

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, CONTROLADO E DUPLO
CEGO COMPARANDO BIOESTIMULADORES SUBDÉRMICOS DE
POLIDIOXANONA E DE ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO QUANTO À
EFICÁCIA NA RESOLUÇÃO DE RUGAS RASAS, SATISFAÇÃO
CLÍNICA E INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSO**

**RANDOMIZED, CONTROLLED, DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL
COMPARING SUBDERMAL BIOSTIMULATORS OF POLYDIOXANONE AND
POLY-L-LACTIC ACID IN TERMS OF EFFICACY IN RESOLVING SHALLOW
WRINKLES, CLINICAL SATISFACTION, AND INCIDENCE OF ADVERSE
EVENTS**

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CONTROLADO Y DOBLE CIEGO QUE
COMPARA LOS BIOESTIMULADORES SUBDÉRMICOS DE POLIDIOXANONA Y
ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO EN CUANTO A SU EFICACIA EN LA RESOLUCIÓN DE
ARRUGAS SUPERFICIALES, SATISFACCIÓN CLÍNICA E INCIDENCIA DE
EVENTOS ADVERSOS**

**Paulo Roberto Neves¹, Ana Paula Almeida das Virgens², José Ricardo de Albergaria-Barbosa³,
Célia Marisa Rizzatti-Barbosa⁴**

DOI: 10.54899/dcs.v22i84.3831

Recibido: 21/10/2025 | **Aceptado:** 11/11/2025 | **Publicación en línea:** 18/11/2025.

RESUMO

O objetivo deste ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado foi observar a eficácia do bioestimulador de polidioxanona (PDO) quanto a essa variáveis, quando comparado ao bioestimulador de ácido poli-L-lático (PLLA), implantados no terço médio da face, em função do tempo. Foram selecionadas 16 participantes, sexo feminino e idade entre 45 e 65 anos. O ensaio foi conduzido de forma randomizada em face dividida ($n=32$). Foram aplicados 3mL de PDO (grupo tratado) e de PLLA (grupo controle) no terço médio da face, distribuídos por cinco segmentos radiados a partir de 10mm do lóbulo da orelha. A resolução das rugas rasas, mas visíveis, foi feita por análise comparativa de registro fotográficos pré e pós-operatórios pela escala *WSRS*; a satisfação clínica subjetiva foi aferida pela escala *Likert*; os eventos adversos foram verificados por Questionário de Eventos Adversos. Os tempos de aferição das variáveis foram *base line* (T0), 1 dia (T1), 30 (T30), 90 (T90), 120 (T120) e 180 (T180) dias pós-operatórios. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística através do teste *Mann-*

¹ Mestre em Biologia Oral, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brasil.
E-mail: p137247@dac.unicamp.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1709-2987>

² Mestre em Biologia Oral, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brasil.
E-mail: a193990@dac.unicamp.br Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-0809-2806>

³ Doutor em Cirurgia Buco Maxilo Facial, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brasil. E-mail: r.albergaria@yahoo.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5127-8318>

⁴ Doutora em Reabilitação Oral, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, São Paulo, Brasil.
E-mail: rizzatti@unicamp.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8747-0034>

Whitney e teste de *Friedman* ($p=0,05$). Os resultados mostraram valores não significativos quando comparados os grupos e os tempos de análise ($p>0,05$), exceto quanto ao evento adverso para “repuxamento da pele” em T90 para o grupo tratado ($p=0,048$). Concluiu-se que ambos os materiais são eficazes na correção de rugas rasa, mas visíveis; demonstram bom índice de satisfação clínica; e admitem ocorrência de poucos eventos adversos no pós-operatório, exceto quanto ao repuxamento da pele aos 90 dias no tratamento com PDO.

Palavras-chave: Polidioxanona. Estética. Bioestimulador. Colágeno. Derme. Pele

ABSTRACT

The objective of this randomized, double-blind, controlled clinical trial was to observe the efficacy of polydioxanone (PDO) biostimulators in relation to these variables, when compared to poly-L-lactic acid (PLLA) biostimulators, implanted in the midface, as a function of time. Sixteen female participants aged between 45 and 65 years were selected. The trial was conducted in a randomized split-face design ($n=32$). Three milliliters of PDO (treated group) and PLLA (control group) were applied to the midface, distributed across five segments radiating from 10 mm from the earlobe. The resolution of shallow but visible wrinkles was assessed by comparative analysis of pre- and post-operative photographs using the WSRS scale; subjective clinical satisfaction was measured using the Likert scale; adverse events were verified using the Adverse Event Questionnaire. The variables were measured at baseline (T0), 1 day (T1), 30 days (T30), 90 days (T90), 120 days (T120), and 180 days (T180) postoperatively. The data obtained were submitted to statistical analysis using the Mann-Whitney test and Friedman test ($p=0.05$). The results showed non-significant values when comparing the groups and analysis times ($p>0.05$), except for the adverse event of “skin tightening” at T90 for the treated group ($p=0.048$). It was concluded that both materials are effective in correcting shallow but visible wrinkles; they demonstrate a good clinical satisfaction index; and they admit the occurrence of few adverse events in the postoperative period, except for skin tightening at 90 days in the PDO treatment.

