(1)27–32. doi: [10.1111/jocd.12126](https://doi.org/10.1111/jocd.12126)
32. Goldberg D, et al. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(6)915–922. doi: [10.1111/dsu.12164](https://doi.org/10.1111/dsu.12164)
33. Jacovella PF, et al. Long-lasting results with hydroxylapatite (Radiesse) facial filler. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006;118(3)15S-21S. doi: [10.1097/01.prs.0000234902.61284.c9](https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234902.61284.c9)
34. Jansen DA, Graivier MH. Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(3)22S-30S. doi: [10.1097/01.prs.0000234903.55310.6a](https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234903.55310.6a)
35. Kim JS. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2019;39(12) NP484–NP494. doi: [10.1093/asj/sjz050](https://doi.org/10.1093/asj/sjz050)
36. Levy RM, Redbord KP, Hanke CW. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: A prospective 3-year follow-up study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(6)923–933. doi: [10.1016/j.jaad.2008.07.027](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.027)
37. Lin SL. Polycaprolactone facial volume restoration of a 46-year-old Asian women: A case report. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018;17(3)328–332. doi: [10.1111/jocd.12482](https://doi.org/10.1111/jocd.12482)
38. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2004;6(4)223–226. doi: [10.1080/147641704100003048](https://doi.org/10.1080/147641704100003048)
39. Moers-Carpi M, et al. European Multicenter Prospective Study Evaluating Long-Term Safety and Efficacy of the Polycaprolactone-Based Dermal Filler in

- Nasolabial Fold Correction. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2021;47(7)960–965. doi: [10.1097/DSS.0000000000002978](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002978)
40. Moers-Carpi, MM, Tufet JO. Calcium hydroxylapatite versus nonanimal stabilized hyaluronic acid for the correction of nasolabial folds: A 12-month, multicenter, prospective, randomized, controlled, split-face trial. *Dermatologic Surgery*. 2008;34(2)210–215. doi: [10.1111/j.1524-4725.2007.34039.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.34039.x)
  41. Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: A 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(3) part 1,457–463. doi: [10.1111/dsu.12054](https://doi.org/10.1111/dsu.12054)
  42. Moyle GJ, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Medicine*. 2004;5(2)82–87. doi: [10.1111/j.1468-1293.2004.00190.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00190.x)
  43. Muti, GF, et al. Calcium hydroxylapatite for augmentation of face and hands: A retrospective analysis in Italian subjects. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2015;14(9)948–954.
  44. Narins RS, et al. A randomized study of the efficacy and safety of injectable poly-L-lactic acid versus human-based collagen implant in the treatment of nasolabial fold wrinkles. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(3)448–462. doi: [10.1016/j.jaad.2009.07.040](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.040)
  45. Palm M, et al. A Randomized Study on PLLA Using Higher Dilution Volume and Immediate Use Following Reconstitution. *Journal of drugs in dermatology*. 2021;20(7)760–766. doi: [10.36849/JDD.6034](https://doi.org/10.36849/JDD.6034)
  46. Park JW, et al. A randomized, participant- and evaluator-blinded, matched-pair prospective study to compare the safety and efficacy between polycaprolactone-based fillers in the correction of nasolabial folds. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(7). doi: [10.1111/dth.15508](https://doi.org/10.1111/dth.15508)
  47. Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: An mri study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2015;8, 19–25. doi: [10.2147/CCID.S72878](https://doi.org/10.2147/CCID.S72878)
  48. Redaelli A, Forte R. Cosmetic use of polylactic acid: Report of 568 patients. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2009;8(4)239–248. doi: [10.1111/j.1473-2165.2009.00459.x](https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00459.x)

49. Rendon MI, Keeling J. Poly-L-lactic Acid for the Treatment of Trauma-Induced Facial Lipoatrophy and Asymmetry. *Cosmetic Dermatology*. 2008;81, 218-22.
50. Rovatti PP, Pellacani G, Guida S. Hyperdiluted calcium hydroxylapatite 1:2 for mid and lower facial skin rejuvenation: Efficacy and safety. *Dermatologic Surgery*. 2020;46(12)E112–E117. doi: [10.1097/DSS.0000000000002375](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002375)
51. Roy D, Sadick N, Mangat D. Clinical trial of a novel filler material for soft tissue augmentation of the face containing synthetic calcium hydroxylapatite microspheres. *Dermatologic Surgery*. 2006;32(9)1134–1139. doi: [10.1111/j.1524-4725.2006.32256.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32256.x)
52. Sadick NS, Katz BE, Roy D. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. *Dermatologic Surgery*. 2007;33(suppl. 2)S122–S127. doi: [10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x)
53. Sadove R. Injectable poly-L-lactic acid: A novel sculpting agent for the treatment of dermal fat atrophy after severe acne. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2009;33(1)113–116. doi: [10.1007/s00266-008-9242-7](https://doi.org/10.1007/s00266-008-9242-7)
54. Salles AG, et al. Evaluation of the poly-L-lactic acid implant for treatment of the nasolabial fold: 3-year follow-up evaluation. *Aesthetic plastic surgery*. 2008;32(5)753–756. doi: [10.1007/s00266-008-9182-2](https://doi.org/10.1007/s00266-008-9182-2)
55. Sapra S, et al. A Canadian study of the use of poly-L-lactic acid dermal implant for the treatment of hill and valley acne scarring. *Dermatologic Surgery*. 2015;41(5)587–594. doi: [10.1097/DSS.0000000000000366](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000366)
56. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthetic surgery journal*. 2011;31(1)95–109. doi: [10.1177/1090820X10391213](https://doi.org/10.1177/1090820X10391213)
57. Shirshakova M, et al. Cosmetic Syndrome Correction with Calcium Hydroxylapatite-Based Filler in Patients with Connective Tissue Dysplasia. *Dermatology research and practice*. 2021;2021, 6673058. doi: [10.1155/2021/6673058](https://doi.org/10.1155/2021/6673058)
58. Simunovic F, et al. Prospective 3D analysis of facial soft tissue augmentation with calcium hydroxylapatite. *Journal of cosmetic and laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2017;19(5)283–289. doi: [10.1080/14764172.2017.1307411](https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1307411)

