

Sandra Helena Cabral Xavier Figueiredo

**ÁCIDO POLI-L-LÁTICO COMO BIOESTIMULADOR PARA REJUVENESCIMENTO FACIAL:
REVISÃO DE LITERATURA.**

Monografia como requisito para obtenção do
Título de Especialista em Harmonização
Orofacial, submetida à Faculdade de sete
Lagoas – FACSETE.

Orientador: Prof Gilena Karla

Área de concentração: Odontologia

Dezembro 2023

**ÁCIDO POLI-L-LÁTICO COMO BIOESTIMULADOR PARA REJUVENESCIMENTO FACIAL:
REVISÃO DE LITERATURA.**

**POLY-L-LACTIC ACID AS A BIOSTIMULATOR FOR FACIAL REJUVENATION: LITERATURE
REVIEW.**

Sandra Helena Cabral Xavier Figueiredo

Resumo

Esse artigo tem por objetivo, através de uma revisão de literatura elencar as vantagens, modo de usar, forma de ação, indicações, contraindicações e efeitos adversos do uso do ácido poli-lático para fins estéticos de gerenciamento de envelhecimento. O ácido Poli-L-Lático (PLLA) é considerado um bioestimulador de colágeno muito utilizado para aumentar a espessura dérmica da pele e evitar ou melhorar a flacidez. Ele é um polímero sintético biocompatível e biodegradável que estimula a produção de colágeno através de uma inflamação controlada. Os resultados são visíveis a partir de 30 dias da aplicação e geralmente são necessárias mais de 1 sessão pra um resultado ótimo. Os efeitos adversos mais comuns são nódulos e pápulas. Concluiu-se que o tratamento o PLLA apresenta um ótimo resultado com raros aparecimentos de intercorrências.

Palavras-chave: Bioestimulador. PLLA. colágeno.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o campo do rejuvenescimento facial mudou drasticamente. Houve avanços não apenas no entendimento do processo gradual e multifatorial que envolve o envelhecimento facial, mas também no seu tratamento (11).

As deficiências volumétricas são cada vez mais reconhecidas como um dos principais componentes do processo de envelhecimento, o que levou a uma mudança de paradigma na abordagem terapêutica ao rejuvenescimento facial (4).

Nesse contexto de tentar melhorar a saúde da pele através de tratamentos que pudessem restabelecer a vitalidade começou-se a estudar o PLLA como um bioestimulador de colágeno e hoje ele é muito utilizado para tratar a pele e gerenciar o envelhecimento. Muitos estudos tem sido publicados sobre o uso do PLLA. Nesse artigo foi realizada uma revisão de literatura com vários desses estudos a fim de elencar modo de ação, vantagens e desvantagens, indicação e contra-indicação e também os efeitos adversos.

REVISÃO DE LITERATURA

A pele é o maior indicador da idade, da saúde e da vitalidade do indivíduo. Exposição solar, acne, movimentos repetitivos e ação da gravidade levam ao desgaste e traduzem a idade do indivíduo. Fatores intrínsecos e extrínsecos influenciam o envelhecimento de todos os tecidos do corpo (14). A pele fotoenvelhecida é caracterizada por colágeno dérmico e fragmentação de elastina, desregulação de fibroblastos, produção anormal de metaloproteinases de matriz degradadora de colágeno e diminuição da montagem de colágeno tipo I, manifestado clinicamente como linhas finas, rugas e frouxidão (11). A qualidade geral da derme, bem como sua espessura, experimenta uma diminuição gradual relacionada à idade, especialmente a partir dos 50 anos. O diâmetro dos feixes de colágeno tende a diminuir, enquanto o espaço entre as fibras aumenta (12). No envelhecimento cronológico, a espessura da derme diminui em consequência de mudanças bioquímicas e características das fibras colágenas e elásticas, bem como da substância fundamental. Há redução na síntese de colágeno e aumento de sua degradação, devido ao aumento dos níveis de colagenase. A quantidade de colágeno na pele é reduzida em cerca de 1% ao ano ao longo da vida adulta, iniciando-se ao redor dos 30 anos na mulher e um pouco mais tardiamente, ao redor dos 40 anos, nos homens. As fibras de colágeno remanescentes apresentam-se desorganizadas, mais compactas e fragmentadas. As fibras elásticas diminuem em número e diâmetro (13). Foi observado que a direção das fibras não muda mesmo com o envelhecimento, o que torna a camada de gordura subdérmica um local ideal para tratamentos que visam levantar e dar volume (6).