Keywords: Polydioxanone. Aesthetics. Biostimulator. Collagen. Dermis. Skin

RESUMEN

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado fue observar la eficacia del bioestimulador de polidioxanona (PDO) en relación con estas variables, en comparación con el bioestimulador de ácido poli-L-láctico (PLLA), implantados en el tercio medio de la cara, en función del tiempo. Se seleccionaron 16 participantes, mujeres de entre 45 y 65 años. El ensayo se llevó a cabo de forma aleatoria en cara dividida ($n = 32$). Se aplicaron 3 ml de PDO (grupo tratado) y de PLLA (grupo control) en el tercio medio de la cara, distribuidos en cinco segmentos radiales a partir de 10 mm del lóbulo de la oreja. La resolución de las arrugas superficiales, pero visibles, se realizó mediante un análisis comparativo de registros fotográficos pre y posoperatorios mediante la escala WSRS; la satisfacción clínica subjetiva se evaluó mediante la escala Likert; los eventos adversos se verificaron mediante el Cuestionario de Eventos Adversos. Los tiempos de medición de las variables fueron: línea de base (T0), 1 día (T1), 30 (T30), 90 (T90), 120 (T120) y 180 (T180) días después de la operación. Los datos obtenidos se sometieron a análisis estadístico mediante la prueba de Mann-Whitney y la prueba de Friedman ($p=0,05$). Los resultados mostraron valores no significativos al comparar los grupos y los tiempos de análisis ($p>0,05$), excepto en el caso del evento adverso «tirantez de la piel» en T90 para el

grupo tratado ($p=0,048$). Se concluyó que ambos materiales son eficaces en la corrección de arrugas superficiales, pero visibles; muestran un buen índice de satisfacción clínica; y admiten la ocurrencia de pocos eventos adversos en el postoperatorio, excepto en lo que respecta al tirón de la piel a los 90 días en el tratamiento con PDO.

Palabras clave: Polidioxanona. Estética. Bioestimulador. Colágeno. Derma. Piel.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

Embora a senescência se constitua em uma sequência de eventos fisiológicos caracterizados pela perda das bases estruturais do tecido tegumentar, um dos principais desafios da área da cosmetologia é o controle e gerenciamento destes eventos no sentido de dissimular as características da pele envelhecida. Essa perda pode ser explicada pela alteração das propriedades biomecânicas dos fibroblastos em reagir aos estímulos intrínsecos e extrínsecos determinantes da degradação tecidual. O comprometimento do volume e rigidez nos tecidos determina a presença de rugas e sulcos na face, principais eventos que caracterizam os sinais da pele envelhecida. Estes se firmam em uma cascata de fatores que conduzem a alterações importantes da fisiologia das células, particularmente dos fibroblastos, os principais responsáveis por produzir colágeno e elastina, dois componentes bioquímicos fundamentais para a aparência sadia da derme (Bismol *et al.*, 2020).

Pode-se dizer que o envelhecimento é o resultado da interação de mudanças que ocorrem em todas as camadas anatômicas envolvidas (tecido ósseo, ligamentos, músculos, tecido adiposo e pele), e o controle das suas consequências evoca intervenções distintas e combinadas, no sentido de volumizar tecidos de suporte, diminuir atividade muscular e revitalizar o tegumento (Fabi *et al.*, 2017).

As modificações que ocorrem na pele durante o envelhecimento são estabelecidas pelo refinamento da epiderme que leva a uma redução significativa da renovação celular, ocasionando retardo na proliferação dos queratinócitos. Deste modo, a derme inicia um estágio de atrofia com comprometimento no número de células e vascularização local, causando desorganização, fragmentação e redução das fibras colágenas. Outras estruturas também são influenciadas por estas alterações, como é o caso do tecido adiposo, que se atrofia e se dispõe em uma condição

disforme (Harman, 1981).

O fator tempo é determinante para o acúmulo progressivo das modificações responsáveis pela suscetibilidade de eventos que acompanham o avanço da idade. Entretanto o ato de envelhecer nem sempre é acompanhado pela motivação patológica da senilidade. O envelhecimento com qualidade de vida implica na senescência, que representa uma atitude otimista e rejuvenescedora frente aos eventos que o tempo determina sobre a estética, especialmente da face (He & Sharpless 2017).