59. Smith S, et al. A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds. *Dermatologic Surgery*. 2007;33(suppl. 2):S112–S121. doi: [10.1111/j.1524-4725.2007.33350.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33350.x)
60. Stupak HD, et al. Calcium hydroxylapatite gel (Radiesse) injection for the correction of post-rhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2007;9(2):130–136. doi: [10.1001/archfaci.9.2.130](https://doi.org/10.1001/archfaci.9.2.130)
61. Tanaka Y. Oriental nose occidentalization and perinasal shaping by augmentation of the underdeveloped anterior nasal spine. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;2(8). doi: [10.1097/GOX.0000000000000161](https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000161)
62. Tzikas TL. Evaluation of the Radiesse FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2004;6(4):234–239. doi: [10.1001/archfaci.6.4.234](https://doi.org/10.1001/archfaci.6.4.234)
63. Vagefi MR, et al. Orbital augmentation with injectable calcium hydroxylapatite for correction of postenucleation/evisceration socket syndrome. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011;27(2):90–94. doi: [10.1097/IOP.0b013e3181c9f9fd](https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181c9f9fd)
64. Loghem JAJ. Use of calcium hydroxylapatite in the upper third of the face: Retrospective analysis of techniques, dilutions and adverse events. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2018;17(6):1025–1030. doi: [10.1111/jocd.12733](https://doi.org/10.1111/jocd.12733)
65. Rozelaar L, et al. Semipermanent filler treatment of HIV-positive patients with facial lipoatrophy: Long-term follow-up evaluating MR imaging and quality of life. *Aesthetic Surgery Journal*. 2014;34(1):118–132. doi: [10.1177/1090820X13515270](https://doi.org/10.1177/1090820X13515270)
66. Wang AS, Babalola O, Jagdeo J. The “smile-and-fill” injection technique: A dynamic approach to midface volumization. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014;13(3):288–290.
67. Wollina U, Goldman A. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(6). doi: [10.1111/dth.14183](https://doi.org/10.1111/dth.14183)
68. Yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2014;13(9):1047–1052.

69. Lee JC, Lorenc ZP. Synthetic fillers for facial rejuvenation. *Clin Plast Surg*. 2016;(3):497-503. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.002.
70. Christen M, Vercesi F. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;(13)31-48. doi: 10.2147/CCID.S229054.
71. Yutskovskaya, YA, Kogan, EA. Improved Neocollagenesis and Skin Mechanical Properties After Injection of Diluted Calcium Hydroxylapatite in the Neck and Décolletage: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol*. 2017; 1;16(1):68-74.
72. Grunebaum, LD, Elsaie, ML, Kaufman, J. Six-Month, Double-Blind, Randomized, Split-Face Study to Compare the Efficacy and Safety of Calcium Hydroxylapatite (CaHA) Mixed with Lidocaine and CaHA Alone for Correction of Nasolabial Fold Wrinkles. *Dermatol Surg*. 2010; 36(1):760-65. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01555.x.
73. Pavicic T, Frank K, Erlbacher K, et al. Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers *J Drugs Dermatol*. 2017;16(9):866-872.
74. Loghem JAJ, Humzah D, Kerscher M. Cannula Versus Sharp Needle for Placement of Soft Tissue Fillers: An Observational Cadaver Study. *Aesthet Surg J*. 2017;38(1):73-88. doi: 10.1093/asj/sjw220.
75. Alam M, Kakar R, Dover JS, et al. Rates of Vascular Occlusion Associated With Using Needles vs Cannulas for Filler Injection. *JAMA Dermatol*. 2021; 157(2):174-180. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5102.
76. Figueredo VO, Miot HA, Dias JS, Nunes GJB, Souza MB, Bagatin E. Efficacy and Safety of 2 Injection Techniques for Hand Biostimulatory Treatment with Diluted Calcium Hydroxylapatite. *Dermatol Surg*. 2020;46 Suppl 1:S54-S61. doi: 10.1097/DSS.0000000000002334.
77. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbach F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. 2018; 23(2):60-63. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.
78. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2(2):MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

### Material Suplementar 1 – Checklist do PRISMA-ScR

| SECTION                   | ITEM | PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM                                                                                                                                                                                                                                                 | REPORTED ON PAGE # |
|---------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>TITLE</b>              |      |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| Title                     | 1    | Identify the report as a scoping review.                                                                                                                                                                                                                                  | 24                 |
| <b>ABSTRACT</b>           |      |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| Structured summary        | 2    | Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.                                             | 5                  |
| <b>INTRODUCTION</b>       |      |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| Rationale                 | 3    | Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.                                                                                                  | 25                 |
| Objectives                | 4    | Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives. | 26                 |
| <b>METHODS</b>            |      |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                    |
| Protocol and registration | 5    | Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.                                                                            | 26                 |
| Eligibility criteria      | 6    | Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.                                                                                                      | 26, 27             |
| Information sources*      | 7    | Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.                                                                 | 27                 |
| Search                    | 8    | Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.                                                                                                                                           | 28, 29             |