Como o colágeno contribui para o maior volume da pele, estimular a neocolagênese é fundamental para aumentar a espessura dérmica, bem como melhorar a textura e a flacidez da pele (12).

Estudos recentes sobre anatomia facial com foco na morfologia e suas mudanças geométricas descobriram que o envelhecimento facial ocorre de maneira tridimensional - não apenas pela redução do colágeno e elastina na pele, mas também pela redução dos coxins superficiais e profundos devido à reabsorção óssea e frouxidão ligamentar; isso resulta em redução do suporte facial global. Nesse sentido, o aprofundamento e visibilidade da região temporal é um sinal típico do avanço da idade (6, 12, 13).

O número de procedimentos estéticos aumentou significativamente em todo o mundo. As Técnicas minimamente invasivas têm se tornado cada vez mais populares devido ao menor risco e menor tempo de recuperação quando comparadas aos procedimentos cirúrgicos (6, 11). Vários estudos mostraram reações dérmicas (reação inflamatória e/ou neocolagênese) após a injeção dos bioestimuladores apenas na derme (5).

Atualmente, estão disponíveis diversos produtos e estratégias terapêuticas para rejuvenescimento facial. Desde sua introdução, há pouco mais de 15 anos, o ácido poli-L-láctico é usado com frequência crescente, o que gera a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre suas indicações, técnicas de injeção, os resultados esperados e possíveis efeitos adversos (13).

O produto é composto de partículas de ácido poli-L-láctico,

carboximetilcelulose sódica e manitol apirogênico (14). Ele pode ser utilizado como mais uma ferramenta para restaurar, corrigir e amenizar as deformidades faciais (11, 14) e de várias regiões do corpo (por exemplo, pescoço, decote, seios, braços, mãos, abdômen, coxas, joelhos, glúteos) (2, 10). A notável capacidade do PLLA de estimular a produção de colágeno o torna ideal para direcionar a perda de volume estrutural em múltiplas camadas de tecido, incluindo déficits dérmicos profundos, subcutâneos e relacionados aos ossos (11.) Ele foi aprovado pela primeira vez para aumento de tecidos moles na Europa em 1999 para a correção cosmética de cicatrizes e rugas (9).

O ácido poli-L-láctico aumenta o teor de colágeno do tecido conjuntivo entre os adipócitos, possivelmente aumentando o suporte principal para a derme e tecido subcutâneo. A melhora dessas estruturas é um dos principais desafios no tratamento da flacidez cutânea (7).

O ácido poli-L-láctico (PLLA) injetável tem sido amplamente utilizado para aprimoramento estético facial. Recentemente, seu uso para melhora da flacidez da pele e contorno corporal foi proposto com bons resultados (7), levando, ao longo do tempo, a um efeito mais natural e duradouro (9,13,17).

PLLA é um polímero sintético biocompatível e biodegradável que, por sua capacidade de estimular a produção de colágeno nos locais onde é injetado, é considerado um bioestimulador (5), cujos efeitos resultam de uma resposta inflamatória controlada, subclínica, que culmina na deposição de colágeno tecidual. Sua completa eliminação ocorre em aproximadamente 18 meses, mas seus efeitos clínicos são notados por até 25 meses (5, 6, 14). Outros autores dizem que é um volumizador seguro e biodegradável usado para reverter os sinais de envelhecimento, corrigindo gradualmente a perda de volume. Os pacientes devem estar cientes de possíveis reações adversas durante o tratamento. A formação de nódulos é baixa, com a maioria dos pacientes apresentando correção boa a excelente (3).

Em estudos histológicos realizados em amostra de biópsia, realizados 8 meses e 24 meses após a injeção do produto, observa-se progressiva tolerância do ácido poli-L-láctico associado ao crescimento de colágeno tipo II. Trinta meses após a injeção do produto, observa-se, à microscopia, ausência de ácido poli-L-láctico e abundância de fibras colágenas (14).

