

**NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISA ANA CAROLINA PUGA –
NEPUGA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA ESTÉTICA**

ULYSSES AMANCIO DE FRIAS

**HARMONIZAÇÃO FACIAL: ATUALIZAÇÕES E PERSPECTIVAS NO USO DE
PREENCHEDORES DÉRMICOS, TOXINA BOTULÍNICA E BIOESTIMULADORES**

**BELO HORIZONTE
2019**

**NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISA ANA CAROLINA PUGA –
NEPUGA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA ESTÉTICA**

ULYSSES AMANCIO DE FRIAS

**HARMONIZAÇÃO FACIAL: ATUALIZAÇÕES E PERSPECTIVAS NO USO DE
PREENCHEDORES DÉRMICOS, TOXINA BOTULÍNICA E BIOESTIMULADORES**

Monografia apresentada ao NEPUGA para
obtenção do título de Especialista em
FARMÁCIA Estética

**BELO HORIZONTE / MG
2019**

ULYSSES AMANCIO DE FRIAS

**HARMONIZAÇÃO FACIAL: ATUALIZAÇÕES E PERSPECTIVAS NO USO DE
PREENCHEDORES DÉRMICOS, TOXINA BOTULÍNICA E BIOESTIMULADORES**

Artigo submetido à comissão examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Farmácia Estética como requisito para obtenção do título de Especialização em Farmácia Estética.

Belo Horizonte, 28 de junho de 2019

BANCA EXAMINADORA

Nome: Prof. Dr. Christian Rogério Moroni

Instituição: Núcleo de Estudos em Estética Ana Carolina Puga (NEPUGA)

Assinatura: _____

Nota: _____

Nome: Profa. Dra. Ana Carolina Puga

Instituição: Núcleo de Estudos em Estética Ana Carolina Puga (NEPUGA)

Assinatura: _____

Nota: _____

Dedico este trabalho a todos aqueles que me apoiaram durante este período, dando forças para continuar sempre focado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ter feito todos os caminhos se abrirem em seus respectivos tempos. Agraço também ao Nepuga pela assistência dada através de seus funcionários e professores, em especial a Profa. Camila Lotti, que além de uma excepcional professora, se mostrou uma pessoa fantástica, dentro e fora de sala. Agradeço a minha esposa Talita e meu enteado João Pedro, que me deram forças e coragem durante todo este período, me fazendo sempre acreditar que conseguiria alcançar todos os objetivos. Agradeço a toda minha família, pelo incentivo, auxílio e pensamentos que me levaram a buscar mais conhecimento e sempre a perfeição. Um agradecimento especial a todos aqueles aqui não citados, mas que em algum momento contribuíram para este fim!

Milagres não existem, existem apenas alternativas!

RESUMO

A harmonização facial é uma das áreas da estética avançada que mais tem evoluído nos últimos anos, e isto se dá através da obtenção de resultados harmoniosos, não cirúrgicos e sem a necessidade de tempo de recuperação. Associado a estes fatores, o atual preço acessível para a realização dos procedimentos, fez com que a harmonização facial se consolidasse como a técnica do momento da estética avançada. Para a realização da harmonização facial, procedimentos como preenchimentos, toxina botulínica e bioestimuladores são utilizados para fazer a correção de regiões faciais que precisam de algum tratamento. Já é conhecida a utilização do preenchimento dérmico com ácido hialurônico para correção de sulcos, depressões e para dar sustentação em regiões flácidas, bem como a utilização da toxina botulínica para promover o relaxamento muscular e conseqüentemente a melhora nas rugas e linhas de expressão. Mais recentemente, o uso de bioestimuladores (Sculptra, Radiesse, Ellansé, PDO) vem como uma moderna complementariedade para bioestimulação e promoção de colágeno, promovendo uma harmonização facial de diferentes maneiras. Deste modo, o objetivo deste trabalho é trazer um *update* nas informações relacionadas a estes termos, criando um novo ponto de visto para os injetores realizarem uma harmonização facial.

PALAVRAS CHAVE: Harmonização facial; Preenchedores; Toxina Botulínica; Bioestimuladores

FRIAS, ULYSSES AMANCIO Harmonização facial: **Atualizações e perspectivas no uso de preenchedores dérmicos, toxina botulínica e bioestimuladores.** 2019. 46f. (Monografia pós-graduação em farmácia estética). NEPUGA

ABSTRACT

Facial harmonization is an area of aesthetic medicine that exponentially growing in recent years, and is caused through the harmonically results, non-surgical method and no-necessity of recovery time. It is associated with the procedures low-price price, consolidate the facial harmonization as the best technique of the moment on the aesthetics medicine. To perform the facial harmonization, procedures as fillers, botulinum toxin and biostimulators have been used to make a correction on facial regions that need any treatment. Currently, have been used the hyaluronic acid dermal fillers for correction of grooves, depressions and support on flaccid regions, botulinum toxin to promote muscle relaxation and, consequently, an improvement in wrinkles and expression lines. In addition, the use of biostimulators (Sculptra, Radiesse, Ellansé, PDO) has been an alternative for the biostimulation of collagen and to promote the facial harmonization in another way. This paper goal is to renew an update the facial harmonization information, creating a new guide for injectors study to a facial harmonization.

KEYWORDS: Facial harmonization; Fillers; Botulinic toxin; Biostimulators

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. METODOLOGIA	14
3. OBJETIVOS	14
4. EVOLUÇÃO NO ESTUDO DE PREENCHEDORES E BIOESTIMULADORES	15
4.1. ENVELHECIMENTO FACIAL.....	15
4.2. DIFERENTES PRODUTOS INJETÁVEIS.....	22
4.3. PREENCHIMENTO FACIAL	28
4.4. TOXINA BOTULÍNICA NA HARMONIZAÇÃO FACIAL	36
4.5. UTILIZAÇÃO DE BIOESTIMULADORES.....	37
4.5.1. POLICAPROLACTONA (ELLANSÉ)	38
5. CONCLUSÃO	40
6. REFERÊNCIAS	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Analogia a perda de volume facial. É importante destacar como a perda de volume promove atrofia e resulta em uma flacidez facial, com aparência de uma bola vazia.	16
Figura 2: Mudança no volume e forma facial. O rosto jovem aproxima-se de um triângulo isósceles com o ponto voltado para baixo, topo mais largo nas têmporas e malar. Com o envelhecimento, há a inversão da forma com a movimentação dos coxins de gordura.	18
Figura 3: Padrão de envelhecimento nas diferentes raças. A - Negra, B - Latina, C - Asiática.....	21
Figura 4: Áreas de aplicação de toxina botulínica. Áreas de segurança anatômica facial (verde) Outras áreas (amarelo) são seguras para injetar se precauções apropriadas forem observadas.....	24
Figura 5: Halos de ação de injeções equivolúmicas e equipotentes de toxina abobotulínica A (direita do paciente) e toxina ona- ou incobotulínica (esquerda), respectivamente.	24
Figura 6: Profundidade da aplicação dos preenchedores dérmicos	29
Figura 7: Técnicas de injeção para preenchedores. A - Retrógrada, B - Punção seriada e C - Cross-hatching / Depósito	33
Figura 8: Bioestimuladores Sculptra PLLA, Radiesse CaHA e Ellansé (PCL)	38

1. INTRODUÇÃO

O rosto humano tem sido fonte de grande interesse para os cientistas devido a habilidade bem desenvolvida do ser humano reconhecer, processar, extrair informações e memorizar a partir da observação de outras faces. Uma das maiores dificuldades de se determinar o que é a beleza facial é que os padrões de beleza mudam com o tempo. E por isto a frase “a beleza está nos olhos de quem vê” é a crença de que a atração é efêmera. Atualmente sabemos que existe uma concordância sobre a beleza de certos indivíduos em diferentes culturas, e o que guia esta beleza são os quatro pilares da atratividade: simetria, padrão, dimorfismo sexual e juventude. (Patel e Fitzgerald, 2010)

A simetria refere-se a metade de um objeto é o mesmo que a outra metade. A beleza não é exata, mas existe um sistema de proporção que inclui altura facial, largura e simetria. Entretanto, a definição ainda é subjetiva, pois inclui fatores como sociais, culturais, étnicos e idade. Neste caso, a beleza facial é determinada pela harmonia de proporções e de simetria. O Padrão, por sua vez, refere-se a quão perto um rosto se parece com a maioria dos outros rostos em uma população, enquanto o dimorfismo sexual demonstra as formas diferenciadas entre faces masculinas e femininas. A juventude, é por sua vez, da diferença entre os rostos jovens e envelhecidos. O envelhecimento facial é, portanto, um dos fatores que determinam a mudança facial como todo. Deste modo, a harmonização facial surgiu como ferramenta para trazer a simetria, padronização e rejuvenescimento a um rosto, seja ele masculino ou feminino. (Taub, 2012)

Na harmonização facial, o uso de neurotoxinas e preenchedores dérmicos tem revolucionado o rejuvenescimento facial por uma via não cirúrgica. O número de tratamentos e o número de pacientes tratados estão aumentando exponencialmente na última década, em contraste com os procedimentos cirúrgicos como o lifting facial. (Sandoval *et al.*, 2014)

Inicialmente é necessária uma compreensão mais ampla sobre o processo de envelhecimento facial, para assim, entender como a harmonização facial funciona. O envelhecimento é caracterizado popularmente e resumidamente por mudanças superficiais da cor e textura da pele. Entretanto, as alterações mais pronunciadas são encontradas nas camadas mais profundas do tecido, como ossos, músculos faciais e tecido adiposo subcutâneo.(Gerth, 2015) O Envelhecimento facial é, portanto, um robusto indicador de saúde. A correção destas alterações faciais causadas pelo envelhecimento interno, muitas vezes ósseo, promove então uma aparência natural, jovem e saudável. Por isto, para um rejuvenescimento otimizado, a abordagem volumétrica tridimensional é imprescindível, associada ao controle de tracionamento muscular e concentração dérmica de colágeno. Ao realizar a harmonização facial, é necessário um conhecimento profundo da anatomia facial, tipos de preenchedores, toxinas, bioestimuladores e técnicas de injeção para evitar assim as possíveis intercorrências. (Chen *et al.*, 2015; Kulichova *et al.*, 2014) Por exe., embora todo paciente tenha necessidades individuais, clinicamente observamos que a harmonização no terço médio facial é de grande importância para obter uma aparência jovem. Por isto, os procedimentos de rejuvenescimento devem começar desta região se ser

complementados conforme necessário. Isto torna o processo de harmonização o mais natural possível. (Busso, 2008; Pascali *et al.*, 2017; Taub, 2012)

Por este motivo, este trabalho vem como meio de trazer um novo insight no uso das técnicas relacionadas à harmonização facial, como: Preenchedores, Toxina botulínica e bioestimuladores.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica de modo descritivo baseado em artigos científicos recentes sobre técnicas utilizadas para a harmonização facial, contendo os tópicos de busca preenchimentos com ácido hialurônico, toxina botulínica e bioestimuladores.