| SECTION                                               | ITEM | PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM                                                                                                                                                                                                                                                                                  | REPORTED ON PAGE #     |
|-------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Selection of sources of evidence†                     | 9    | State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.                                                                                                                                                                                      | 29, 30                 |
| Data charting process‡                                | 10   | Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators. | 30                     |
| Data items                                            | 11   | List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.                                                                                                                                                                                                     | 30, 31                 |
| Critical appraisal of individual sources of evidence§ | 12   | If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).                                                                                                      | 31                     |
| Synthesis of results                                  | 13   | Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.                                                                                                                                                                                                                               | 31                     |
| <b>RESULTS</b>                                        |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |
| Selection of sources of evidence                      | 14   | Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.                                                                                                                               | 32                     |
| Characteristics of sources of evidence                | 15   | For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.                                                                                                                                                                                                | 32-42                  |
| Critical appraisal within sources of evidence         | 16   | If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).                                                                                                                                                                                                                 | 32-42                  |
| Results of individual sources of evidence             | 17   | For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.                                                                                                                                                                      | 34, 35, 37, 38, 40, 41 |
| Synthesis of results                                  | 18   | Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.                                                                                                                                                                                                       | 42, 43                 |
| <b>DISCUSSION</b>                                     |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |
| Summary of evidence                                   | 19   | Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and                                                                                                                                                                  | 43                     |

| SECTION        | ITEM | PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM                                                                                                                                                       | REPORTED ON PAGE # |
|----------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                |      | objectives, and consider the relevance to key groups.                                                                                                                           |                    |
| Limitations    | 20   | Discuss the limitations of the scoping review process.                                                                                                                          | 43                 |
| Conclusions    | 21   | Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.                       | 47                 |
| <b>FUNDING</b> |      |                                                                                                                                                                                 |                    |
| Funding        | 22   | Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review. | 47                 |
|                |      |                                                                                                                                                                                 |                    |

JB1 = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

\* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169:467–473. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850).

## Material Suplementar 2 – Artigos excluídos e razões

### Avaliou apenas reações adversas

1. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: Results from the injectable filler safety study. *Dermatol Surg.* 2009;35:1629–1634. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01341.x.
2. Beauvais D, Ferneini EM. Complications and litigation associated with injectable facial fillers: A cross-sectional study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020;78:133-140. doi: 10.1016/j.joms.2019.08.003.
3. Wendling P. Nasolabial Folds: Adverse events with PLLA. *Skin & Allergy News.* 2008; (Aesthetic Dermatology) 32a-32b.
4. Bravo BSF, Carvalho RM. Safety in immediate reconstitution of poly-L-lactic acid for facial biostimulation treatment. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(5):1435-1438. doi: 10.1111/jocd.13597.
5. Chiang C, Peng J, Peng HP. Filler-induced granuloma from polycaprolactone-based collagen stimulator injection in the tear trough area: A case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:1529–1531. doi: 10.1111/jocd.14010.
6. Huang C, Ng CY. Vitiligo associated with polycaprolactonebased collagen stimulator filler. *JAAD Case Rep.* 2022;14(24):35-37. doi: 10.1016/j.jdcr.2022.04.007.
7. Jeon YJ, Koo DW, Lee JS. Late onset foreign body reaction due to poly-L-lactic acid facial injections for cosmetic purpose. *Ann Dermatol.* 2020; 32(6)519-22. doi: 10.5021/ad. 2020.32.6.519.
8. Lin S, Christen M. Polycaprolactone-based dermal filler complications: A retrospective study of 1111 treatments. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(8):1907-1914. doi: 10.1111/jocd.13518.
9. Poveda R, Bagán JV, Murillo J, Jiménez Y. Granulomatous facial reaction to injected cosmetic fillers--A presentation of five cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(1):E1-5.
10. Rayess HM, Svider PF, Hanba C, et al. A cross-sectional analysis of adverse events and litigation for injectable fillers. *JAMA Facial Plast Surg.* 2018;20(3):207-214. doi: 10.1001/jamafacial.2017.1888.

11. Shahrabi-Farahani S, Lerman MA, Noonan V, Kabani S, Woo S. Granulomatous foreign body reaction to dermal cosmetic fillers with intraoral migration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(1):105-10. doi: 10.1016/j.oooo.2013.10.008.
12. Tracy L, Ridgway J, Nelson JS, Lowe N, Wong B. Calcium hydroxylapatite associated soft tissue necrosis: a case report and treatment guideline. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(4):564-8. doi: 10.1016/j.bjps.2013.08.008.

## Revisão

13. Carruthers JDA, Carruthers JA, Humphrey S. Fillers and neocollagenesis. *Dermatol Surg.* 2014;40 Suppl 12:S134-6. doi: 10.1097/DSS.0000000000000227.
14. Czerkasij V. Dermal fillers: Help patients put their best face forward. *Nurse Pract.* 2010;35(10):43-7. doi: 10.1097/01.NPR.0000388207.23981.02.
15. Da Cunha MG, Da Cunha ALG, Garcia ME, Pinhal MAS. Biostimulators and their mechanisms of action. *Archives of Clinical & Experimental Dermatology.* 2022;4(1):130-142.
16. De Lima NB, Soares ML. Use of collagen biostimulators in orofacial harmonization. *Clin Lab Res Den.* 2020; 1-18. doi: 10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832.
17. Herrmann JL, Hoffmann RK, Ward CE, Schulman JM, Grekin RC. Biochemistry, physiology, and tissue interactions of contemporary biodegradable injectable dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2018;44 Suppl 1:S19-S31. doi: 10.1097/DSS.0000000000001582.
18. Kovach BT, Sengelmann RD. Soft tissue augmentation. *Adv Dermatol.* 2007;(23):1-31. doi: 10.1016/j.yadr.2007.07.005
19. O'Daniel TG. Multimodal management of atrophic acne scarring in the aging face. *Aesth Plast Surg.* 2011;(35):1143–1150 doi: 10.1007/s00266-011-9715-y.
20. Qureshi AA, Tenenbaum MMJ. Facial rejuvenation - Fat transfer versus fillers. *Advances in Cosmetic Surgery.* 2019;(2)69-74
21. Ridenour B, Kontis TC. Injectable calcium hydroxylapatite microspheres (Radiesse). *Facial Plast Surg.* 2009;25(2):100-5. doi: 10.1055/s-0029-1220649.
22. Tan M, Kontis TC. Midface volumization with injectable fillers. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015;23(2):233-42. doi: 10.1016/j.fsc.2015.01.009.