Diferentes procedimentos são adotados no sentido de controlar a aparência envelhecida. Estes permeiam desde processos invasivos, como as cirurgias plásticas, até os minimamente invasivos, como a aplicação de implantes artificiais na hipoderme para promover estímulo à formação de colágeno. Os procedimentos cirúrgicos nem sempre são a opção mais viável para a correção estética de uma aparência envelhecida. Isto devido ao tempo requerido no procedimento e na recuperação pós-operatória, à necessidade de internação hospitalar e anestesia geral, ao alto custo, aos riscos envolvidos e à imprevisibilidade dos resultados. Isso tem favorecido a opção aos procedimentos minimamente invasivos. A toxina botulínica, os volumizadores, os implantes com fios reabsorvíveis ou não, o ozônio, os agregados plaquetários, a fotobioestimulação, os bioestimuladores de colágeno, dentre outros, têm representado uma crescente parcela de procedimentos com a finalidade de controlar os sinais do envelhecimento (Chaudhary, Khan, & Gupta, 2020; Ramos-e-Silva & da Silva Carneiro, 2007; Moon *et al.*, 2021).

Estas terapias minimamente invasivas são conduzidas em ambiente ambulatorial, com anestesia local, não envolvem internação hospitalar, admitem tempo de procedimento e de recuperação relativamente curtos, são seguros, menos onerosos e têm maior previsibilidade em sua condução (Beylot, 2019).

Dentre estes procedimentos, a implantação subdérmica de bioestimuladores de última geração com grande capacidade para induzir a biossíntese de colágeno tipo I e III tem tido de aceitação e procura nos últimos anos (de Melo *et al.* (2017).

Pelas suas características reparadoras podem ser indicados na prevenção do aspecto envelhecido da derme para a reestruturação dos pilares e contornos da face, na reduzir a flacidez tecidual e para diminuir as cicatrizes, enquanto promotores da formação de colágeno tipo I e III. Cerca de 48 implantes bioestimuladores foram aprovados pela FDA e aqueles compostos por hidroxiapatita de cálcio, poliamida, ácido poli láctico (PLLA) e Policaprolactona (PCL) são frequentemente empregados com esta finalidade (Christen & Vercesi, 2020; de Melo *et al.*,

2020; de Almeida *et al.*, 2019; Kim, (2019; Lin & Lin 2021).

Atualmente, os implantes de polidioxanona (PDO) também têm sido estudados quanto à sua eficácia e segurança, demonstrando ser um material viável com indutor de colágeno (Martins *et al.*, 2020; Kwon *et al.*, 2019). Como bioestimulador em pó, os compostos por PDO apresentam qualidade compatível ao de PLLA e PCL na resposta inflamatória e propriedade de formar colágeno.

Demonstrou-se, no entanto, que este material apresenta melhor biodegradabilidade e uma substancial diminuição de aspereza na superfície da pele, quando aplicado em animais submetidos ao fotoenvelhecimento (Kwon *et al.*, 2019).

Entretanto, em busca na literatura vigente, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados e cegos demonstrando a eficácia do PDO, enquanto bioestimulador em pó, na resolução de rugas rasas, mas visíveis, satisfação clínica e eventos adversos, quando utilizado em subderme da face.

Portanto, foi objetivo desse estudo comparar o bioestimulador de PDO com o de PLLA quando aplicados em sessão única na subderme do terço médio da face, quanto o controle de rugas rasas, mas visíveis; satisfação clínica do participante da pesquisa; e a presença de eventos adversos, em função do tempo após o tratamento.

METODOLOGIA

Este ensaio clínico unicêntrico, prospectivo, controlado, randomizado e cego, conduzido no formato de face dividida, foi desenvolvido na Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas de Piracicaba (SP), após sua aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CAAE #56249621.4.0000.5220). A randomização das hemifaces foi feita através de sorteio; o cegamento consistiu no desconhecimento do paciente quanto ao produto utilizado em cada hemiface, e do profissional que realizou os testes estatísticos quanto ao tratamentos realizados

Materiais

Os produtos utilizados foram bioestimuladores à base de pó de ácido poli-L-lático (PLLA) (grupo controle positivo) e de pó de poli-p-dioxanona (PDO) (grupo tratado). Ambos são produtos industrializados constituídos, respectivamente, por de 210 mg de *micropellets* de PLLA,

132 mg carboximetil-celulose (CMC), e 178 mg manitol apirogênico (Rennova Elleva[®]; Innovapharma, São Paulo, Brasil; Registro ANVISA nº 80451960236); e de PDO, por microesferas de PDO, sódio e carboximetil-celulose (Ultracol 200[®]. Ultra V Co., Ltd., Seoul, Korea; sem registro ANVISA). Ambas as composições são para aplicação subdérmica. A forma de armazenamento dos materiais é nos frascos originais, mantidos a uma temperatura de 5° a 20°, evitando luz direta do sol.