A busca dos artigos foi realizada através de pesquisa bibliográfica no banco de dados do NCBI. Todos os temas foram buscados através de seu nome em inglês. A seleção dos artigos, inclusão e exclusão basearam no esqueleto de cada artigo. Foram considerados critérios de inclusão estudos de caso, revisões, ensaios clínicos, estudos controlados e que tenham sido publicados em periódicos de confiança.

3. OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é fazer uma revisão sobre os mais recentes tópicos relacionados harmonização facial através do uso do ácido hialurônico, toxina botulínica e bioestimuladores. Em relação aos bioestimuladores, especificamente, objetivamos destacamos o uso da Policaprolactona (Ellansé).

4. EVOLUÇÃO NO ESTUDO DE PREENCHEDORES E BIOESTIMULADORES

4.1. ENVELHECIMENTO FACIAL

Inicialmente, acreditava-se que a face ideal atendia a critérios fixos, os quais eram denominados de “proporções douradas”. Estas proporções eram utilizadas, por exe., para definir as dimensões entre a face superior e inferior, localização do nariz, espaçamento entre os olhos, etc. (Loghem, Van, 2018) Os modelos atualmente utilizados para definição de beleza, aceitam que, a beleza vem de diferentes formas, tamanhos e medidas. Deste modo, os procedimentos estéticos não visam transformar os pacientes em figuras idealizadas, e sim se tornarem versões mais novas e harmoniosas de si mesmos.(Alam *et al.*, 2008; Carruthers e Carruthers, 2015; Cohen, Bashey e Wysong, 2017; Farhadian, Bloom e Brauer, 2015; Haneke, 2006; Luebberding e Alexiades-Armenakas, 2013; Narins *et al.*, 2010; Narurkar *et al.*, 2016; Patel e Fitzgerald, 2010; Sadick *et al.*, 2015; Wollina, 2016; Wollina e Goldman, 2013)

Os tratamentos de harmonização facial têm popularmente demonstrados que os pacientes após os procedimentos aparentam vários anos mais novos que aqueles que não o fazem nenhum tipo de intervenção estética. Entretanto não podemos eliminar o processo natural de envelhecimento, o qual é contínuo e dinâmico, e por isto os procedimentos de harmonização facial não devem ser considerados como uma máquina do tempo.

Historicamente, era aceito que durante o processo do envelhecimento cronológico e fotoenvelhecimento, seria produzido um excesso de pele causada por uma flacidez tissular do tecido subcutâneo, o qual iria ser revertido apenas por procedimentos

cirúrgicos como o *facelift*. (Hartmann, Ruzicka e Gauglitz, 2015) Com o desenvolvimento das técnicas de preenchimento e produção de diferentes tipos de preenchedores, mudou-se o conceito existente do envelhecimento facial, destacando principalmente a movimentação e volume dos tecidos moles, chamados também de coxins de gordura. (Carruthers e Carruthers, 2005; Kruglikov *et al.*, 2016) Deste modo, podemos fazer uma analogia como parte do envelhecimento facial ao esvaziamento de uma bola de ar (Figura 1). O processo natural de esvaziamento da bola pode ser contornado através da adição de preenchedores para poder substituir a gordura perdida ou movimentada. Atualmente, sabemos que esta “reinsuflação” difusa e inespecífica das áreas atrofiadas não é unicamente suficiente para melhorar o aspecto do envelhecimento facial. (Alam e Tung, 2018a; b) Entretanto, através de uma remodelagem anatomicamente apropriadas dos coxins de gordura facial, o preenchimento melhora o aspecto facial e promove um contorno mais atrativo. Os preenchedores são parte de uma abordagem combinada, incluindo outras técnicas minimamente invasivas para estímulo de colágeno.

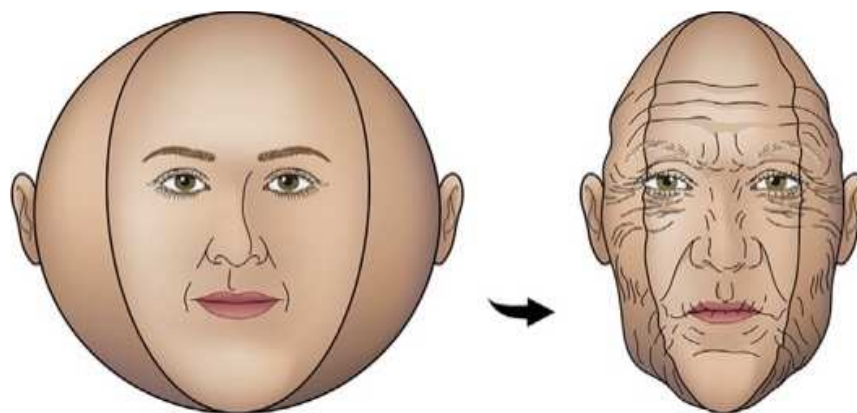


Figura 1: Analogia a perda de volume facial. É importante destacar como a perda de volume promove atrofia e resulta em uma flacidez facial, com aparência de uma bola vazia.

O processo de envelhecimento facial é dinâmico e não pode ser paralisado, porém amenizado. O rosto jovem é geometricamente representado por um triângulo equilátero, apontado para baixo (Figura 2). Deste modo, temos volumização nas regiões do malar e projeção do mento. Durante o envelhecimento, existe uma quadralização ou uma inversão deste triângulo, causando assim, flacidez. Estudos em cadáveres identificaram que os coxins de gordura sob o subcutâneo facial estão cronologicamente sujeitos a movimentação e descida gravitacional. Deste modo, a movimentação dos coxins infra-oculares resultam na exacerbação de depressões lacrimais e dobras nasojugais, além da acentuação das pregas nasolabiais (Figura 2). (Ahn *et al.*, 2013; Brissett e Naylor, 2010; Choe *et al.*, 2005; Cobo e Garcia, 2010; Cohen, Bashey e Wysong, 2017; Davis e Callender, 2011; Feng *et al.*, 2015; Grimes e Shabazz, 2009; Grimes, Thomas e Murphy, 2009; Heath e Taylor, 2011; Kane, 2013; Kim *et al.*, 2014, 2019; Lee, Kim e Park, 2017; Lee *et al.*, 2013; Nanda e Bansal, 2013; Rho *et al.*, 2015; Sharova, 2016; Shetty, 2015; Taylor *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2016)

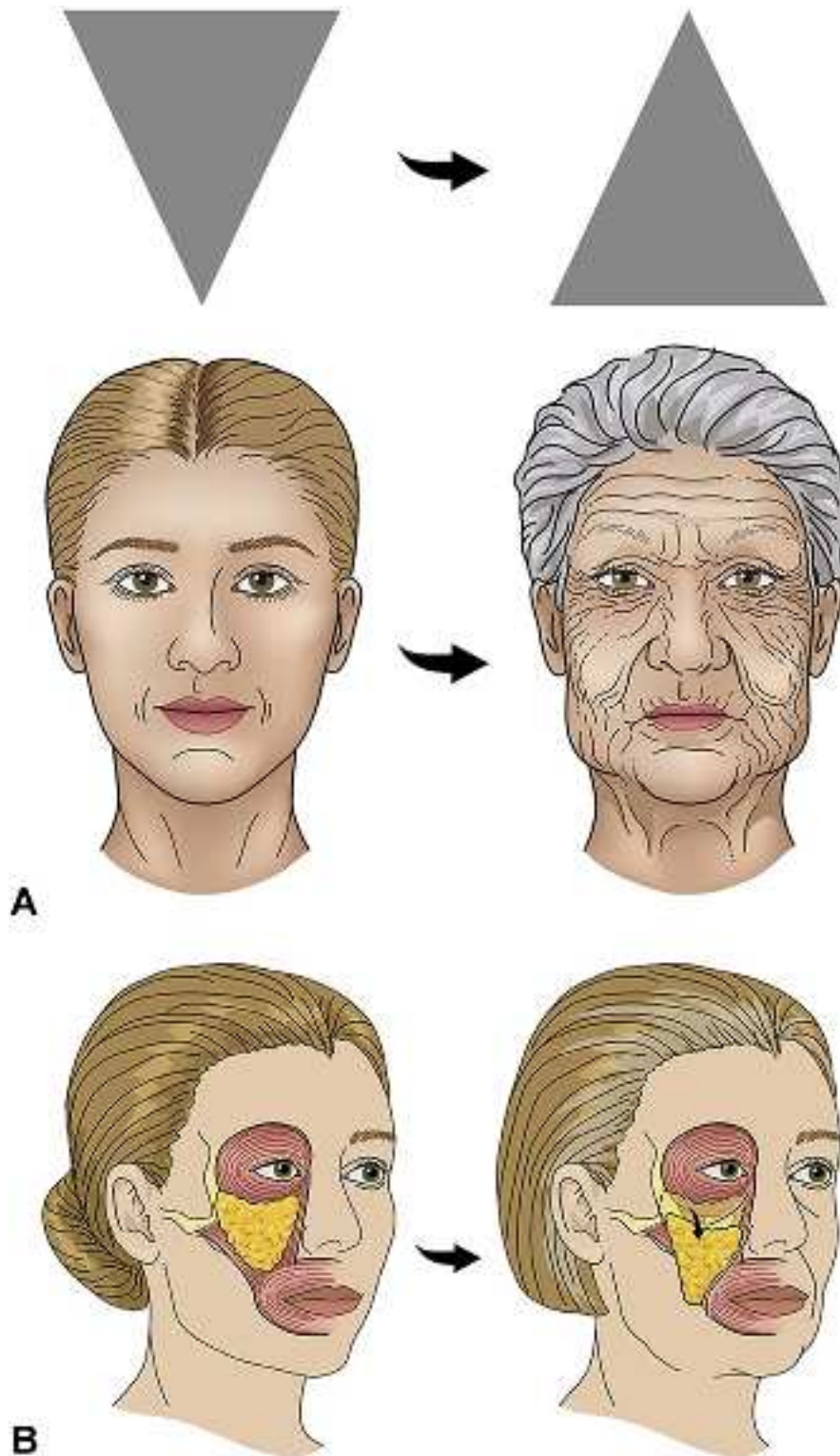


Figura 2: Mudança no volume e forma facial. O rosto jovem aproxima-se de um triângulo isósceles com o ponto voltado para baixo, topo mais largo nas têmporas e malar. Com o envelhecimento, há a inversão da forma com a movimentação dos coxins de gordura.