### Testou outro tipo de material

23. D'Agostino A, Trevisiol L, Favero V, et al. Hydroxyapatite/collagen composite is a reliable material for malar augmentation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(6):1238.e1-1238.e15. doi: 10.1016/j.joms.2016.01.052.
24. De Lacerda DA, Zancanaro P. Filler rhinoplasty. *Dermatol Surg.* 2007;33 Suppl 2:S207-12; discussion S212. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33362.x.
25. Goldberg DJ. Stimulation of collagenesis by poly-L-lactic acid (PLLA) and -glycolide polymer (PLGA)-containing absorbable suspension suture and parallel sustained clinical benefit. *J Cosmet Dermatol.* 2020;9(5):1172-1178. doi: 10.1111/jocd.13371.
26. Grybauskas S, Hallberg P, Razukevicius D, Kharazmi M. Entrapment of soft tissue: a new technique to improve the stability of malar augmentation with hydroxyapatite. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(7):826-7. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.11.022.
27. Huggins RJ, Mendelson BC. Biologic behavior of hydroxyapatite used in facial augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(1):179-184. doi: 10.1007/s00266-016-0707-9.
28. Lowe NJ. Cosmetic therapy: Glabellar and forehead area. *Operative Techniques in Otolaryngology—Head and Neck Surgery.* 2004;15(2):128-133. doi: 10.1016/j.otot.2004.02.008.
29. Monheit GD. Advances in collagen fillers. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8 supplement 12-16.
30. Sklar JA, White SM. Radiance FN: a new soft tissue filler. *Dermatol Surg.* 2004; 30(5):764-8; discussion 768. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30214.x.
31. Surek CC, Guisantes E, Schnarr K, Jelks G, Beut J. "No-Touch" technique for lip enhancement. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(4):603e-613e. doi: 10.1097/PRS.0000000000002568.

### Resumo

32. Goldberg D, Guana A, Volk A. A single-group study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *J Am Acad Dermatol.* 2012; AB22.

33. Byun S, Shin J, Kwon S, et al. Objective analysis of poly-L-lactic acid (PLLA) injection efficacy in different setting. *Clinical Research, Clinical Trials and Therapeutics*. 2014; 134, S36.
34. Fezza J. Improvement of chin profile with the use of calcium hydroxylapatite with integral lidocaine. *J Am Acad Dermatol*. 2018; AB163. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.667
35. Gomez AN, Gonzalez IP, Rodriguez JCV, Gutierrez LMJ, Pulgar LGG. Use of poly-L-lactic acid (Sculptra®) in facial reconstruction of soft tissue defects: our experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(10):1253. doi: 10.1016/j.ijom.2013.07.280.
36. Narins R, Maas C, Monheit G, Coleman W. Hyaluronic acid is superior to collagen in the correction of moderate to severe nasolabial folds: Results from a randomized, blinded, controlled, multicenter effectiveness and safety study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; AB57.
37. Brandt F. Investigator global evaluations of efficacy with injectable poly-L-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles. *J Am Acad Dermatol*. 2009; AB81. doi: 10.1016/j.jaad.2008.11.365.
38. Orlando C, Yarak S, Vieira L, Soares J, Bagatin E. Poly-L-lactic injectable acid in the treatment of facial and extra facial flaccid areas: A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2018; AB224. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.897.
39. Waibel J, Wulkan A, Kent K. Treatment of atrophic scars using laser and laser assisted poly-L-lactic acid. *American Society for Laser Medicine and Surgery Abstracts*. 2013; 15. doi: 10.1002/lsm.22127.

## **Capítulo de livro**

40. Burgess CM. Dermal Fillers in Ethnic Skin. Alexis AF, Barbosa VH. *Skin of color: A practical guide to dermatologic diagnosis and treatment*. Washington DC. Springer Science. 2013; 247-62. doi: 10.1007/978-0-387-84929-4\_14.
41. Mandy S. Calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation. Draelos ZD. *Cosmetic Dermatology: Products and Procedures*. Miami. Blackwell Publishing Ltd. 2010; 356-60.
42. Suzuki S, Ikada Y. Medical applications. Auras R, Lim LT, Selke SEM, Tsuji H. *Poly (lactic acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications*. John Wiley & Sons, Inc. 2010; 445-56.

### **Discussão sobre o tema**

43. Dover JS. The Filler Revolution has just begun. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;7(3S)38S-40S.
44. Fagien S. Evaluation of a calcium hydroxylapatite–based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(3S)31S-33S. doi: 10.1097/01.prs.0000234870.38051.d3.

### **Uso combinação de materiais**

45. Godin MS, Majmundar MV, Chrzanowski DS, Dodson KM. Use of Radiesse in combination with Restylane for facial augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(2):92-7. doi: 10.1001/archfaci.8.2.92.
46. Lorenc ZP, Daro-Kaftan E. Optimizing facial rejuvenation outcomes by combining poly-L-lactic, hyaluronic acid, calcium hydroxylapatite, and neurotoxins: Two case studies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(2)191-95.

### **Outro propósito/região de aplicação**

47. Buchanan AG, Holds JB, Vagefi MR, Bidar M, McCann JD, Anderson RL. Anterior filler displacement following injection of calcium hydroxylapatite gel (Radiesse) for anophthalmic orbital volume augmentation. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2012;28(5)335-37. doi: 10.1097/IOP.0b013e31825ca73e.
48. Casabona G, Michalany N. Microfocused ultrasound with visualization and fillers for increased neocollagenesis: Clinical and histological evaluation. *Dermatol Surg*. 2014;40 Suppl 12:S194-8. doi: 10.1097/DSS.0000000000000231.