Apesar do uso extensivo de PLLA para aumento de tecidos moles nos Estados Unidos e no exterior, o mecanismo de ação preciso não é completamente entendido. De acordo com o exame histológico e estudos em animais, é hipotetizado que o PLLA provoca uma resposta imunológica dependente do hospedeiro, resultando em uma reação controlada de corpo estranho (3). É importante tanto para o médico e o paciente observem que o resultado final não é alcançado pelo produto, mas pela reação do hospedeiro ao produto e que esse processo leva de 3 a 4 semanas (15). Após 3 meses da injeção subcutânea, as microesferas de PLA são circundadas por macrófagos, linfócitos e células gigantes em uma cápsula de tecido fibroso, constituída principalmente por colágeno. Após 6 meses, as micropartículas tornam-se porosas e deformadas, e após 9 meses, não há evidência de polímeros residuais ou fibrose circundante. Assim, embora números aumentados de fibroblastos e fibras de colágeno sejam depositados à medida que os polímeros se degradam, o efeito de volume do PLA injetado parece depender principalmente da resposta do hospedeiro. A produção de colágeno geralmente começa dentro de 6–8 semanas após a injeção, com colágeno tipo 1 continuando a se formar por até 9–12 meses após o tratamento

final (4). Embora a resposta inflamatória desapareça em 6 meses, a produção de matriz extracelular continua levando a um aumento gradual da espessura dérmica que dura pelo menos 2 anos (8). Portanto o PLLA não produz nenhum efeito de volume imediato, levando a aumento de tecido gradual, progressivo e duradouro (11).

Como bioestimulador, a ação do PLLA é mais duradoura do que com outros produtos, pois atua por meio de um processo inflamatório controlado estimulando a produção endógena de colágeno, melhorando a elasticidade da pele e promovendo suporte local, com alto índice de satisfação do paciente (4, 6).

Mesmo sem nenhuma reação dérmica, a boa melhora a médio prazo da flacidez e da qualidade da pele após a injeção de PLLA no subcutâneo superficial pode ser explicada pelo estiramento da derme e epiderme devido à expansão causada pelo neocolagênese subcutânea (5).

A compreensão sobre a melhor forma de usar o PLLA clinicamente continua a evoluir com base em ensaios clínicos e estudos de caso, bem como por meio de uma apreciação mais profunda da interação entre as estruturas faciais ao longo do processo de envelhecimento. Esses avanços permitiram fazer distinções mais sutis quanto ao uso do PLLA, como técnicas de injeção para áreas faciais específicas, e as correlações entre a superfície tratada e o volume do produto por sessão e entre a correção volumétrica e o número de sessões necessárias (9).

Resultados parciais são obtidos logo após a primeira sessão, geralmente 30 dias após a injeção do produto, com pico de atuação média em torno de 6 meses, com duração do estímulo por cerca de 2 anos, sendo necessária uma sessão de manutenção (14).

A resposta ao PLLA é individual, sendo geralmente necessária mais de uma sessão de tratamento. A melhora da flacidez cutânea pode ser observada já em 6 a 8 semanas após a primeira sessão para a maioria dos pacientes, e os resultados duram pelo menos 2 anos, quando o retratamento é sugerido (7).

O PLLA é fornecido como um pó liofilizado em um frasco de vidro estéril e inclui manitol não pirogênico, carboximetilcelulose de sódio e micropartículas de PLLA (40-60milímetros). O produto deve ser reconstituído com água da injeção (15). O tamanho das partículas é grande o bastante para evitar a fagocitose pelos macrófagos ou a passagem através das paredes capilares, porém pequeno o suficiente para permitir sua aplicação por agulhas de calibre 26 G e o produto é completamente eliminado em cerca de 18 meses (13).

As recomendações atuais são para aplicação do produto em diferentes planos, como o supraperiosteal, subcutâneo e subdérmico (13), porém como alguns estudos têm demonstrado, o PLLA deve ser injetado na camada subcutânea superficial, o mais próximo possível da derme, pois esta camada contém a maior quantidade de fibroblastos e células inflamatórias necessárias para a neocolagênese, a consequência final da bioestimulação de PLLA (5).

A técnica de preparo e aplicação do ácido poli-L-láctico é fundamental para a otimização dos resultados. Isso inclui a correta reconstituição e hidratação do produto, a aplicação nas áreas específicas sob anestesia local e massagem de toda a área injetada após o procedimento, garantindo a correta descarga do produto (13).

Todos os procedimentos cosméticos acarretam um risco de efeitos adversos, incluindo, entre outros, eritema, edema, hematomas, sangramento e reações alérgicas. A ocorrência de hematomas e desconforto são leves reações das quais os pacientes devem estar cientes, nenhuma deve durar mais de 6 dias (3).

Nódulos e pápulas que ocorrem vários meses após a injeção também foram relatados, mas podem ser evitados com diluição apropriada do produto, profundidade da injeção e massagem pós-injeção (8).