É importante destacar que existem variações raciais que afetam o envelhecimento facial, mostrando diferenças significativas no processo de envelhecimento facial entre diferentes raças (Figura 3). Por exe. em comparação com a face envelhecida em pacientes brancos, a face afro-americana envelhecida, tipicamente exibe mais flacidez da face média e palpebrar, com pseudoherniação dos coxins de gordura orbitais e sulco nasolabiais. (Alam e Tung, 2018a; Brissett e Naylor, 2010) Na área do pescoço, o ângulo cervicomentar é mais notável do que as finas rugas em pessoas de fototipo mais baixo. Este tipo de face, tende a hipoplasia a proptose o malar, e por isto, preenchimentos na porção média ou camuflagem da proptose podem ser inadequadas. Em pacientes latinos, o envelhecimento provoca uma face intermediária mais espessa e volumosa, com excesso de pele e flacidez das pálpebras superiores e inferiores, além da proeminência dos sulcos nasolabiais e recuo do mento. Por isto é interessante analisar fotos da juventude do paciente para que possa criar pontos de base da arquitetura facial. Esta variação racial pode implicar em diferenças significativas no tamanho e orientações das características faciais. Por exe., em uma face asiática, os lábios são menores e a mandíbula é mais larga em comparação a faces brancas. (Shetty, 2015) Narizes asiáticos e africanos têm uma base mais larga e uma ponta menos alta do que narizes brancos. Faces asiáticas, tipicamente, têm uma distância intercantal maior do que pacientes brancos. (Ahn *et al.*, 2013; Brissett e Naylor, 2010; Choe *et al.*, 2005; Cobo e Garcia, 2010; Cohen, Bashey e Wysong, 2017; Davis e Callender, 2011; Feng *et al.*, 2015; Grimes e Shabazz, 2009; Grimes, Thomas e Murphy, 2009; Heath e Taylor, 2011; Kane, 2013; Kim *et al.*, 2014, 2019; Lee, Kim e Park, 2017; Lee *et al.*, 2013; Nanda e

Bansal, 2013; Rho *et al.*, 2015; Sharova, 2016; Shetty, 2015; Taylor *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2016)

Outro importante fator que devemos considerar é a influência do grau de envelhecimento na injeção de neuromoduladores (toxina botulínica). Pacientes com mais de cinquenta anos com ou grave fotoenvelhecimento têm geralmente um músculo frontal mais fraco que deve ser tratado com moderação para evitar uma ptose frontal ou sensação de “peso”. Zonas de perigo, como acima do meio da sobrancelha ou abaixo da pálpebra, devem ser injetadas com cuidado e por profissionais com treino (Figura 4). (Alam *et al.*, 2002) Em pacientes com face envelhecida, as pálpebras inferiores pálidas devem passar por um teste de pressão positivo, impedindo assim injeções na linha média para evitar exposição escleral. O teste de encaixe é uma manobra para testar a elasticidade da pele e do músculo da pálpebra inferior. A pele no centro da pálpebra inferior é comprimida e afastada do globo e liberada. Se a pele se retrair espontaneamente, o teste de pressão é negativo e as injeções de neurotoxina na pálpebra média-baixa provavelmente será bem tolerada, se a retração ocorrer lentamente, este teste positivo indica que a elasticidade está diminuída e que a neurotoxina localizada pode resultar em ectrópio (reviramento da pálpebra). Dobras estáticas incipientes em um paciente jovem podem indicar um envelhecimento prematuro da pele, e a toxina pode impedir seu aprofundamento iminente. Fotografias de membros mais velhos da família podem ajudar a revelar o curso provável do envelhecimento, devido é claro a fatores genéticos. (Alam *et al.*, 2002)

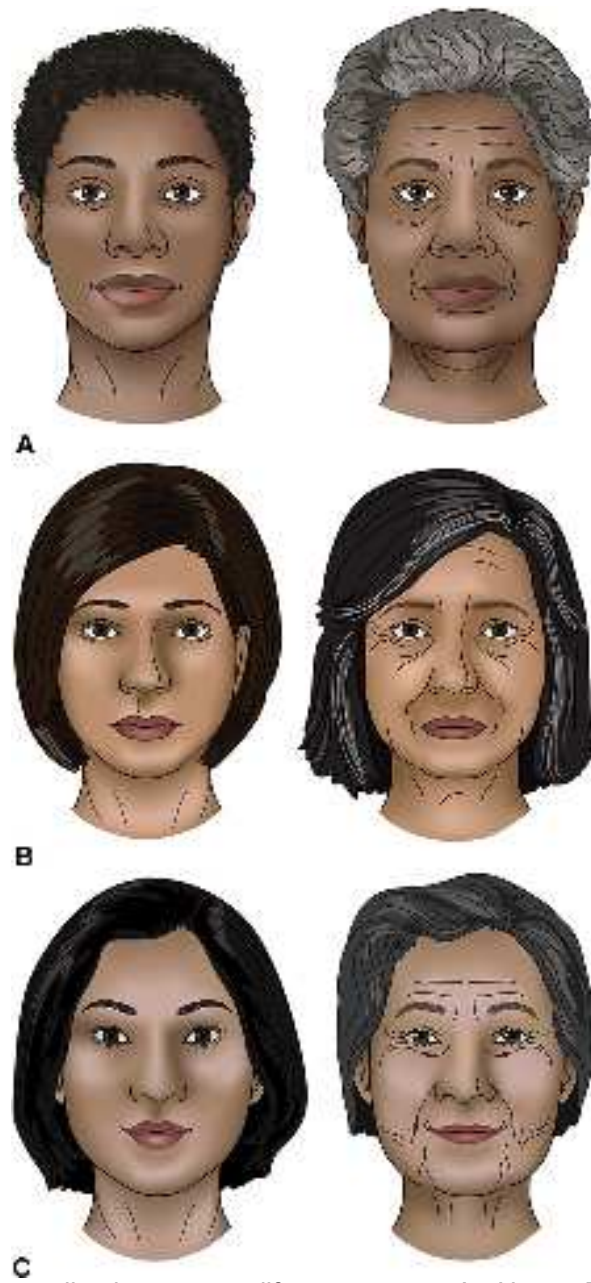


Figura 3: Padrão de envelhecimento nas diferentes raças. A - Negra, B - Latina, C - Asiática

4.2. DIFERENTES PRODUTOS INJETÁVEIS

Atualmente uma gama de produtos se encontram disponíveis para a realização da harmonização facial e corporal, sejam preenchedores, toxina botulínica e bioestimuladores. Ambos estão disponíveis em distintas formulações químicas. Em relação a toxina botulínica, existem três drogas do tipo A de toxina botulínica que são aprovadas pela ANVISA: onabotulinumtoxina A (Botox; Allergan Inc, Dublin, Irlanda), abobotulinumtoxina A (Dysport, Galderma, Lausanne, Suíça) e incobotulinumtoxina A (Xeomin; Merz Pharma GmbH & Co KGaA, Raleigh NC). (Bentivoglio *et al.*, 2015; Cavallini *et al.*, 2014; Chen e Dashtipour, 2013; Karsai e Raulin, 2009; Kerscher *et al.*, 2012; Sharova, 2016) Embora cada uma tenha a mesma composição central, as proteínas complexantes associadas ao complexo se diferem. Há no máximo 3% de diferença na efetividade entre as onas toxinas, por ex. As abo-toxinas reconstituídas em soluções equivalentes e equivolêmicas têm um halo de ação mais amplo, significando que a atividade ocorre mais longe do ponto de injeção (Figura 5). (Hexsel *et al.*, 2013; Kerscher *et al.*, 2012) A reconstituição de toxinas em uma solução diluída também aumenta o halo de ação, independentemente da toxina. (Abbasi *et al.*, 2012) As diluições típicas para toxinas tipo A variam de 1 a 10 mL por frasco padrão (100 unidades de onas ou inco toxinas; 300 unidades de abo-toxina). Soluções muito concentradas oferecem benefícios específicos, incluindo precisão por causa da difusão mínima e da duração mínima das bolhas intracutâneas após a injeção, no entanto, a perda de algumas gotas de material durante a reconstituição e preparação é uma preocupação significativa. Soluções mais diluídas também oferecem benefícios, principalmente a capacidade de

tratar uma área mais ampla com uma dosagem menor, mas soluções muito diluídas podem criar um grau de imprecisão devido à diluição e também deixar bolhas visíveis após a injeção. As toxinas do tipo A são mais semelhantes do que diferentes, mas não são consideradas equivalentes genéricos devido à sua complexidade biológica. A potência unitária é equivalente entre ona e inco-toxinas, com 1 unidade de cada uma delas aproximadamente tão potente quanto 2,5 unidades de abotoxina. (Kahky, El *et al.*, 2013; Karsai e Raulin, 2009) O único tipo B disponível hoje é a rimabotulinumtoxina B (Myobloc; Soltisce Neurosciences, San Francisco, CA) (Buntrock *et al.*, 2013) Esta toxina é utilizada com muito menos frequência porque está associado a uma duração de ação mais curta. (Flynn, 2010)



Figura 4: Áreas de aplicação de toxina botulínica. Áreas de segurança anatômica facial (verde). Outras áreas (amarelo) são seguras para injetar se precauções apropriadas forem observadas.