### **Relato de técnica**

49. Moy RL, Fincher EF. Poly-L-lactic acid for the aesthetic correction of facial volume loss. *Aesthet Surg J*. 2005;25(6):646-8. doi: 10.1016/j.asj.2005.10.001.

## 5 Considerações Finais

A HOF pode se beneficiar do uso de bioestimuladores de colágeno e este estudo ajuda a entender que há ampla variação na forma de usar e locais de aplicação na face. Este estudo ajudou também a organizar as informações técnicas, resultados e complicações relacionadas ao uso de bioestimuladores de CaHA, PLLA e PCL injetáveis. Alguns produtos não foram considerados, incluindo o PMMA e novas marcas comerciais que não estavam na estratégia de busca. No futuro, este estudo pode ser revisitado para revisar o tema e entender se o cenário da literatura acerca do uso desses produtos na face mudou. Até lá a odontologia e a ciência brasileira já poderão ter contribuído com estudos laboratoriais e clínicos, que ainda se concentram em revistas da dermatologia e medicina, com rara participação de autores do Brasil. A realização de novos estudos, especialmente ECRs, poderá permitir também comparações entre produtos disponíveis no mercado e seus ingredientes ativos, o que é uma temática que hoje parece ainda ser pouco explorada na literatura.

## Referências

ALAM, Murad et al. Large-particle calcium hydroxylapatite injection for correction of facial wrinkles and depressions. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 65, n. 1, p. 92–96, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.12.018>

ALAM, Murad et al. Rates of Vascular Occlusion Associated With Using Needles vs Cannulas for Filler Injection. **JAMA Dermatology**, v. 157, n. 2, p. 174-80, 2021. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5102

BAE, Byunggi; LEE, Gyuyub; OH, Sewoong; HONG, Kyungkook. Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 42, n. 11, p. 1256–1260, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000913>

BASS, Lawrence S.; SMITH, Stacy; BUSO, Mariano; MCCLAREN, Marla. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for treatment of nasolabial folds: Long-term safety and efficacy results. **Aesthetic Surgery Journal**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 235–238, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X10366549>

BASSICHIS, Benjamin et al. Injectable poly- l-lactic acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: Cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 38, n. 7 PART 2, p. 1193–1205, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02474.x>

BECKER, H. Nasal augmentation with calcium hydroxylapatite in a carrier-based gel. **Plastic and Reconstructive Surgery**, 5458 Town Center Road, Boca Raton, FL 33486, United States, v. 121, n. 6, p. 2142–2147, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181712368>

BERLIN, Alexander L.; HUSSAIN, Mussarratt; GOLDBERG, David J. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: A histologic and immunohistochemical analysis. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 34, n. SUPPL 1, p. 64–67, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34245.x>

BRANDT, Fredric S. et al. Investigator global evaluations of efficacy of injectable poly-l-lactic acid versus human collagen in the correction of nasolabial fold wrinkles. **Aesthetic Surgery Journal**, England, v. 31, n. 5, p. 521–528, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X11411161>

BREITHAUPT, Andrew; FITZGERALD, Rebecca. Collagen Stimulators. Poly-l-Lactic Acid and Calcium Hydroxyl Apatite. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, [s.l.], v. 23, n. 4, p. 459–469, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.07.007>

BROWN, Spencer A. et al. Subject global evaluation and subject satisfaction using injectable poly-L-lactic acid versus human collagen for the correction of nasolabial fold wrinkles. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 127, n. 4, p. 1684–1692, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318208d371>

BURGESS, C. M. Treatment of facial asymmetry with poly-L-lactic acid: A case study. **Aesthetic Plastic Surgery**, C. M. Burgess, Center for Dermatology and Dermatologic Surgery, 2311 M Street, Washington, DC 20037, United States, v. 32, n. 3, p. 552–554, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9112-3>

CABRAL, Larissa Rocha Bertelli; TEIXEIRA, Lucas Novaes; GIMENEZ, Rodrigo Pinto; DEMASI, Ana Paula Dias; BRITO JUNIOR, Rui Barbosa de; ARAÚJO, Vera Cavalcanti de; MARTINEZ, Elizabeth Ferreira. Effect of hyaluronic acid and poly-L-lactic acid dermal fillers on collagen synthesis: An in vitro and in vivo study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. 13, p. 701–710, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S266015>

CARDOSO, Sabrina Vilanova; TEIXEIRA, Adriane Ribeiro; BALTEZAN, Rute Lopes; OLCHIK, Maira Rozenfeld. O impacto das alterações de deglutição na qualidade de vida de idosos institucionalizados. **Kairós Gerontologia**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 231–245, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.23925/2176-901X.2014v17i1p231-245>

CARRUTHERS, Alastair et al. Radiographic and computed tomographic studies of calcium hydroxylapatite for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy and correction of nasolabial folds. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 34, n. SUPPL 1, p. S78–S84, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34247.x>

CASAS, L. Pan-facial volumization with poly-L-lactic acid (PLLA). **Journal of Drugs in Dermatology**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. S35–S37, 2012.

CHRISTEN, Marie-Odile. Collagen Stimulators in Body Applications: A Review Focused on Poly-L-Lactic Acid (PLLA). **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v.15, p. 997-1019, 2022. Doi: 10.2147/CCID.S359813.

CHRISTEN, Marie-Odile; VERCESI, Franco. Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 13, p. 31-48, 2020. Doi: 10.2147/CCID.S229054.