Os "nódulos" ou "pápulas" subcutâneos são o evento adverso mais comumente encontrado com PLLA INJETAVEL (3), e uma razão para tais complicações é a reconstituição insuficiente do produto (1). Na maioria dos pacientes, tanto os nódulos como as pápulas se resolvem espontaneamente, entre 2 e 4 meses após a aplicação. Em poucos casos em que essas irregularidades perduram, a resolução se faz somente ao final de aproximadamente 2 anos, quando cessam os efeitos do ácido poli-L-láctico (14).

Tratamento de lábios, nariz e área infraorbital também devem ser evitados devido ao maior potencial de hipercorreção e nodularidade (11), pois o movimento repetitivo pode levar a um acúmulo do produto e posterior aparecimento de nódulos, com resolução por vezes demorada. Na fossa temporal, deve-se atentar para a artéria temporal superficial, que se encontra no nível da fáscia temporal (13).

Para reduzir a incidência de nódulos, é importante massagear toda a área após cada injeção, para espalhar o produto uniformemente (14).

Outro método proposto para reduzir efeitos adversos é o uso de uma cânula para injetar PLLA. Em comparação com as agulhas, as cânulas são rombas e, como tal, reduzem a probabilidade de injeção intravascular e causam menos danos aos tecidos. Ocorre também que ao injetar com uma cânula, o injetor move continuamente a cânula enquanto injeta o conteúdo sobre uma grande área de superfície, em um padrão linear. Por outro lado, ao injetar com uma agulha, normalmente o injetor depositará pequenos bolos de produto, que podem não refletir o mesmo padrão de distribuição obtido com uma cânula (10).

Como tratamento dos nódulos a excisão é uma opção, mas troca uma cicatriz permanente por um problema transitório. A camuflagem com ácido hialurônico até a reabsorção do produto é uma solução viável (15).

No artigo de Melanie de Palm et al a reação mais comum ao tratamento com PLLA foi a formação de nódulos (8,5%). Quase todos os nódulos eram palpáveis; apenas um era visível. As áreas de tratamento com maior incidência de nódulos pós-tratamento foram as mãos (12,5%) e bochechas (7,2%). No geral, os pacientes ficaram satisfeitos, com 55% tendo correção boa a excelente; 75% dos pacientes com cinco ou mais tratamentos avaliaram sua correção como boa a excelente. Sessenta e oito por cento de todos os pacientes repetiriam o procedimento novamente (3).

O tratamento é composto por, em média, 3 sessões com intervalo que varia de 45 a 60 dias. São utilizados até dois frascos por sessão 24h antes do tratamento, são utilizados 7ml de água estéril para reconstituir os componentes do frasco e no momento da aplicação adiciona-se mais 2ml de lidocaína à solução (16).

É importante assegurar a distribuição uniforme do produto em cada região tratada. O tratamento pode continuar até que o paciente esteja satisfeito com os resultados, algo que ocorre em geral depois de 3 a 5 sessões. A regra "tratar, esperar e avaliar" deve ser usada para guiar as injeções subseqüente (13).

Embora os pacientes na faixa dos 50 ou 60 anos geralmente precisem de 3 sessões, um rosto mais jovem ou mais cheio pode exigir apenas 1 ou 2 frascos/sessão e 1 ou 2 sessões (15).

Tratamentos repetidos de PLLA não apenas melhoram as deficiências de contorno, mas também podem beneficiar a qualidade da pele (8). No

acompanhamento de 12 meses, houve um aumento estatisticamente significativo da elasticidade e hidratação da pele e uma diminuição na perda de água transepidérmica nos indivíduos tratados com PLLA. A pigmentação, o eritema e o tamanho dos poros diminuíram significativamente, enquanto o brilho e a suavidade aumentaram significativamente em 12 meses por avaliação do investigador cego (17). A melhoria global da qualidade da pele inclui brilho, suavidade e uniformidade do pigmento, bem como uma diminuição do índice de eritema e tamanho dos poros (8).

O ácido poli-L-láctico é contra-indicado em casos de infecção ou processo inflamatório local, doenças autoimunes em atividade, colagenases e gravidez, na presença de preenchimentos definitivos ou quando existe histórico de queloides ou cicatrizes hipertróficas. Além disso, o produto não deve ser utilizado em pessoas que apresentam hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes (13).

A orientação dos pacientes sobre o mecanismo de ação do produto facilita a compreensão da necessidade de um intervalo para o aparecimento de resultados (a partir da segunda sessão de tratamento, alguma melhoria já poderá ser vista na maioria dos pacientes) e a necessidade de se fazer, no mínimo, três aplicações com intervalo mensal (13).