Figura 5: Halos de ação de injeções equivolúmicas e equipotentes de toxina abobotulínica A (direite do paciente) e toxina onabotulínica (esquerda), respectivamente.

Em relação aos preenchedores e bioestimuladores dérmicos utilizados hoje na estética, temos aqueles derivados do ácido hialurônico (HA), hidroxipatita de cálcio (CaHA), ácido L-poliláctico (PLLA), policaprolactona (PCL) e polidioxanona (PDO). Todos são biocompatíveis, biodegradáveis e é improvável que migrem do ponto de injeção, com exceção do HA. Os preenchedores podem ser preenchedores lineares de HA que agem principalmente pela volumização direta do espaço injetado. Alguns preenchedores, notadamente o PLLA, atua principalmente pela estimulação da fibrose que causa a neocolagênese. É importante destacar que mesmo os preenchedores lineares de moléculas de HA induzem algum tipo de neocolagênese, entretanto os preenchedores estimulatórios tem este efeito direto reforçado. A reologia, é o estudo de

como os materiais reagem e deformam sob estresse mecânico, e pode e deve ser utilizada para caracterizar os diferentes tipos de preenchedores (Kochhar *et al.*, 2014; Molliard, Albert e Mondon, 2016; Sundaram e Cassuto, 2013) A química entre os preenchedores não é evidente, mas através de quatro parâmetros podemos caracterizá-los: G^* (mede a dureza), G' (mede as propriedades elásticas), G'' (mede as propriedades viscosas) e $\tan \delta$ (relação de viscoso a elástico). Todos os preenchedores precisam ser viscoelásticos, suficientemente viscosos para serem injetáveis e suficientemente elásticos para reter alguma forma quando são colocados na pele. Outra importante característica é a coesão, que é uma medida entre forças internas de adesão, que descreve a resistência de uma substância à compressão vertical ou ao espalhamento. Preenchedores mais duros/densos devem ser tipicamente injetados mais profundamente, ex subcutâneo profundo / Periósteeo. Preenchedores com alta coesividade são usados em áreas como malar superior, sulco nasolabial profundo, depressões do dorso nasal, mento, regiões onde o preenchedor precisa manter seu contorno ou forma, ou capacidade de projetar. Em regiões do malar inferior e rugas finas, os preenchedores menos densos podem se espalhar para criar uma correção suave e difusa que parece natural mesmo quando deformado pelo movimento muscular subjacente. (Michaud, 2018)

O HA é um glicosaminoglicano que ocorre naturalmente nos tecidos do corpo, incluindo a pele. (Maytin, 2016) Derivados do HA são utilizados como preenchedores em uma variedade de produtos e com diferentes viscosidades (G'). Produtos mais macios e menos viscosos são utilizados nos lábios, pálpebras e no aumento e correção da recessão da têmpora. Dependendo do preenchedor, é necessário agulhas de injeção ou

cânulas de pelo menos 27 ou 30 gauge. O HA como outros preenchedores, dura mais tempo na face superior, onde a diminuição do movimento muscular retarda a desintegração e a reabsorção. (Alam e Tung, 2018a; Borrell, Leslie e Tezel, 2011; Fallacara *et al.*, 2017) A duração da correção clínica varia de 6 meses a 1 ano dependendo do preenchedor e do local aplicado. Na pálpebra inferior, produtos pré-hidratados e menos densos de AH ajudam a evitar a translucidez retardada causada pelo inchaço pós-injeção. Enquanto pequenas alíquotas dos melhores preenchedores de HA podem ser injetadas por via intradérmica, geralmente HAs são injetados abaixo da junção subcutânea dérmica, como outros preenchedores. (Alam e Tung, 2018a; Borrell, Leslie e Tezel, 2011; Fallacara *et al.*, 2017) Felizmente, a enzima hialuronidase dissolve cargas de HA em casos de assimetria, superinjeção ou eventos adversos. Para a remoção de todo HA injetado, é tipicamente necessária uma injeção de várias dezenas a 100 unidades, sendo a enzima não diluída mais eficaz. (DeLorenzi, 2013; Woodward, Khan e Martin, 2015)

Recentemente, verificou-se que os nódulos de início tardio atribuíveis a agentes de preenchimento por HA de baixo e alto peso molecular são mais resistente à hialuronidase e requerem múltiplos tratamentos repetidos, cada um com várias centenas de unidades (Beleznay *et al.*, 2015) Injeções de até 3 unidades de enzima são suficientes para dissolver áreas focais de preenchimento excessivo em áreas de pele fina, ex. infra-orbital (Alam e Tung, 2018b; Lacerda, de, 2018)

O CaHA, é um constituinte do mineral ósseo, também um preenchedor / bioestimulador dérmico (Busso, 2009). Pequenas esferas (25 – 45 um) de hidroxiapatita de cálcio sintética são combinadas com uma matriz de gel neutro que se dissipa após a

injeção. A biodegradação da CaHA ocorre durante 12 meses. O CaHA é radiopaco e pode ser visível na imagem radiológica. Como produtos de AH são firmes e espessos, o CaHA é injetado no subcutâneo mais profundo, não nos lábios e nas pálpebras (fig 4). Utiliza-se agulhas ou cânulas 27 a 28 G. Para correção do excesso, é necessário fazer uma incisão seguida de extrusão via compressão manual. (Busso, 2009; Caffier *et al.*, 2017; Mahboubi, Mohraz e Verma, 2016)

O PLLA é um polímero sintético utilizado em outros implantes e suturas. O PLLA é um pó que é reconstituído com água estéril antes da injeção. As partículas injetadas depositam-se no subcutâneo e a água é reabsorvida. Ao longo de vários meses, as partículas do PLLA funcionam como corpos estranhos diminutos que estimulam a neocolagênese periférica. Um regime típico é de três sessões de injeções com 2 meses de intervalo. (Bartus, Hanke e Daro-Kaftan, 2013; Fabi e Goldman, 2012; Lowe, 2008) Como o CaHA, o PLLA é apropriado para injeção no subcutâneo e menos para linhas finas, lábios ou pálpebras. O PLLA não induz uma correção imediata, e o contorno pós-injeção pode piorar à medida que a água é reabsorvida, antes que a neocolagênese se manifeste em 1 a 3 meses. Pós tratamento, os pacientes massageiam a área tratada (imediatamente após a injeção, e depois por 5 minutos, 5 vezes ao dia, por 5 dias) para evitar nódulos. Para evitar coagulação das agulhas ou cânulas de calibre 25 G utilizados na injeção, a reconstituição geralmente é realizada com um volume maior de água estéril do que o especificado no folheto informativo, e a mistura é armazenada por 48 a 72 horas antes da injeção. (Fitzgerald e Vleggaar, 2009; Lorenc, Greene e Gottschalk, 2016; Sherman, 2006; Vleggaar, 2006)

4.3. PREENCHIMENTO FACIAL

Como mencionado anteriormente, os preenchedores mais comuns são os de “preenchimento linear”. São substâncias que ocupam espaço quando injetados na pele para modificar imediatamente e diretamente o contorno da região. O principal preenchedor linear utilizado hoje no mercado é o ácido hialurônico. (Wollina e Goldman, 2013) Os preenchedores a base de ácido hialurônico podem ser comparados com base na reologia, um termo na mecânica de fluidos que descreve sua viscosidade (resistência, fluxo ou espessura) e elasticidade (viscosidade e estrutura). Várias marcas comercializam preenchedores atualmente, e cada uma delas apresenta diferentes tipos de preenchedores em seu portfólio. Alguns são mais espessos e exigem mais força de mão na hora de injetar, apresentando maior coesão e firmeza, o que impacta na sensação e na probabilidade de causarem algum trauma tecidual decorrente do preenchimento como inchaço e hematomas. Estes preenchedores mais espessos e viscosos devem ser injetados o mais profundo, normalmente no subcutâneo profundo ou periosteal. Estes preenchedores oferecem maior suporte estrutural e, muitas vezes, maior tempo de duração in vivo, desde que, aplicados na camada correta (*Figura 6*).

Não há um consenso em relação a técnica de aplicação destes preenchedores, mas tudo começa com uma assepsia. A região a ser preenchida deve ser tratada antes da injeção. Lavar o rosto com água e sabão e fazer a assepsia com Álcool e clorexidina são os mais indicados. Apesar da profundidade facial comumente injetada durante o preenchimento ser resistente a infecções, todo cuidado é importante. Podemos estar ainda utilizando luva e campo estéril para maior conforto e segurança.



Figura 6: Profundidade da aplicação dos preenchedores dérmicos

Atualmente existe uma confusão a respeito da profundidade de aplicação dos preenchedores. Os preenchedores dérmicos devem ser, em sua maioria, injetados no subcutâneo, superficial ou profundo, geralmente abaixo da derme (*Figura 6*). Injeções profundas podem ser um desperdício, porque o espaço subcutâneo profundo é um dissipador espaçoso para grandes quantidades de preenchedores e geralmente não transmitem mudanças de contorno. Apesar disto, existem técnicas de preenchimento profundo com resultados fantásticos, ex. MD Codes. As injeções intradérmicas são geralmente erros que levam a nódulos dilatados (Efeito Tyndall) causando um tom de pele esbranquiçado. Esta injeção intradérmica indevida pode causar intensa contrapressão e fluxo lento na injeção. Quando isto ocorre, a ponta da agulha deve ser reposicionada no tecido subcutâneo adjacente. Claro que, assim como no preenchimento profundo, existem exceções: os preenchedores lineares finos para preenchimento intradérmico. Alguns injetores podem adicionar quantidades mínimas de preenchedores (alíquotas de 0,01 mL) de preenchedores menos viscosos na derme para corrigir irregularidades como cicatrizes de acne, mas esta não é uma abordagem rotineira ou recomendada.