Participantes da Pesquisa

A partir de uma seleção prévia de 50 indivíduos, dezesseis participantes da pesquisa foram selecionadas a partir dos critérios de elegibilidade. **Critérios de inclusão:** idade entre 45 e 65 anos, sexo feminino, tipo de pele 3 e 4 pela escala de Fitzpatrick, não fumante, que concordou em não mudar seus hábitos em relação à alimentação, atividade física, produtos cosméticos e de limpeza para o rosto, que concordou em não expor a face a fortes radiações UV (sessão de UV e/ou banhos de sol) durante toda a duração do estudo, sem proteção solar adequada, que tivesse o desejo de receber o tratamento, que fosse candidata adequada para receber bioestimuladores de colágenos conforme julgamento profissional, e que tivesse disponibilidade declarada por escrito, através do termo de consentimento livre e esclarecido, para cumprir todos os procedimentos do estudo e disponibilidade durante a duração do estudo. **Critérios de exclusão:** desejo de receber apenas um dos produtos, que apresentasse comprometimento da saúde geral ou dermatológica nos locais de implantação dos materiais que pudessem ser exacerbadas pelos procedimentos do estudo (acne grave, infecção ativa, feridas abertas ou lesões, história de herpes labial, dentre outras), que apresentasse deglutição ou distúrbios respiratórios preexistentes (por exemplo, disfagia, asma, DPOC), que tivesse hipersensibilidade ou alergias conhecidas a qualquer um dos produtos utilizados no estudo, que apresentasse história de anafilaxia ou múltiplas alergias graves, história de sangramento ou distúrbio de coagulação, com tendência de formar queloides, que estivesse grávida ou amamentando, que estivesse em uso atual e / ou programado de medicamentos como imunossupressores, anticoagulantes, antiplaquetários, antibióticos, anticolinérgicos, relaxantes musculares, que tivesse feito procedimentos ou tratamentos faciais prévios que pudessem alterar os resultados esperados, que tivesse plano de se submeter a procedimento cosmético eletivo no rosto durante o estudo, que apresentasse distúrbios de cicatrização, que tivesse qualquer condição médica que comprometesse sua participação no

estudo.

Racional para o cálculo do n amostral (Chow & Tu, 2008; Julios, 2004) - Considerou-se a WFS para o cálculo amostral, uma vez que se referia ao desfecho principal, considerando que os valores mais altos são melhores e $p=0,05$

Quadro 1

Demonstração do cálculo amostral

	Procedimento	Margem de não inferioridade	Limite de não inferioridade	Razão verdadeira	Nível erro Tipo I	Coefficiente de Variação	Nível erro Tipo II
Poder Estatístico	LC/LT	(-NIM)	(NIB)	(R1)	(Alfa)	(COV)	(Beta)
0,8103	16/16	-0,20	0,80	1,25	0,05	0,05	0,1897

Considerando 0,05 para COV, foram necessários 16 sujeitos para compor o n amostral para poder estatístico pouco maior de 80%, onde a seleção da hemiface considerou aleatoriedade por sorteio para o lado de procedimento, e cegamento para o sujeito da pesquisa. Foi levado em conta a faixa etária com similaridade de prevalência (de 45 a 60 anos de idade), sexo (feminino) e etnia (escala 3 e 4 de Fitzpatrick). Considerou-se alfa de 0,05 (para erro tipo I - hipótese nula verdadeira e rejeitada) e beta de 0,18 (para erro Tipo II - hipótese nula falsa e não rejeitada), e a perda ocasional de 20% de participantes da pesquisa.

Protocolo de Aplicação

Ambos os produtos foram aplicados nas respectivas hemifaces (definidas pelo sorteio) do mesmo paciente. Os materiais foram reconstituídos em água estéril para diluição e aplicados na subderme segundo as normativas técnicas preconizadas pelos respectivos fabricantes. Na reconstituição dos materiais seguiu-se a orientação da bula de cada produto, na qual descreve-se resumidamente, para o PLLA: os frascos tiveram suas tampas removidas, as rolhas penetráveis limpas com antisséptico, e foram introduzidos, lenta e gradualmente, 16mL de água estéril para diluição no interior do frasco com uma agulha 18G/20mm e seringa de 20mL. A água estéril foi adicionada e incorporada totalmente ao pó do produto. Para isso, o frasco foi agitado durante 10 minutos, e repousou por 1 hora para a completa hidratação do produto. O frasco foi vigorosamente agitado novamente imediatamente antes do seu uso. Para o PDO, descreve-se o seguinte: os