À medida que a experiência foi adquirida com este produto vimos que a maioria dos efeitos adversos observados (pápulas e nódulos, especialmente ao redor dos olhos ou lábios) é decorrente da técnica subótima. Portanto, alguns componentes simples, porém críticos, da metodologia única a este produto (reconstituição do produto, colocação, e intervalos de tratamento) merecem ser mencionados aqui. O denominador comum é uma distribuição uniforme do produto e evitar a supercorreção. As recomendações atuais de reconstituição são uma diluição de mais de 5 mL (a maioria dos médicos experientes recomenda uma diluição de 9 mL) e um tempo de hidratação de pelo menos 2 horas (a maioria praticantes experientes recomendam mais de 24 horas) (15). Quanto maior o tempo de repouso, maior é a hidratação e, conseqüentemente, mais fácil é a aplicação sem a agulha. Imediatamente antes de sua utilização, o produto deve ser gentilmente agitado para melhor homogeneização (13).

Embora o uso de agulha seja uma boa opção para injeção, hoje é preferível o uso de cânula. Segurança, menos dor e menos pontos de entrada são alguns dos motivos desta escolha. Com uma agulha é feita uma punção sob o arco zigomático onde uma cânula 23G é utilizada para injetar o produto na região malar, submalar e fossa temporal. Um ou dois outros pontos de entrada são feitos no ângulo da mandíbula e na lateral do queixo (este último não sendo usado em todos os pacientes). A região posterior da mandíbula e a área da pré-jowls são tratadas, evitando qualquer depósito no jowls que possa agravar o problema. O volume utilizado depende das necessidades do paciente – cada paciente deve ser avaliado por sessão; entretanto, a quantidade mínima utilizada é de 1 frasco/sessão. A massagem após o tratamento é necessária. Os pacientes são acompanhados após 18 meses, quando é necessária uma sessão adicional, para evitar a absorção total das fibras colágenas produzidas (16).

É possível ainda a combinação de ácido hialurônico e ácido poli -L-láctico em uma mesma sessão, desde que em áreas diferentes (13).

A correção volumétrica final é determinada pelo número de sessões de

tratamento. Os intervalos de tratamento devem ser de no mínimo 4 semanas, sendo mais longos em rostos mais jovens ou mais cheios, ou naqueles que se aproximam do objetivo do tratamento, a fim de evitar um rosto gordo (15).

Sempre que o PLLA é injetado no plano subdérmico, além da melhora da flacidez, há aumento da espessura e hidratação da pele (16).

Em suma, os resultados aqui apresentados demonstram que tratamentos repetidos de PLLA não apenas melhoram as deficiências de contorno, mas também podem beneficiar a qualidade da pele (17).

Abstract

This article aims, through a literature review, to list the advantages, mode of use, form of action, indications, contraindications and adverse effects of the use of poly-L-lactic acid for aesthetic purposes of aging management. Poly-L-Lactic acid (PLLA) is considered a collagen biostimulator widely used to increase the dermal thickness of the skin and prevent or improve sagging. It is a biocompatible and biodegradable synthetic polymer that stimulates the production of collagen through controlled inflammation. The results are visible from 30 days after application and it usually takes more than 1 session for an optimal result. The most common adverse effects are nodules and papules. It was concluded that the PLLA treatment presents an excellent result with rare occurrences of complications.

Keywords: Biostimulator. PLLA. collagen.