Os métodos mais comuns de injeção são o rosqueamento linear e a perfuração seriada ou pontual (*Figura 7*). No rosqueamento linear, a agulha é inserida em um ângulo

agudo ($<90^\circ$) e depois avança lateralmente. A injeção pode ser anterógrada (iniciada no ponto de inserção e continuada enquanto a agulha está avançando) ou retrógrada (iniciada à medida que a agulha é retirada do ponto mais distante). As injeções anterógradas permitem a hidrodissociação do tecido, o que pode facilitar a inserção da agulha, enquanto as injeções retrógradas fornecem a segurança de pré-planejar o curso da administração da carga. Os benefícios da injeção anterógrada incluem que a pressão da injeção podem clivar os planos teciduais e depositar o material de preenchimento onde for necessário, sem que a agulha ou cânula crie um túnel artefato que transecte os planos ou a lumina do vaso; além disso, porque uma corrente de enchimento extrudido macio precede a ponta mais afiada da agulha ou cânula, o trauma tecidual pode ser minimizado. Por outro lado, as injeções retrógradas podem ser preferidas porque oferecem mais controle sobre a colocação de preenchedor, colocando-os precisamente em um túnel pré-existente criado pelo injetor. Além disto, como o túnel para injeção já existe, menos pressão de injeção pode ser necessária para expelir o material da seringa. Independente do método escolhido, a injeção deve ser evitada enquanto a agulha estiver atravessando a derme para evitar nódulos intradérmicos visíveis. (Alam *et al.*, 2008; Carruthers e Carruthers, 2015; Cohen, Bashey e Wysong, 2017; Farhadian, Bloom e Brauer, 2015; Haneke, 2006; Luebberding e Alexiades-Armenakas, 2013; Narurkar *et al.*, 2016; Patel e Fitzgerald, 2010; Sadick *et al.*, 2015; Wollina, 2016; Wollina e Goldman, 2013)

A punção serial (perfuração seriada ou pontual) é uma técnica diferente que é composto por numerosas pequenas injeções. Cada injeção perfura a derme seguida pela extrusão de uma gotícula do preenchedor no alto subcutâneo. A agulha é então retirada,

reposicionada a uma pequena distância e o processo é repetido. Diferentemente do rosqueamento linear, esta técnica não depende do movimento lateral da agulha que poderia entupir vasos sanguíneos. Os benefícios desta técnica podem incluir o menor risco do trauma por agulha, entrega precisa em cada locus e a adequação para pequenos defeitos. Já a técnica de rosqueamento permite uma menor quantidade de pontos de entrada, entrega uniforme de preenchedor e risco diminuído de injeções intradérmica. (Alam e Tung, 2018a)

O ângulo de inserção durante o preenchimento é normalmente uma questão de preferência de cada injetor. No geral, a punção seriada pode predispor a uma abordagem perpendicular e linear, com um ângulo de incidência mais estreito, o que se presta ao avanço lateral. Alternativamente, a inserção vertical pode ser seguida pelo redirecionamento lateral para permitir o encadeamento linear. Esta abordagem reduz o deslocamento intradérmico, minimizando a probabilidade de transecção dos vasos dérmicos. Em contra partida, as injeções verticais podem induzir uma colocação excessivamente profunda, porque a ponta da agulha acaba sendo mal visualizada. Os métodos de injeção frequentemente utilizados para grandes áreas e defeitos profundos no tecido mole, como atrofiamento do malar, incluem técnicas de “injeção cruzada” (cross-hatching) e “injeções de depósito”. O cross-hatching significa literalmente colocar linhas lineares seguidas por outras linhas em ângulos retos. Para minimizar o trauma, os injetores podem selecionar um padrão de ventilação, onde um arco de linhas lineares emana de um único ponto de injeção (em leque / fanning). Após cada linha, a agulha é recolhida retrogradamente, redirecionada alguns graus e novamente empurrada para

frente. Os leques podem ser propagados a partir de vários pontos de entrada para criar um padrão de cross-hatching.

As injeções por depósito resolvem o mesmo problema, porém de uma maneira diferente. Em vez de dispersar o preenchedor no subcutâneo superficial, os depósitos criam um nódulo de preenchedor nas camadas profundas, bem no centro do defeito. A compressão manual é utilizada para espalhar uniformemente. (Cattin, 2010) Por ser uma injeção local, esta técnica pode ajudar a reduzir a dor associada à inserção, hematomas e nódulos dérmicos palpáveis. O espalhamento do depósito pode, no entanto, induzir a dor e hematomas. Por isto, múltiplas injeções menores podem ser preferidas. As injeções de depósito podem minimizar ainda mais o trauma cutâneo, mas estas injeções podem ser menos precisas e propensas à colonização bacteriana. Biofilmes resistentes à antibióticos podem ser criados à medida que a flora pene no subcutâneo. (DeLorenzi, 2013)

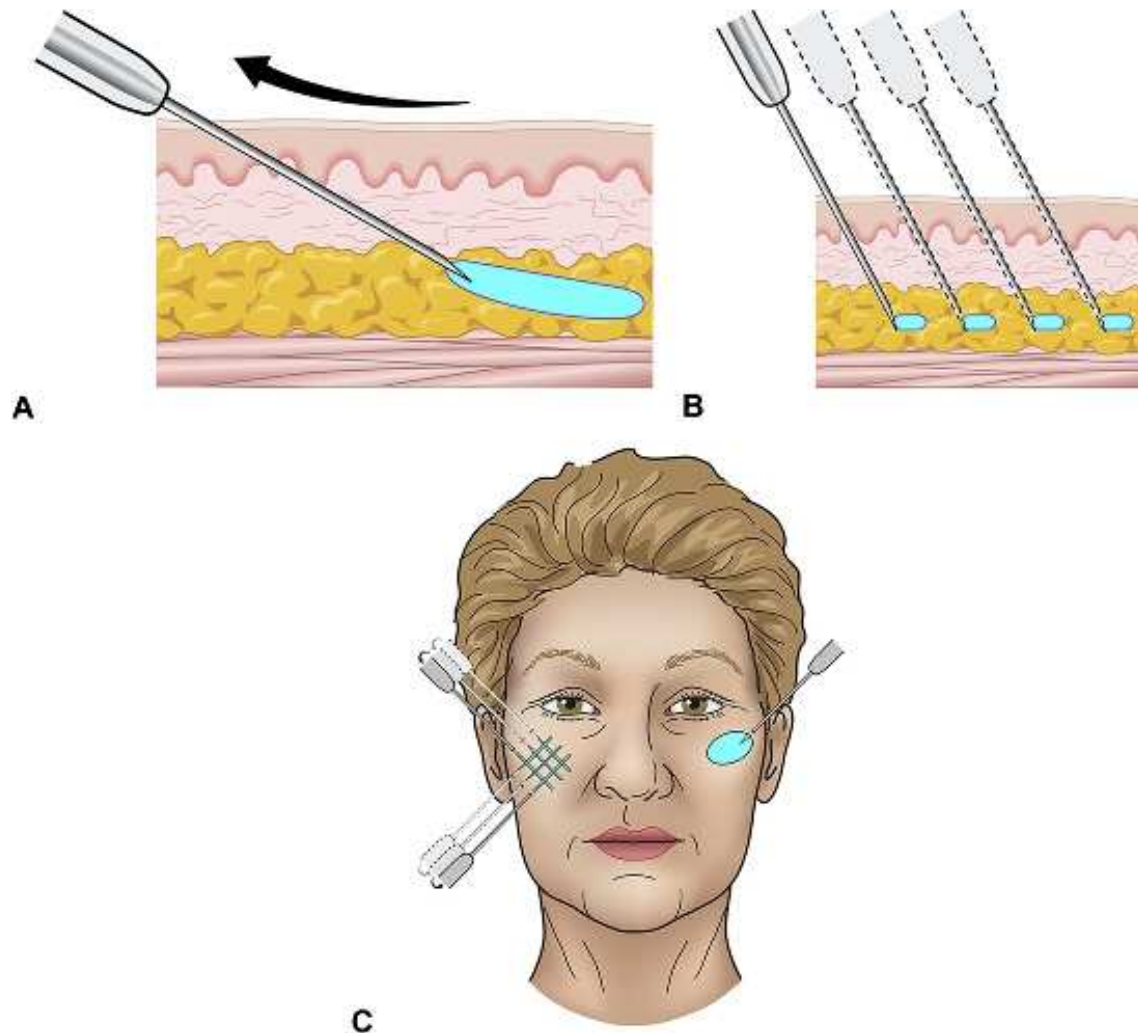


Figura 7: Técnicas de injeção para preenchedores. A - Retrógrada, B - Punção seriada e C - Cross-hatching / Depósito

Atualmente, a diluição do preenchedor com lidocaína tem sido utilizada para controlar a dor e ajustar a espessura do preenchedor. Estas diluições podem ser realizadas utilizando adaptadores de seringa. Soluções mais finas podem ser úteis para defeitos superficiais e reduzir contusões. Importante destacar que a função do preenchedor não é impedida pela adição da lidocaína. (Levy, Boulle, De e Raspaldo, 2009; Weinkle *et al.*, 2009) As misturas muito diluídas serão reabsorvidas, necessidade provavelmente de um procedimento de retoque.