frascos tiveram suas tampas removidas, as rolhas penetráveis limpas com antisséptico e foram introduzidos, lenta e gradualmente, 3mL de água estéril para diluição no interior do frasco com uma agulha 18G/20mm e seringa de 20mL. A água estéril foi adicionada e incorporada totalmente ao pó do produto. Para isso, o frasco foi agitado durante 10 minutos, e repousou por 3 horas para a sua completa hidratação. O frasco foi vigorosamente agitado novamente imediatamente antes do seu uso. As aplicações dos produtos foram realizadas em ambiente ambulatorial, com critérios de assepsia e antisepsia, sob anestesia local com lidocaína com vaso constritor (Xylestesin® 1% com epinefrina) aplicado no local de pertuito. As injeções anestésicas foram feitas com seringa carpule e agulha de 25mm/30G. Uma hemiface do paciente recebeu o bioestimulador de PLLA (hemiface controle positivo), e a outra hemiface recebeu o bioestimulador de PDO (hemiface tratada). As implantações foram feitas com cânulas de 25G e 30mm na hipoderme do terço médio de cada hemiface, em segmentos lineares, num total de 5 segmentos para cada hemiface, espaçados a uma distância de 5mm a 10mm entre si. Resumidamente, foram definidos e traçados sobre a pele os 5 segmentos retilíneos em leque, a partir de um único ponto de pertuito localizado a 10mm do *tragus* da orelha. Após o efeito anestésico foi feito o pertuito com agulha 18G/25mm, no qual foi introduzida a cânula para as aplicações subdérmicas de forma retrógradas, a partir da total introdução da cânula e em cada segmento traçado no planejamento. Foram aplicados 3 mL de cada produto na subderme da respectiva hemiface, sendo 1mL no segmento mediano e 0,5mL nos demais segmentos. Após a injeção dos produtos, a região tratada foi massageada vigorosamente durante cerca de cinco minutos. A massagem local foi prescrita também como intervenção no *home care* durante 5 dias, 5 vezes ao dia, durante 5 minutos.

Variáveis Dependentes

O desfecho primário consistiu em investigar a eficácia dos bioestimuladores compostos por PDO e PLLA na resolução de rugas faciais rasas, mas visíveis no terço médio da face usando a Escala de Rugas Faciais (WDS). Estas aferições foram feitas através de registros fotográficos padronizados, e executados por um único operador devidamente calibrado (índice *Kappa*=0,80), em T0, T1, T30, T90 e T120. Os valores foram organizados em tabelas e as medianas foram comparadas entre si considerando os percentis de cada grupo, através do teste *Mann-Whitney*. Os desfechos secundários investigaram os eventos adversos (em T1, T30, T90 e T120) pelo

questionário de Eventos Adversos (EA), e a satisfação subjetiva do participante da pesquisa (em T1, T30 e T120), através de Escala *Likert* (EL). Os valores foram organizados em tabelas e as medianas serão comparados entre si considerando os percentis de cada grupo, através do teste de *Friedman*.

Medidas dos Resultados

A escala *WSRS* avaliou o grau das rugas rasas, mas visíveis do terço médio da face usando os registros fotográficos feitos no base line (T0), como referência, e comparando-os com o grau das rugas dos registros fotográficos feitos no tempo correspondente ao momento da avaliação de controle, onde o examinador, devidamente calibrado para este fim (*Kappa*=0,80) atribuiu escores classificatórios de 0 a 4 às rugas e sulcos da pele, considerando a fotografia do *base line*. Os escores da escala WFS são os que seguem:

0. Rugas muito severas
1. Rugas severas
2. Rugas moderadas
3. Presença de rugas rasas mas visíveis
4. Ausência de rugas visíveis

Foi considerada a taxa de melhora a partir de valor 1 atribuído na escala, quando em comparação ao quadro anterior.

A escala *Likert* é usada em uma pergunta fechada, na qual os participantes da pesquisa contaram com opções de respostas previamente preenchidas. Ao responderem o questionário, as participantes da pesquisa especificaram seu nível de concordância com uma afirmação. Nesta foi feita uma pergunta em que foi mensurada a opinião da participante da pesquisa em relação ao tratamento realizado para cada hemiface. Para evitar viés de aquiescências, as perguntas e resposta foram dispostas como seguem:

De modo geral, qual é seu nível de satisfação ou insatisfação com o tratamento realizado?

1. Muito satisfeito
2. Mais ou menos satisfeito
3. Nem satisfeito, nem insatisfeito
4. Mais ou menos insatisfeito
5. Muito insatisfeito

Você está satisfeito com o tratamento feito do lado direito da sua face?

1. Muito satisfeito
2. Mais ou menos satisfeito
3. Nem satisfeito, nem insatisfeito
4. Mais ou menos insatisfeito
5. Muito insatisfeito

Você está satisfeito com o tratamento feito do lado esquerdo da sua face?