CORDUFF, Niamh. An Alternative Periorbital Treatment Option Using Calcium Hydroxyapatite for Hyperpigmentation Associated with the Tear Trough Deformity. **Plastic and Reconstructive Surgery**. Global open, [s. l.], v. 8, n. 2, p. e2633, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002633>

COURDEROT-MASUYER, Carol; ROBIN, Sophie; TAUZIN, Hélène; HUMBERT, Philippe. Evaluation of lifting and antiwrinkle effects of calcium hydroxylapatite filler. In vitro quantification of contractile forces of human wrinkle and normal aged fibroblasts treated with calcium hydroxylapatite. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 260–268, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12215>

CROWLEY, J. Sarah; LIU, Amy; DOBKE, Marek. Regenerative and stem cell-based techniques for facial rejuvenation. **Experimental Biology and medicine**, [s. l.], v. 246, n. 16, p. 1829–1837, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/15353702211020701>

DA CUNHA, Marisa Gonzaga; PARAVIC, Francisca Daza; MACHADO, Carlos A. Alterações histológicas dos tipos de colágeno após diferentes modalidades de tratamento para remodelamento dérmico: Uma revisão bibliográfica. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 285–292, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015741>

DE ALMEIDA, Ada Trindade; FIGUEREDO, Vinicius; DA CUNHA, Ana Lúcia Gonzaga; CASABONA, Gabriela; DE FARIA, Joana Ribeiro Costa; ALVES, Emerson Vicente; SATO Mauricio; BRANCO Adeíza; GUARNIERI, Christine; PALERMO Eliandre. Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. **Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 1–9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002160>

DE MELO, Francisco; MARIJNISSEN-HOFSTÉ, Joanna. Investigation of physical properties of a polycaprolactone dermal filler when mixed with lidocaine and lidocaine/epinephrine. **Dermatology and Therapy**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1–10, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13555-012-0013-7>

DITRE, Cherie M. Facial aesthetic correction with injectable poly-L-lactic acid following removal of malar cheek implants. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, [s. l.], v. 2, n. 6, p. 2–5, 2009.

DURKIN, Alan et al. Single-center, prospective comparison of calcium hydroxylapatite and Vycross-20L in midface rejuvenation: Efficacy and patient-perceived value. **Journal of Cosmetic Dermatology**, England, v. 20, n. 2, p. 442–450, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.13881>

EL-DOMYATI M.; ATTIA, S.; SALEH, F.; BROWN, D.; BIRK, D.E.; GASPARRO, E. AHMAD, H; UITTO J. Forehead wrinkles: A histological and immunohistochemical evaluation. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 188–194, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12097>

FIGUEREDO, Vinicius O et al. Efficacy and Safety of 2 Injection Techniques for Hand Biostimulatory Treatment With Diluted Calcium Hydroxylapatite. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]**, v. 46 Suppl 1, p. S54–S61. doi: 10.1097/DSS.0000000000002334.

FRIED, R et al. Patient-perceived emotional and functional benefits of poly-L-lactic acid (PLLA) for the treatment of facial volume loss. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, Yardley Dermatology Associates, Yardley, United States, v. 11, n. 7, p. 40–43, 2018. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85050297626&partnerID=40&md5=444d44ec3b44d94f49e9f5cf00d213e8>

GALADARI, Hassan et al. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds.

**Journal of Cosmetic Dermatology**, England, v. 14, n. 1, p. 27–32, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12126>

GOLDBERG, David; GUANA, Adriana; VOLK, Andrea; DARO-KAFTAN, Elizabeth. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 915–922, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dsu.12164>

GOLDIE, Kate et al. Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 44, p. S32–S41, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001685>

GRUNEBaum, LISA D; ELSAIE, MOHAMED L; KAUFMAN, JOELY. Six-Month, Double-Blind, Randomized, Split-Face Study to Compare the Efficacy and Safety of Calcium Hydroxylapatite (CaHA) Mixed with Lidocaine and CaHA Alone for Correction of Nasolabial Fold Wrinkles. **Dermatologic Surgery**, v. 36(1), p. 760-765, 2010. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01555.x

HERRMANN, Jennifer L. et al. Biochemistry, Physiology, and Tissue Interactions of Contemporary Biodegradable Injectable Dermal Fillers. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 44, p. S19–S31, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001582>

JACOVELLA, Patricio F et al. Long-lasting results with hydroxylapatite (Radiesse) facial filler. **Plastic and Reconstructive Surgery**, United States, v. 118, n. 3 Suppl, p. 15S-21S, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234902.61284.c9>

JANSEN, David A.; GRAIVIER, Miles H. Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. **Plastic and Reconstructive Surgery**, United States, v. 118, n. 3 SUPPL., p. 22S-30S, discussion 31S-33S, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000234903.55310.6a>

JEONG, Guk Jin et al. A randomized, patient/evaluator-blinded, split-face study to compare the efficacy and safety of polycaprolactone and polynucleotide fillers in the correction of crow's feet: The latest biostimulatory dermal filler for crow's feet. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 1593–1599, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.13199>

KIM, Chang Min et al. The efficacy of powdered polydioxanone in terms of collagen production compared with poly-L-lactic acid in a murine model. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 1893–1898, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12894>

KIM, Jongseo Antonio; VAN ABEL, Daan. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 99–101, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/14764172.2014.968586>

KIM, Jong Seo. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. **Aesthetic Surgery Journal**, [s. l.], v. 39, n. 12, p. NP484–NP494, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/asj/sjz050>

KIM, Kevin K.; SHEPPARD, Dean; CHAPMAN, Harold A. TGF- $\beta$ 1 signaling and tissue fibrosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. a022293, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022293>

KWON, Tae Rin et al. Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-d, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 1002–1008, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12950>

LEE, Johnson C; LORENC, Z Paul. Synthetic Fillers for Facial Rejuvenation. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 43, n. 3, p. 497-503. Doi: 10.1016/j.cps.2016.03.002.