Diferentes preenchedores podem corrigir o mesmo defeito por vias diferentes. Por exe., uma preenchedor fino pode cobrir uma prega profunda na dobra do sulco nasojugal, enquanto um preenchedor mais grosso pode ser injeto no tecido subcutâneo para elevar o sulco profundo enquanto o preenchimento mais fino pode ser empurrado sob a derme para apagar a linha de expressão. Deste modo, camadas podem ser realizadas com diferentes materiais ou diferentes diluições do mesmo. Seguindo a mesma ideia, o tratamento de diferentes indicações pode exigir técnicas diferentes. Por exemplo, cicatrizes de acne podem ser corrigidas com a entrega de pequenas porções em série na derme reticular ou subcutâneo superficial. As dobras nasolabiais podem ser diretamente corrigidas utilizando variedade de métodos, punção serial, rosqueamento linear ou cross-hatching, seja realizada em toda área ou em camadas diferentes. Para o aumento do malar superior e da face inferior, pode ser realizado em cross-hatching, leques/fanning ou até mesmo depósitos profundos para esculpir o contorno facial. Já para a correção infra-orbital dos canais lacrimais e nas dobras nasojugais, podemos estar realizando a passagem linear de uma cânula para minimizar assim o número de locais de entrada, diminuindo o trauma cutâneo e manifestações como equimoses. (Beer *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2011; Romeo, 2016, 2019)

A pele do rosto é uma estrutura tridimensional e com planos paralelos ligados por tecido mole. (Lupo, 2006) Este complexo pode deformar de formas inesperada. Por exe., uma linha de marionetes na comissura oral pode não responder ao preenchimento, e outras injeções podem aprofundá-la. Portanto, em áreas de tecido fino, ou regiões hipermóveis é prudente injetar pequenas quantidades em intervalos de várias semanas ou meses. Assim, o esqueleto de tecido mole no local é gradualmente reforçado.

Espaços entre o preenchimento fornece uma assimilação do material e como consequência um espaço para injeções adicionais. Deste modo, a técnica de injeção mudou no foco do preenchimento de depressões específicas para uma preferência na volumização difusa com objetivo de remodelação facial tridimensional. Com a experiência de injeção, é possível tratar zonas inteiras, aumentando a região, inflando a cavidade profunda e regiões subcutâneas simultaneamente. Com isto você proporciona um trabalho de harmonização mais natural. O aumento da face superior, por exe., restaura o contorno facial jovem, proporcionando elevação que suaviza o sulco nasolabial. As volume de preenchedor a ser adicionado em cada região tem limites. Nenhuma quantidade de preenchedor pode obscurecer as linhas, o que exige um grau de correta injeção e visagismo para não sair do natural.

Embora as técnicas básicas de preenchimento sejam facialmente explicadas, a colocação do mesmo nas suas camadas e o efeito a ser obtido é uma arte. A prática frequente, associada a um senso de proporção, permite que você crie contornos naturais adequados à idade. Embora a suficiência de preenchimento seja importante, o volume maior nem sempre é o melhor. A injeção excessiva pode camuflar o envelhecimento ao custo de criar uma aparência semelhante a um desenho animado. (Alam *et al.*, 2008) Injeções muito profundas de grandes quantidades de preenchedores lineares podem se difundir de maneiras imprevisíveis, às vezes resultando em elevação bem-sucedida de uma região e, às vezes na diminuição da eficácia e aumento de volume em locais indesejáveis. A moda impacta no aumento dos tecidos moles, com a recente ênfase na volumização exagerada do malar superior e à popularidade dos lábios grossos em mulheres, em alguns casos com proporções de 50%/50%. Apesar disto, a maioria dos

pacientes ainda busca um tratamento para esconder os sinais visíveis do envelhecimento.

4.4. TOXINA BOTULÍNICA NA HARMONIZAÇÃO FACIAL

A técnica para uso da toxina botulínica para rugas e linhas de expressão faciais deve sua invenção ao trabalho dos pioneiros Jean e Alastair Carruthers. (Alam *et al.*, 2008; Carruthers e Carruthers, 2015; Cohen, Bashey e Wysong, 2017; Farhadian, Bloom e Brauer, 2015; Haneke, 2006; Luebberding e Alexiades-Armenakas, 2013; Narurkar *et al.*, 2016; Patel e Fitzgerald, 2010; Sadick *et al.*, 2015; Wollina, 2016; Wollina e Goldman, 2013) Os usos estéticos iniciais da toxina botulínica incluíram principalmente a redução das rugas da face superior, notadamente as da glabella, testa e pés de galinha. As injeções são tipicamente realizadas simetricamente na face superior, comumente nos músculos frontal, procerus e nos corrugadores e no orbicular dos olhos. Agulhas curtas de pequeno calibre são inseridas em ângulos agudos a perpendiculares. As injeções dérmicas superficiais machucam com menos frequência uma vez que menos vasos são atravessados. Injeções profundas no periósteo podem provocar um som de estalido audível e desconcertante, mas também minimizam as pápulas intradérmica visíveis no local da aplicação. A persistência mais longa de injeções mais profundas permanece não comprovada. (Choe *et al.*, 2005; Pandya e Pandya-Sheth, 2006; Wise e Greco, 2006)

A menor dose eficaz é usada para evitar desfechos indesejáveis como assimetria, ptose da sobancelha ou da pálpebra, ectrópio ou assimetria da boca ou dos lábios. A orientação eletrofisiológica não é usada para colocar a toxina botulínica nos músculos

faciais. A distância entre as marcações anatômicas externas pode ser usada, pois a variação anatômica é modesta, entretanto, deve sempre fazer a detecção sobre a cinética muscular. Por isto, as configurações comuns de injeções podem exprimir-se em diagramas estilizados, lembrando que isto varia do conhecimento prévio básico do injetor.

O volume de reconstituição, diluição e distância do efeito do ponto de injeção são conceitos relacionados a cada toxina. A toxina botulínica tipo A, seja ona, abo ou inco é fornecida desidratada pelo fabricante e deve ser misturada com solução salina estéril normal antes da injeção. Por frasco de 100 unidades de ona e inco, e por frasco de abono de 300 unidades, a quantidade de solução salina usada para reconstituição varia amplamente de 1 a 10 mL. Soluções concentradas resultam em um halo de ação menor em torno do ponto de injeção. (Rystedt *et al.*, 2008, 2015; Wollina e Konrad, 2005)

4.5. UTILIZAÇÃO DE BIOESTIMULADORES

Nos últimos anos aumentaram significativamente a procura por procedimentos de preenchimento em tecido mole, uma vez que apresentam um tempo de recuperação muito menor do que procedimentos cirúrgicos e uma eficácia e segurança muito maior. Como sabemos, atualmente tipos de preenchedores podem ser encontrados: produtos não biodegradáveis e biodegradáveis. (Eppley e Dadvand, 2006; Johl e Burgett, 2006)

Recentemente, surgiu uma nova geração de preenchedores de tecidos moles para suprir esta necessidade e busca: a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e o ácido L-poliláctico (PLLA), ambos com propriedades bioestimuladores (Figura 8). (Goldberg *et*

et al., 2013; Yulskovskaya, Kogan e Leshunov, 2014). Entretanto o CaHA não tem resultados duradouros (Jacovella, 2008) e o efeito do PLLA é imediato, por isto novos bioestimuladores como a policaprolactona tem sido desenvolvido. (Alessio et al., 2014). Por este motivo, neste trabalho iremos focar na Policaprolactona (Ellansé).



Figura 8: Bioestimuladores Sculptura PLLA, Radiesse CaHA e Ellansé (PCL)

4.5.1. POLICAPROLACTONA (ELLANSÉ)

A Ellansé é um novo bioestimulador de colágeno desenvolvida pela Sinclair Pharmaceuticals, Londres, Reino Unido, que combina durabilidade e resultados imediatos. É um produto composto por microesferas de um polímero reabsorvível de policaprolactona (PCL) em um transportador de gel de carboximetilcelulose. Este bioestimulador foi introduzido no mercado estético europeu em 2009 e hoje está

disponível em mais de 80 países. As microesferas de PCL têm tamanho de 25 a 50 um, e são protegidas da fagocitose. São totalmente esféricas, perfeitamente lisas e idealmente adaptadas para uso em tratamentos estéticos. (Laeschke, 2004; Morhenn, Lemperle e Gallo, 2002)

A biocompatibilidade e biodegradação do Ellansé foram estudados extensivamente. A biodegradação e bioabsorção do PCL ocorrem via hidrólise das ligações ésteres, levando a formação de água e CO₂, que são totalmente eliminados pelo corpo. (Ma *et al.*, 2006; Pitt *et al.*, 1981; Sun *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 1994)

A deposição do colágeno recém-sintetizado ao redor das microesferas de PCL foram demonstradas por análises histológicas e histoquímicas, mostrando que o colágeno tipo I se torna progressivamente predominante sobre o colágeno tipo III, obtendo assim um resultado qualitativo superior aos outros produtos. Este efeito estimulante foi confirmado em seres humanos em biópsias de pele de indivíduos tratados com o Ellansé. (Kim e Abel, Van, 2015) Atualmente, existem quatro versões do produto, Ellansé-S (versão curta, S), Ellansé-M (versão média, M), Ellansé-L (versão longa, L) e Ellansé-E (versão extra longa, E) com a longevidade in vivo variando de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente, sendo o tempo de longevidade baseadas no tamanho da cadeia e na bioreabsorção total do PCL). (Carruthers, Carruthers e Humphrey, 2015; Ma *et al.*, 2006; Pitt *et al.*, 1981; Sun *et al.*, 2006; Taylor *et al.*, 1994).

5. CONCLUSÃO

O envelhecimento facial tem diversos aspectos e não é limitado apenas aos tecidos superficiais, assim como o processo de embelezamento é dinâmico, sempre mudando através de tendências. Os procedimentos utilizados hoje na harmonização facial têm provido uma maneira de rejuvenescer os rostos de maneira natural, não cirúrgica e temporária. Podemos então concluir que os preceitos que regem a harmonização facial continuarão evoluindo, assim como evoluiu nas últimas décadas, com surgimento de novos produtos e técnicas. Deste modo, este trabalho, serve como consulta para novas tendências dentro da harmonização facial, incluindo a aplicação dos bioestimuladores.