1. Muito satisfeito
2. Mais ou menos satisfeito
3. Nem satisfeito, nem insatisfeito
4. Mais ou menos insatisfeito
5. Muito insatisfeito

Os valores foram somados e obtidas as medianas correspondentes ao tratamento realizado na respectiva hemiface. Quanto menor foi o valor obtido, maior o grau de satisfação ao tratamento realizado. Os dois tratamentos foram comparados entre si através dos valores observados

Os eventos adversos foram avaliados através de questionário versando sobre as intercorrências possíveis de ocorrer. As perguntas do questionário discorreram respeito de: dor no local da intervenção (lado direito) (lado esquerdo), hemorragia no local da intervenção (lado direito) (lado esquerdo), pele arroxeadada no local da intervenção (lado direito) (lado esquerdo), vermelhidão no local da intervenção (lado direito) (lado esquerdo), inchaço no local da intervenção (lado direito) (lado esquerdo), endurecimento no local da intervenção (lado direito) (lado esquerdo), celulite ou infecção (lado direito) (lado esquerdo), celulite (lado direito) (lado esquerdo), abscesso (lado direito) (lado esquerdo), coceira ou prurido no local da intervenção (lado direito) (lado esquerdo), perda de sensibilidade (lado direito) (lado esquerdo), repuxamento da pele (lado direito) (lado esquerdo), necrose (lado direito) (lado esquerdo), atrofia ou hipertrofia da pele (lado direito) (lado esquerdo), hipersensibilidade (lado direito) (lado esquerdo), angioedema (lado direito) (lado esquerdo), coceira generalizada, perda de visão, dor de cabeça, e perda dos sentidos. Foi considerado se o evento se repetiu em mais de um tempo de avaliação e se era muito forte, forte, médio, fraco e muito fraco.

Tempos de Controle Pós-Operatório

O controle pós-operatório foi feito em função de comparações com o *base line* (T0) e os tempos 1 dia (T1), 30 dias (T30), 90 dias (T90) e 120 dias (T120) após a realização dos procedimentos.

Atitudes de Cegamento

O experimento transcorreu em cego para o paciente, que não soube qual foi o tratamento empregado na respectiva hemiface; a condução da análise estatística também foi em cego para a avaliação dos resultados.

Crítérios da Randomização

Todos os indivíduos receberam ambos os tratamentos, cada um em uma das hemifaces. As hemifaces de aplicações foram randomizadas por sorteio quanto àquela que recebeu o respectivo produto no momento da aplicação.

Medidas para Controle de Viés

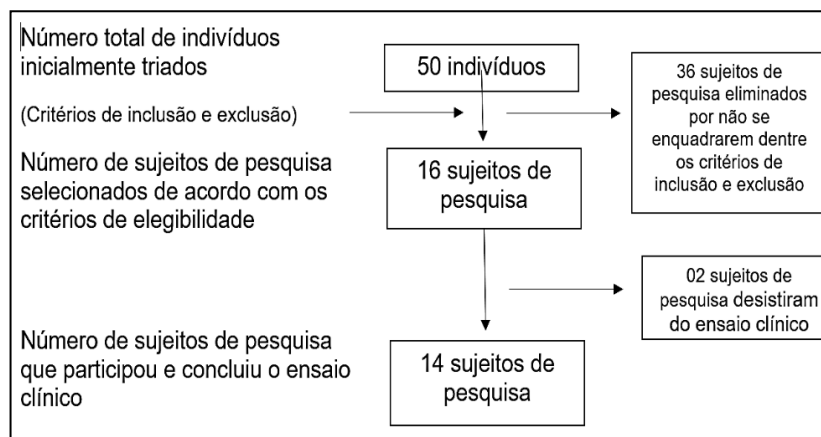
Todos os procedimentos clínicos foram realizados pelo mesmo profissional, que foi devidamente treinado e calibrado para este fim (índice *Kappa*=0,80). Foi considerada similaridade de características na seleção das participantes da pesquisa quanto à idade, sexo e etnia. Todas receberam ambos os tratamentos, cada um em sua respectiva hemiface a definida por sorteio. As análises estatísticas foram realizadas por outro profissional, que desconhecia os grupos de tratamento.

RESULTADOS

Duas participantes da pesquisa abandonaram o ensaio clínico por razões pessoais distintas (Quadro 2).

Quadro 2

Fluxograma das participantes da pesquisa triadas e que concluíram o ensaio clínico



Quando comparou-se a resolução de rugas rasas, mas visíveis pela Escala WSRS observadas pelos registros fotográficos, para os tratamentos PLLA (G1 – grupo controle) e PDO (G2 – grupo tratado), não foram diferenças significativas entre os grupos aos 30 (Tabela 1), 60 (Tabela 2) e 120 dias pós-operatórios ao teste *Mann-Whitney* (Figura 1).