LEVY, Ross M.; REDBORD, Kelley Pagliai; HANKE, C. William. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: A prospective 3-year follow-up study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 923–933, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.027>

LIMA, Natália Barbosa de; SOARES, Marília De Lima. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. **Clinical and Laboratorial Research in Dentistry**, [s. l.], p. 1–18, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832>

LIN, Shang Li. Polycaprolactone facial volume restoration of a 46-year-old Asian women: A case report. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 328–332, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12482>

LUNDH, Andreas, et al. Industry sponsorship and research outcome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2, n. 2, p. MR000033, 2017. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.

MARMUR, Ellen S.; PHELPS, Robert; GOLDBERG, David J. Clinical, histologic and electron microscopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 223–226, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/147641704100003048>

MOERS-CARPI, Marion et al. European Multicenter Prospective Study Evaluating Long-Term Safety and Efficacy of the Polycaprolactone-Based Dermal Filler in Nasolabial Fold Correction. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 47, n. 7, p. 960–965, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002978>

MOERS-CARPI, M M; TUFET, J O. Calcium hydroxylapatite versus nonanimal stabilized hyaluronic acid for the correction of nasolabial folds: A 12-month, multicenter, prospective, randomized, controlled, split-face trial. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 210–215, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.34039.x>

MOERS-CARPI, Marion Michaela; SHERWOOD, Sally. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: A 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 39, n. 3 PART 1, p. 457–463, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dsu.12054>

MOYLE, Graeme J. et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. **HIV Medicine**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 82–87, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00190.x>

MURAD, Mohammad Hassan, et al. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 23, n. 2, p. 60-63, 2018. doi: 10.1136/bmjebm-2017-110853.

MUTI, Gabriele F. et al. Calcium hydroxylapatite for augmentation of face and hands: A retrospective analysis in Italian subjects. **Journal of Drugs in Dermatology**, United States, v. 14, n. 9, p. 948–954, 2015.

NARINS, Rhoda S. et al. A randomized study of the efficacy and safety of injectable poly-L-lactic acid versus human-based collagen implant in the treatment of nasolabial fold wrinkles. **Journal of the American Academy of Dermatology**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 448–462, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.040>

NOWAG, Bartosch; CASABONA, Gabriela; KIPPENBERGER, Stefan; ZÖLLER, Nadja; HENGL, Thomas. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 7, p. 426-32, 2023. Doi: 10.1111/jocd.15521

PALM, Melanie et al. A Randomized Study on PLLA Using Higher Dilution Volume and Immediate Use Following Reconstitution. **Journal of Drugs in Dermatology**, United States, v. 20, n. 7, p. 760–766, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36849/JDD.6034>

PARK, Jae Wan et al. A randomized, participant- and evaluator-blinded, matched-pair prospective study to compare the safety and efficacy between polycaprolactone-based fillers in the correction of nasolabial folds. **Dermatologic Therapy**, [s. l.], v. 35, n. 7, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.15508>

PAVICIC, Tatjana. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: An mri study. Clinical, **Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. 8, p. 19–25, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S72878>

PAVICIC, Tatjana, et al. Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 16, n. 9, p. 866-72, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915281>

PETERS, M. D. J. et al. Guidance for conducting systematic scoping reviews. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 141-146, 2015.

QUIGLEY, A. F. et al. Engineering a multimodal nerve conduit for repair of injured peripheral nerve. **Journal of Neural Engineering**, G.G. Wallace, AIIM Facility, Innovation Campus, University of Wollongong, Squires Way, Fairy Meadow, NSW 2519, Australia, v. 10, n. 1, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1741-2560/10/1/016008>

RAY, Subarna; TA, Hang T. Investigating the effect of biomaterials such as poly - (lactic acid) particles on collagen synthesis in vitro: Method is matter. **Journal of Functional Biomaterials**, [s. l.], v. 11, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/JFB11030051>

REDAELLI, Alessio; FORTE, Riccardo. Cosmetic use of polylactic acid: Report of 568 patients. **Journal of Cosmetic Dermatology**, A. Redaelli, Via Di Vittorio 24, DRESANO (Mi), 20070 Milan, Italy, v. 8, n. 4, p. 239–248, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00459.x>

RENDON, Marta I.; KEELING, Jon. Poly-L-lactic Acid for the Treatment of Trauma-Induced Facial Lipoatrophy and Asymmetry. **Cosmetic Dermatology**, v. 81, p. 218–22, 2008.

ROVATTI, Pier Paolo; PELLACANI, Giovanni; GUIDA, Stefania. Hyperdiluted calcium hydroxylapatite 1:2 for mid and lower facial skin rejuvenation: Efficacy and safety. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 46, n. 12, p. E112–E117, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002375>

ROY, D; SADICK, N; MANGAT, D. Clinical trial of a novel filler material for soft tissue augmentation of the face containing synthetic calcium hydroxylapatite microspheres. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 1134–1139, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32256.x>

SADICK, Neil S.; KATZ, Bruce E.; ROY, Deborah. A multicenter, 47-month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 33, sup. 2, p. S122–S127, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33351.x>

SADOVE, Richard. Injectable poly-L-lactic acid: A novel sculpting agent for the treatment of dermal fat atrophy after severe acne. **Aesthetic Plastic Surgery**, United States, v. 33, n. 1, p. 113–116, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9242-7>

SALLES, A G et al. Evaluation of the poly-L-lactic acid implant for treatment of the nasolabial fold: 3-year follow-up evaluation. **Aesthetic Plastic Surgery**, United States, v. 32, n. 5, p. 753–756, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9182-2>

SAPRA, Sheetal et al. A Canadian study of the use of poly-L-lactic acid dermal implant for the treatment of hill and valley acne scarring. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 587–594, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000366>