CONCLUSÃO

Diante do exposto podemos considerar o ácido Poli-L-Lático (PLLA) é considerado um bioestimulador de colágeno com um ótimo resultado para melhoria da flacidez e da qualidade geral da pele. Esse material não apresenta grandes riscos de efeitos adversos sendo considerado de uso seguro nas regiões estabelecidas. Acredito serem necessárias mais pesquisas quanto ao efeito de longo prazo e ao tratamento mais eficaz para nódulos bem como uma maneira de remoção do produto quando necessário. No mais os resultados aqui apresentados demonstram que o PLLA deve sim ser usado para se conseguir uma pele mais saudável durante o envelhecimento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - Chen, Se-Yi; Lin, Jui-Yu; Lin, Chuan-Yuan. The back-and-forth method: A quick and simple technique for reconstitution of injectable poly-D,L-lactic acid. *Arch Aesthetic Plast Surg* 2020;26(2):79-83. 2020.
- 2 - Lin CY, Lin JY, Yang DY, Lee SH, Kim JY, Kang M. Efficacy and safety of polyD,L-lactic acid microspheres as subdermal fillers in animals. *Plast Aesthet Res* 2019;6:16. 2019.
- 3 - MELANIE D. PALM, MD, KATRINA E. WOODHALL, MD, KIMBERLY J. BUTTERWICK, MD, AND MITCHEL P. GOLDMAN, MD. Cosmetic Use of Poly-L-Lactic Acid: A Retrospective Study of 130 Patients. *Dermatol Surg* 2010;36:161–170, 2010.
- 4 - M. Y. Hyun, Y. Lee, Y. A. No, K. H. Yoo, M. N. Kim, C. K. Hong, S. E. Chang, C. H. Won and B. J. Kim. Efficacy and safety of injection with poly-L-lactic acid compared with hyaluronic acid for correction of nasolabial fold: a randomized, evaluator-blinded, comparative study. 2014 British Association of Dermatologists. 2014.
- 5 - Rosemarie Mazzuco | Cristiane Evangelista | Daniela Orso Gobbato | Luiz Mauricio de Almeida. Clinical and histological comparative outcomes after injections of poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite in arms: A split side study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;00:1–7. 2022
- 6 - CHRISTINE MUNIA, MD; MEIRE PARADA, MD; and MARCUS HENRIQUE DE ALVARENGA MORAI. Changes in Facial Morphology Using Poly-L-lactic Acid Application According to Vector Technique: A Case Series. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(7):38-42. 2022.
- 7 - Rosemarie Mazzuco, MD* Taciana Dal’Forno, MD, PhD*† Doris Hexsel, MD. Poly-L-Lactic Acid for Nonfacial Skin Laxity. 2020 by the American Society for Dermatologic Surgery. 2020.
- 8- Krista Bohnert, BS,* Andrew Dorizas, MD,† Paul Lorenc, MD,‡ and Neil S. Sadick, MD. Randomized, Controlled, Multicentered, Double-Blind Investigation of Injectable Poly-L-Lactic Acid for Improving Skin Quality. *The American Society for Dermatologic Surgery*. 2019.
- 9 - Danny Vleggaar MD,^a Rebecca Fitzgerald MD,^b and Z. Paul Lorenc MD. The History Behind the Use of Injectable Poly-L-Lactic Acid for Facial and Nonfacial Volumization: The Positive Impact of Evolving Methodology. *Journal of Drugs in Dermatology*, Vol. 3. Issue 4. 2014.
- 10 - Andreas Nikolis, Luiz E Avelar, Kaitlyn M Enright. Evaluation of Cannula Safety in Injection of Poly-L-Lactic Acid. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2021:14. 2021.

- 11 - Daniel P Friedmann, MD, Sabrina G Fabi, MD, & Mitchel P Goldman, MD. Combination of intense pulsed light, Sculptra, and Ultherapy for treatment of the aging face. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 13, 109--118 . 2014.
- 12 - Bruna Souza Felix Bravo, MD, Thamires Silva Cavalcante de Almeida, MD, Raquel de Melo Carvalho, MD, Carla Jorge Machado, PhD, MA, Leonardo Gonçalves Bravo, MD, Mariana Calomeni Elias, MD. Dermal Thickness Increase and Aesthetic Improvement with Hybrid Product Combining Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxyapatite: A Clinical and Sonographic Analysis. *PRS Global Open* 1-10. 2023.
- 13 - Alessandra Haddad, Bogdana Victoria Kadunc, Christine Guarnieri, Juliana Sarubi Noviello, Marisa Gonzaga da Cunha, Meire Brasil Parada. Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. *Surg Cosmet Dermatol* 2017;9(1):60-71. 2017.
- 14 - Rosangela Maria Santini Ferreira da Silva, Gustavo Félix Cardoso. Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial. *Rev Bras Cir Plást.* 2013;28(2):2236. 2013
- 15 - Andrew Breithaupt, MD, Rebecca Fitzgerald, MD. Collagen Stimulators Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyl Apatite. *Facial Plast Surg Clin N Am* 23 (2015) 459–469. 2015.
- 16- Luiz Eduardo Avelar, Camila Eduardo Cazerta. The improvement of the skin quality with the use of PLLA. *Journal of Dermatology & Cosmetology*. Volume 2 Issue 2 - 2018
- 17 - Krista Bohnert, BS, Andrew Dorizas, MD, Paul Lorenc, MD, and Neil S. Sadick, MD. Randomized, Controlled, Multicentered, Double-Blind Investigation of Injectable Poly-L-Lactic Acid for Improving Skin Quality. *Dermatol Surg* 2019;45:718–724. 2019.