Tabela 1

Descrição percentual e valor de p mediante a comparação entre os dados da Escala WSRS observados aos 30 dias (p= 0,858).

	Grupo controle (G1)	Grupo tratado (G2)	Valor de p
Rugas muito severas	0,00%	0,00%	0,858
Rugas severas	5,88%	5,88%	
Rugas moderadas	32,29%	41,18%	
Presença de rugas rasas, mas visíveis	23,53%	17,65%	
Ausência de rugas visíveis	17,65%	17,65%	

* teste *Mann-Whitney*

Tabela 2

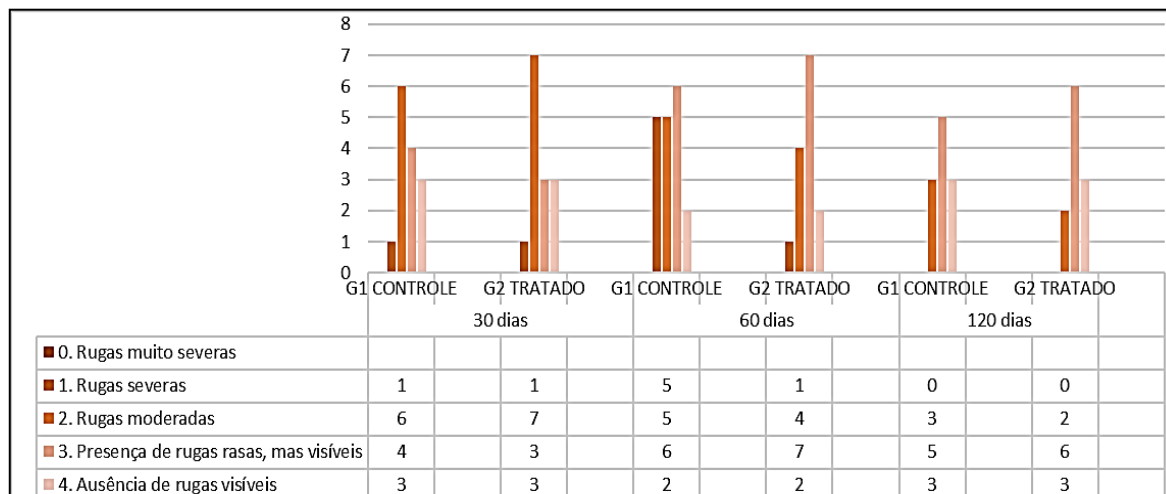
Descrição percentual e valor de p mediante a comparação entre os dados observados aos 60 dias (p=0,787).

	Grupo controle (G1)	Grupo tratado (G2)	Valor de p*
Rugas muito severas	0,00%	0,00%	0,787
Rugas severas	0,00%	5,88%	
Rugas moderadas	29,41%	23,53%	
Presença de rugas rasas, mas visíveis	35,29%	41,18%	
Ausência de rugas visíveis	11,76%	11,76%	

* teste *Mann-Whitney*

Figura 1

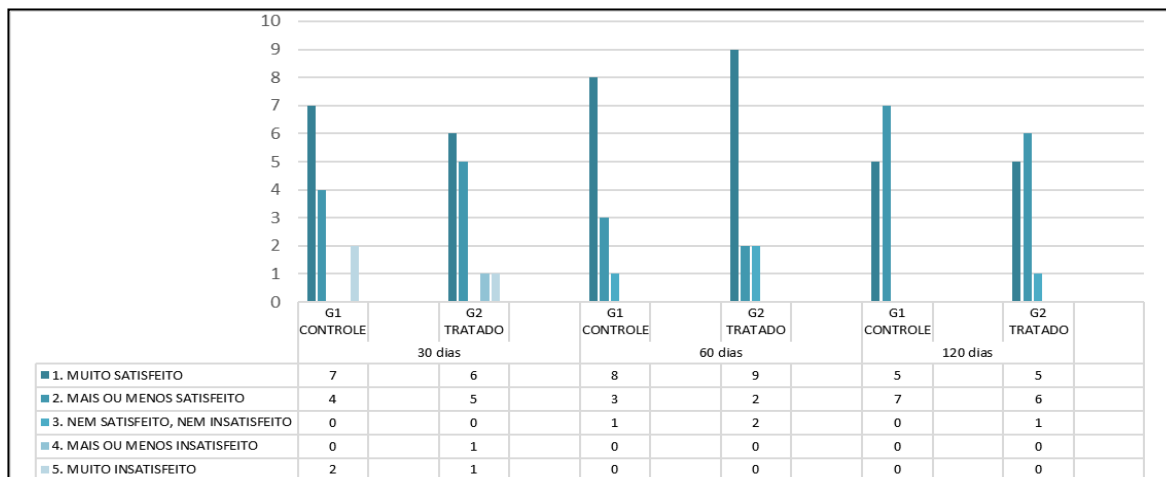
Avaliação dos registros fotográficos para os tratamentos realizados, quanto à presença de rugas em T30, T60, e T120 através da Escala WSRS