6. REFERÊNCIAS

- ABBASI, N. R. *et al.* A Small Study of the Relationship Between Abobotulinum Toxin A Concentration and Forehead Wrinkle Reduction. **Archives of Dermatology**, v. 148, n. 1, p. 119–121, 2012.
- AHN, B. K. *et al.* Consensus Recommendations on the Aesthetic Usage of Botulinum Toxin Type A in Asians. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 12, p. 1843–1860, 2013.
- ALAM, M. *et al.* Botulinum A exotoxin for hyperfunctional facial lines - Where not to inject. **Archives of Dermatology**, v. 138, n. 9, p. 1180–1185, 2002.
- ALAM, M. *et al.* ASDS guidelines of care: Injectable fillers. **Dermatologic Surgery**, v. 34, n. 1, p. S115–S148, 2008.
- ALAM, M.; TUNG, R. Injection technique in neurotoxins and fillers: Planning and basic technique. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 3, p. 407–419, 2018a.
- _____. Injection technique in neurotoxins and fillers: Indications, products, and outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 3, p. 423–435, 2018b.
- ALESSIO, R. *et al.* European expert recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial rejuvenation. **J Drugs Dermatol**, v. 13, n. 9, p. 1057–1066, 2014.
- BARTUS, C.; HANKE, C. W.; DARO-KAFTAN, E. A Decade of Experience with Injectable Poly-L-Lactic Acid: A Focus on Safety. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 5, p. 698–705, 2013.
- BEER, K. R. *et al.* Remodeling of periorbital, temporal, glabellar, and crow's feet areas with hyaluronic acid and botulinum toxin. **J Cosmet Dermatol**, v. 13, n. 2, p. 143–150, 2014.
- BELEZNAY, K. *et al.* Delayed-Onset Nodules Secondary to a Smooth Cohesive 20 mg/mL Hyaluronic Acid Filler: Cause and Management. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 8, p. 929–939, 2015.
- BENTIVOGLIO, A. R. *et al.* Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. **Toxicon**, v. 107, p. 77–84, 2015.
- BORRELL, M.; LESLIE, D. B.; TEZEL, A. Lift capabilities of hyaluronic acid fillers. **J Cosmet Laser Ther**, v. 13, n. 1, p. 21–27, 2011.
- BRISSETT, A. E.; NAYLOR, M. C. The Aging African-American Face. **Facial Plastic Surgery**, v. 26, n. 2, p. 154–163, 2010.
- BUNTROCK, H. *et al.* Efficacy, Safety, and Patient Satisfaction of a Monophasic Cohesive Polydensified Matrix Versus a Biphasic Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid Filler After Single Injection in Nasolabial Folds. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 7, p. 1097–1105, 2013.
- BUSSO, M. Soft tissue augmentation: nonsurgical approaches to treatment of the mid and lower facial regions. **Dermatol Nurs**, v. 20, n. 3, p. 211–214, 217–219, 2008.
- BUSSO, M. Calcium Hydroxylapatite (Radiesse (R)): Safety, Techniques and Pain Reduction. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 8, n. 10, p. S21–S23, 2009.
- CAFFIER, P. P. *et al.* The use of injectable calcium hydroxylapatite in the surgically pretreated larynx with glottal insufficiency. **Laryngoscope**, v. 127, n. 5, p. 1125–1130, 2017.
- CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A. Three-Dimensional Forehead Reflation. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 12, p. S321–S324, 2015.

CARRUTHERS, J.; CARRUTHERS, A.; HUMPHREY, S. Introduction to Fillers. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 136, n. 5, p. 120S-131S, 2015.

CARRUTHERS, J. D.; CARRUTHERS, A. Facial sculpting and tissue augmentation. **Dermatol Surg**, v. 31, n. 11 Pt 2, p. 1604–1612, 2005.

CATTIN, T. A. A single injection technique for midface rejuvenation. **J Cosmet Dermatol**, v. 9, n. 3, p. 256–259, 2010.

CAVALLINI, M. *et al.* Safety of Botulinum Toxin A in Aesthetic Treatments: A Systematic Review of Clinical Studies. **Dermatologic Surgery**, v. 40, n. 5, p. 525–536, 2014.

CHEN, J. J.; DASHTIPOUR, K. Abo-, Inco-, Ona-, and Rima-Botulinum Toxins in Clinical Therapy: A Primer. **Pharmacotherapy**, v. 33, n. 3, p. 304–318, 2013.

CHEN, WEIYANG *et al.* Three-dimensional human facial morphologies as robust aging markers. **Cell Research**, v. 25, n. 5, p. 574–587, 2015.

CHOE, S. W. *et al.* Effects of botulinum toxin type A on contouring of the lower face. **Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 5, p. 502–508, 2005.

COBO, R.; GARCIA, C. A. Aesthetic Surgery for the Mestizo/Hispanic Patient: Special Considerations. **Facial Plastic Surgery**, v. 26, n. 2, p. 164–173, 2010.

COHEN, B. E.; BASHEY, S.; WYSONG, A. Literature Review of Cosmetic Procedures in Men: Approaches and Techniques are Gender Specific. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 18, n. 1, p. 87–96, 2017.

DAVIS, E. C.; CALLENDER, V. D. Aesthetic Dermatology for Aging Ethnic Skin. **Dermatologic Surgery**, v. 37, n. 7, p. 901–917, 2011.

DELORENZI, C. Complications of injectable fillers, part I. **Aesthet Surg J**, v. 33, n. 4, p. 561–575, 2013.

EPPLEY, B. L.; DADVAND, B. Injectable soft-tissue fillers: clinical overview. **Plast Reconstr Surg**, v. 118, n. 4, p. 98e-106e, 2006.

FABI, S. G.; GOLDMAN, M. P. The Safety and Efficacy of Combining Poly-L-Lactic Acid with Intense Pulsed Light in Facial Rejuvenation: A Retrospective Study of 90 Patients. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 7, p. 1208–1216, 2012.

FALLACARA, A. *et al.* Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. **Facial Plast Surg**, v. 33, n. 1, p. 87–96, 2017.

FARHADIAN, J. A.; BLOOM, B. S.; BRAUER, J. A. Male Aesthetics: A Review of Facial Anatomy and Pertinent Clinical Implications. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 14, n. 9, p. 1029–1034, 2015.

FENG, Z. *et al.* Optimal Dosage of Botulinum Toxin Type A for Treatment of Glabellar Frown Lines: Efficacy and Safety in a Clinical Trial. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 1, p. S56–S63, 2015.

FITZGERALD, R.; VLEGGAR, D. Using poly-L-lactic acid (PLLA) to mimic volume in multiple tissue layers. **J Drugs Dermatol**, v. 8, n. 10 Suppl, p. s5-14, 2009.

FLYNN, T. C. Botulinum Toxin Examining Duration of Effect in Facial Aesthetic Applications. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 11, n. 3, p. 183–199, 2010.

GERTH, D. J. Structural and Volumetric Changes in the Aging Face. **Facial Plastic Surgery**, v. 31, n. 1, p. 3–9, 2015.

GOLDBERG, D. *et al.* Single-Arm Study for the Characterization of Human Tissue Response to Injectable Poly-L-Lactic Acid. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 6, p. 915–

922, 2013.

GRIMES, P. E.; SHABAZZ, D. A Four-Month Randomized, Double-Blind Evaluation of the Efficacy of Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Glabellar Lines in Women with Skin Types V and VI. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 3, p. 429–436, 2009.

GRIMES, P. E.; THOMAS, J. A.; MURPHY, D. K. Safety and effectiveness of hyaluronic acid fillers in skin of color. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 3, p. 162–168, 2009.

HANEKE, E. Skin rejuvenation without a scalpel. I. Fillers. **J Cosmet Dermatol**, v. 5, n. 2, p. 157–167, 2006.

HARTMANN, D.; RUZICKA, T.; GAUGLITZ, G. G. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. **J Dtsch Dermatol Ges**, v. 13, n. 8, p. 778–786, 2015.

HEATH, C. R.; TAYLOR, S. C. Fillers in the Skin of Color Population. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 10, n. 5, p. 494–498, 2011.

HEXSEL, D. *et al.* Fields of Effects of 2 Commercial Preparations of Botulinum Toxin Type A at Equal Labeled Unit Doses A Double-blind Randomized Trial. **Jama Dermatology**, v. 149, n. 12, p. 1386–1391, 2013.

JACOVELLA, P. F. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation. **Clin Interv Aging**, v. 3, n. 1, p. 161–174, 2008.

JOHL, S. S.; BURGETT, R. A. Dermal filler agents: a practical review. **Curr Opin Ophthalmol**, v. 17, n. 5, p. 471–479, 2006.

KAHKY, H. M. EL *et al.* Efficacy of Onabotulinum Toxin A (Botox) versus Abobotulinum Toxin A (Dysport) Using a Conversion Factor (1 : 2.5) in Treatment of Primary Palmar Hyperhidrosis. **Dermatol Res Pract**, v. 2013, p. 686329, 2013.

KANE, M. A. C. Asian Consensus Recommendations on the Aesthetic Usage of Botulinum Toxin Type A. **Dermatologic Surgery**, v. 39, n. 12, p. 1861–1867, 2013.

KARSAI, S.; RAULIN, C. Current Evidence on the Unit Equivalence of Different Botulinum Neurotoxin A Formulations and Recommendations for Clinical Practice in Dermatology. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 1, p. 1–8, 2009.

KERSCHER, M. *et al.* Comparison of the spread of three botulinum toxin type A preparations. **Archives of Dermatological Research**, v. 304, n. 2, p. 155–161, 2012.

KIM, B. W. *et al.* Adverse events associated with botulinum toxin injection: A multidepartment, retrospective study of 5310 treatments administered to 1819 patients. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 25, n. 4, p. 331–336, 2014.

KIM, J. A.; ABEL, D. VAN. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 17, n. 2, p. 99–101, 2015.

KIM, J. H. *et al.* Comparative Evaluation of the Biodegradability and Wrinkle Reduction Efficacy of Human-Derived Collagen Filler and Hyaluronic Acid Filler. **Aesthetic Plast Surg**, 2019.

KIM, Y. J. *et al.* Ocular ischemia with hypotony after injection of hyaluronic acid gel. **Ophthalmic Plast Reconstr Surg**, v. 27, n. 6, p. e152-5, 2011.