SCHIERLE, Clark Friedrich; CASAS, Laurie A. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. **Aesthetic Surgery Journal**, England, v. 31, n. 1, p. 95–109, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X10391213>

SHIRSHAKOVA, Maria et al. Cosmetic Syndrome Correction with Calcium Hydroxylapatite-Based Filler in Patients with Connective Tissue Dysplasia. **Dermatology Research and Practice**, [s. l.], v. 2021, p. 6673058, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/6673058>

SIMUNOVIC, Filip et al. Prospective 3D analysis of facial soft tissue augmentation with calcium hydroxylapatite. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, England, v. 19, n. 5, p. 283–289, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1307411>

SMITH, Stacy et al. A randomized, bilateral, prospective comparison of calcium hydroxylapatite microspheres versus human-based collagen for the correction of nasolabial folds. **Dermatologic Surgery**, [s. l.], v. 33, sup. 2, p. S112–S121, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33350.x>

STEIN, Philipp et al. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. **Journal of Dermatological Science**, [s. l.], v. 78, n. 1, p. 26–33, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.01.012>

STUPAK, H D et al. Calcium hydroxylapatite gel (radiesse) injection for the correction of postrhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. **Archives of Facial Plastic Surgery**, United States, v. 9, n. 2, p. 130–136, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archfaci.9.2.130>

SWIFT, Arthur et al. The Facial Aging Process From the "Inside Out". **Aesthetic Surgery Journal**, v. 41, n. 10, p. 1107-19, 2021. Doi: 10.1093/asj/sjaa339.

TANAKA, Y. Oriental nose occidentalization and perinasal shaping by augmentation of the underdeveloped anterior nasal spine. **Plastic and Reconstructive Surgery**, [s. l.], v. 2, n. 8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000161>

TRICCO, A. C. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. **Annals of Internal Medicine**, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018.

TRINH, Lily N; GUPTA, Amar. Non-Hyaluronic Acid Fillers for Midface Augmentation: A Systematic Review. **Facial Plastic Surgery: FPS**, v. 37, n. 4, p. 536-42, 2021. Doi: 10.1055/s-0041-1725164.

TURNER C, FOX F. A securing additional record required in the construction of artificial articulators. **American Textbook of Prosthetic Dentistry**, 1928

TZIKAS, T L. Evaluation of the radiance FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation. **Archives of Facial Plastic Surgery**, 190 Congress Park Dr., Delray Beach, FL 33445, United States, v. 6, n. 4, p. 234–239, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archfaci.6.4.234>

UPPAL, Saurabh et al. Comparative evaluation of vertical dimension at rest before extraction, after extraction and after rehabilitation with complete denture - A Cephalometric study. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 73–77, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2013.04.001>

VAGEFI, M R et al. Orbital augmentation with injectable calcium hydroxylapatite for correction of postenucleation/evisceration socket syndrome. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, United States, v. 27, n. 2, p. 90–94, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181c9ff9fd>

VAN LOGHEM, Jani A.J. Use of calcium hydroxylapatite in the upper third of the face: Retrospective analysis of techniques, dilutions and adverse events. **Journal of Cosmetic Dermatology**, England, v. 17, n. 6, p. 1025–1030, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12733>

VAN LOGHEM, Jani A.J.; HUMZAH, Dalvi; KERSCHER, Martina. Cannula Versus Sharp Needle for Placement of Soft Tissue Fillers: An Observational Cadaver Study. **Aesthetic Surgery Journal**. v. 38, n. 1, p. 73-88, 2017. doi: doi: 10.1093/asj/sjw220.

VAN LOGHEM, Jani; YUTSKOVSKAYA, Yana Alexandrovna; WERSCHLER, W. M. Philip. Calcium hydroxylapatite over a decade of clinical experience. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 38–49, 2015. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84938087275&partnerID=40&md5=1ecc07d93712f8cf53546c519cacef38>

VAN ROZELAAR, Leo et al. Semipermanent filler treatment of hiv-positive patients with facial lipoatrophy: Long-term follow-up evaluating MR imaging and quality of life. **Aesthetic Surgery Journal**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 118–132, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1090820X13515270>

WANG, Audrey S.; BABALOLA, Olubukola; JAGDEO, Jared. The “smile-and-fill” injection technique: A dynamic approach to midface volumization. **Journal of Drugs in Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 288–290, 2014. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L372633243&from=export>

WOLLINA, Uwe; GOLDMAN, Alberto. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women. **Dermatologic Therapy**, [s. l.], v. 33, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.14183>

WOLLINA, U.; WIEGAND, C.; HIPLER, U. C. Calcium Hydroxylapatite Microspheres - Biocompatibility and Clinical Effects. **Georgian Medical News**, [s. l.], n. 278, p. 62–68, 2018.

YANATMA, Irem et al. Comparison of polycaprolactone and calcium hydroxylapatite dermal fillers in a rat model. **Dermatologic Therapy**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 1–7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dth.14716>

YUTSKOVSKAYA, Yana; KOGAN, Evgenjia; LESHUNOV, Eugene. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and

a hyaluronic acid-based dermal filler. **Journal of Drugs in Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 1047–1052, 2014. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01113745/full>

YUTSKOVSKAYA, Yana; KOGAN, Evgeniya. Improved Neocollagenesis and Skin Mechanical Properties After Injection of Diluted Calcium Hydroxylapatite in the Neck and Décolletage: A Pilot Study. **Journal of Drugs in Dermatology**. 2017; 1;16(1):68-74.

ZERBINATI, Nicola; CALLIGARO, Alberto. Calcium hydroxylapatite treatment of human skin: Evidence of collagen turnover through picosirius red staining and circularly polarized microscopy. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, [s. l.], v. 11, p. 29–35, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S143015>