KOCHHAR, A. *et al.* A Comparison of the Rheologic Properties of an Adipose-Derived Extracellular Matrix Biomaterial, Lipoaspirate, Calcium Hydroxylapatite, and Cross-linked Hyaluronic Acid. **Jama Facial Plastic Surgery**, v. 16, n. 6, p. 405–409, 2014.

KRUGLIKOV, I. *et al.* The Facial Adipose Tissue: A Revision. **Facial Plast Surg**, v. 32, n. 6, p. 671–682, 2016.

KULICHOVA, D. *et al.* Understanding the safety and tolerability of facial filling therapeutics. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 9, p. 1215–1226, 2014.

LACERDA, D. DE. Prevention and management of iatrogenic blindness associated with aesthetical filler injections. **Dermatol Ther**, v. 31, n. 6, p. e12722, 2018.

LAESCHKE, K. Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. **Semin Cutan Med Surg**, v. 23, n. 4, p. 214–217, 2004.

LEE, J. H.; KIM, S. H.; PARK, E. S. The Efficacy and Safety of HA IDF Plus (with Lidocaine) Versus HA IDF (Without Lidocaine) in Nasolabial Folds Injection: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Split-Face Study. **Aesthetic Plast Surg**, v. 41, n. 2, p. 422–428, 2017.

LEE, S. H. *et al.* Abobotulinum toxin A and onabotulinum toxin A for masseteric hypertrophy: a split-face study in 25 Korean patients. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 24, n. 2, p. 133–136, 2013.

LEVY, P. M.; BOULLE, K. DE; RASPALDO, H. A split-face comparison of a new hyaluronic acid facial filler containing pre-incorporated lidocaine versus a standard hyaluronic acid facial filler in the treatment of naso-labial folds. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 11, n. 3, p. 169–173, 2009.

LOGHEM, J. A. J. VAN. Use of calcium hydroxylapatite in the upper third of the face: Retrospective analysis of techniques, dilutions and adverse events. **J Cosmet Dermatol**, v. 17, n. 6, p. 1025–1030, 2018.

LORENC, Z. P.; GREENE, T.; GOTTSCHALK, R. W. Injectable Poly-L-Lactic Acid: Understanding Its Use in the Current Era. **J Drugs Dermatol**, v. 15, n. 6, p. 759–762, 2016.

LOWE, N. J. Optimizing poly-L-lactic acid use. **J Cosmet Laser Ther**, v. 10, n. 1, p. 43–46, 2008.

LUEBBERDING, S.; ALEXIADES-ARMENAKAS, M. Facial Volume Augmentation in 2014: Overview of Different Filler Options. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 12, n. 12, p. 1339–1344, 2013.

LUPO, M. P. Hyaluronic acid fillers in facial rejuvenation. **Semin Cutan Med Surg**, v. 25, n. 3, p. 122–126, 2006.

MA, G. *et al.* A biodegradable levonorgestrel-releasing implant made of PCL/F68 compound as tested in rats and dogs. **Contraception**, v. 74, n. 2, p. 141–147, 2006.

MAHBOUBI, H.; MOHRAZ, A.; VERMA, S. P. Evaluation of Heating and Shearing on the Viscoelastic Properties of Calcium Hydroxyapatite Used in Injection Laryngoplasty. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 154, n. 3, p. 498–501, 2016.

MAYTIN, E. V. Hyaluronan: More than just a wrinkle filler. **Glycobiology**, v. 26, n. 6, p. 553–559, 2016.

MICHAUD, T. Rheology of hyaluronic acid and dynamic facial rejuvenation: Topographical specificities. **J Cosmet Dermatol**, v. 17, n. 5, p. 736–743, 2018.

MOLLIARD, S. G.; ALBERT, S.; MONDON, K. Key importance of compression properties in the biophysical characteristics of hyaluronic acid soft-tissue fillers. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 61, p. 290–298, 2016.

MORHENN, V. B.; LEMPERLE, G.; GALLO, R. L. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. **Dermatologic Surgery**, v. 28, n. 6, p. 484–490, 2002.

NANDA, S.; BANSAL, S. Upper face rejuvenation using botulinum toxin and hyaluronic

acid fillers. **Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology**, v. 79, n. 1, p. 32–40, 2013.

NARINS, R. S. *et al.* Improvement in nasolabial folds with a hyaluronic acid filler using a cohesive polydensified matrix technology: results from an 18-month open-label extension trial. **Dermatol Surg**, v. 36 Suppl 3, p. 1800–1808, 2010.

NARURKAR, V. A. *et al.* A Comprehensive Approach to Multimodal Facial Aesthetic Treatment: Injection Techniques and Treatment Characteristics From the HARMONY Study. **Dermatologic Surgery**, v. 42, n. 5, p. S177–S191, 2016.

PANDYA, N.; PANDYA-SHETH, S. Cosmetic uses of botox. **Int Surg**, v. 91, n. 2, p. 117–122, 2006.

PASCALI, M. *et al.* Malar region rejuvenation through non-invasive techniques: hyaluronic acid fillers and lipofilling. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 31, n. 4 Suppl 2, p. 1–7, 2017.

PATEL, U.; FITZGERALD, R. Facial Shaping: Beyond Lines and Folds With Fillers. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 9, n. 8, p. S129–S137, 2010.

PITT, C. G. *et al.* ALIPHATIC POLYESTERS .2. THE DEGRADATION OF POLY(DL-LACTIDE), POLY(EPSILON-CAPROLACTONE), AND THEIR COPOLYMERS INVIVO. **Biomaterials**, v. 2, n. 4, p. 215–220, 1981.

RHO, N.-K. *et al.* Consensus Recommendations for Optimal Augmentation of the Asian Face with Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite Fillers. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 136, n. 5, p. 940–956, 2015.

ROMEO, F. Upper Eyelid Filling With or Without Surgical Treatment. **Aesthetic Plast Surg**, v. 40, n. 2, p. 223–235, 2016.

_____. Upper Eyelid Filling Approach [U.E.F.A.] Technique: State of the Art After 500 Consecutive Patients. **Aesthetic Plast Surg**, 2019.

RYSTEDT, A. *et al.* Equipotent concentrations of Botox and Dysport in the treatment of palmar hyperhidrosis. **Acta Derm Venereol**, v. 88, n. 5, p. 458–461, 2008.

_____. A Comparison of Botox 100 U/mL and Dysport 100 U/mL Using Dose Conversion Ratio 1: 3 and 1: 1.7 in the Treatment of Cervical Dystonia: A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial. **Clin Neuropharmacol**, v. 38, n. 5, p. 170–176, 2015.

SADICK, N. S. *et al.* The Facial Adipose System: Its Role in Facial Aging and Approaches to Volume Restoration. **Dermatologic Surgery**, v. 41, n. 12, p. S333–S339, 2015.

SANDOVAL, L. F. *et al.* Trends in the Use of Neurotoxins and Dermal Fillers by US Physicians. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 7, n. 9, p. 14–19, 2014.

SHAROVA, A. A. Comparison of different consensuses of BTXA in different countries. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 4, p. 540–548, 2016.

SHERMAN, R. N. Sculptra: the new three-dimensional filler. **Clin Plast Surg**, v. 33, n. 4, p. 539–550, 2006.

SHETTY, R. Outer Circle Versus Inner Circle: Special Considerations While Rejuvenating an Indian Face Using Fillers. **J Cutan Aesthet Surg**, v. 8, n. 3, p. 169–172, 2015.

SUN, H. F. *et al.* The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. **Biomaterials**, v. 27, n. 9, p. 1735–1740, 2006.

SUNDARAM, H.; CASSUTO, D. Biophysical Characteristics of Hyaluronic Acid Soft-Tissue Fillers and Their Relevance to Aesthetic Applications. **Plastic and**

Reconstructive Surgery, v. 132, n. 4, p. 5S-21S, 2013.

TAUB, A. F. Cheek augmentation improves feelings of facial attractiveness. **J Drugs Dermatol**, v. 11, n. 9, p. 1077–1080, 2012.

TAYLOR, M. S. *et al.* 6 BIOABSORBABLE POLYMERS - IN-VITRO ACUTE TOXICITY OF ACCUMULATED DEGRADATION PRODUCTS. **Journal of Applied Biomaterials**, v. 5, n. 2, p. 151–157, 1994.

TAYLOR, S. C. *et al.* AbobotulinumtoxinA for Reduction of Glabellar Lines in Patients with Skin of Color: Post Hoc Analysis of Pooled Clinical Trial Data. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 11, p. 1804–1811, 2012.

VLEGGAR, D. Poly-L-lactic acid: consultation on the injection techniques. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 20 Suppl 1, p. 17–21, 2006.

WEINKLE, S. H. *et al.* A multi-center, double-blind, randomized controlled study of the safety and effectiveness of Juvederm (R) injectable gel with and without lidocaine. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 3, p. 205–210, 2009.

WISE, J. B.; GRECO, T. Injectable treatments for the aging face. **Facial Plast Surg**, v. 22, n. 2, p. 140–146, 2006.

WOLLINA, U. Facial rejuvenation starts in the midface: three-dimensional volumetric facial rejuvenation has beneficial effects on nontreated neighboring esthetic units. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 1, p. 82–88, 2016.

WOLLINA, U.; GOLDMAN, A. Dermal fillers: Facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, v. 31, n. 6, p. 731–736, 2013.

WOLLINA, U.; KONRAD, H. Managing adverse events associated with botulinum toxin type A - A focus on cosmetic procedures. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 6, n. 3, p. 141–150, 2005.

WOODWARD, J.; KHAN, T.; MARTIN, J. Facial Filler Complications. **Facial Plast Surg Clin North Am**, v. 23, n. 4, p. 447–458, 2015.

WU, W. T. L. *et al.* Consensus on Current Injectable Treatment Strategies in the Asian Face. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 40, n. 2, p. 202–214, 2016.

YUTSKOVSKAYA, Y.; KOGAN, E.; LESHUNOV, E. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. **J Drugs Dermatol**, v. 13, n. 9, p. 1047–1052, 2014.