A análise de satisfação clínica subjetiva feita pelas participantes da pesquisa, aferida pela escala *Likert*, mostrou que, para ambos os tratamentos, poucas participantes da pesquisa relataram estar insatisfeitas com ambos os tratamentos aos 30 dias pós-operatórios, e nenhuma demonstrou muita insatisfação, tanto aos 60 quanto aos 120 dias. A maioria demonstrou estar muito satisfeita aos 60 dias, e mais ou menos satisfeitas aos 120 dias pós-operatórios (Figura 2).

Figura 2

Grau de satisfação clínica subjetiva das participantes da pesquisa quanto aos tratamentos realizados, aferido pela Escala Likert, em T30, T60 e T120.



Entretanto não se observaram diferenças estatísticas pelo teste de *Friedman*, para o grau de satisfação das participantes da pesquisa, para o tratamento com PLLA (G1) aos 30 dias (T30), 60 dias (T60) e 120 (T120) dias pós-operatórios ($p=0,761$; Tabela 3), e para o tratamento com PDO (G2) nos mesmos períodos ($p=0,558$; Tabela 4).

Tabela 3

Porcentagens dos valores obtidos para o grau de satisfação das participantes da pesquisa, para o tratamento com PLLA (Grupo controle - G1) na Escala Likert no transcorrer de T30, T60 e T120.

Escala Likert	T30	T60	T120	Valor de p^*
1	41,18%	47,06%	29,41%	0,761
2	23,53%	17,65%	41,18%	
3	0,00%	11,76%	0,00%	
4	0,00%	0,00%	0,00%	
5	11,76%	0,00%	0,00%	

*Teste de *Friedman*

Tabela 4

Porcentagens dos valores obtidos para o grau de satisfação das participantes da pesquisa, para o tratamento com PDO (Grupo tratado - G2) na Escala Likert no transcorrer de T30, T60 e T120.

Escala Likert	T30	T60	T120	Valor de p*
1	35,29%	52,94%	29,41%	0,558
2	29,41%	11,76%	35,29%	
3	0,00 %	11,76%	5,88%	
4	5,88%	0,00 %	0,00 %	
5	5,88%	0,00 %	0,00%	

*Teste de *Friedman*

Os resultados obtidos para os eventos adversos verificados pelo Questionário de Eventos Adversos mostraram a ocorrência de dor de intensidade média, fraca e muito fraca para o tratamento com PPLA (Grupo controle - G1) e muito fraca para o tratamento com PDO (Grupo tratado – G2) às 24 horas (T1) pós-operatórias. No mesmo tempo de análise (T1), foram relatadas pele arroxeadada fraca e muito fraca para o G1, e pele arroxeadada fraca para o G2. Ainda foram relatados inchaço fraco e muito fraco para o G1, e inchaço fraco para G2 em T1. Em todas essas situações os valores não foram considerados significativos ao teste de *Friedman*. Não houve relato desses eventos adversos em outros períodos de análise (T30, T90 e T120). Mas houve relato de repuxamento de pele para o tratamento com PLLA (Grupo controle positivo - G1) em T1 e T30, embora com valores não significativo. Entretanto, houve resultado significativo ao teste de *Friedman* (42% das participantes da pesquisa; $p=0,048$) para relato de repuxamento de pele (médio 7,1%; fraco 28,5%; muito fraco 7,1%) para o tratamento com PDO (Grupo tratado – G2) aos 90 dias pós-operatórios (T90). Não houve relato destes eventos adversos nos demais tempos de análise, nem dos demais eventos adversos pesquisados no ensaio clínico (Tabela 5).

Tabela 5

Porcentagens dos eventos adversos descritos para G1 e G2 em T1, T30, T90 e T120

	TEMPO	G1 (PMMA)				G2 (PDO)			
		T1	T30	T90	T120	T1	T30	T90	T120
EVENTOS ADVERSOS	DOR	7,1%M 7,1%FR 28,5%MFR	-	-	-	35%MFR	-	-	-
	HEMORRAGIA	-	-	-	-	-	-	-	-
	PELE ARROXEADA	14,22%FR 7,15%MF	-	-	-	14,2%FR	-	-	-
	VERMELHIDÃO	-	-	-	-	-	-	-	-
	INCHAÇO	14,2%FR 7,1%MFR	-	-	-	7,1%FR	-	-	-
	ENTUMECIMENTO	-	-	-	-	-	-	-	-
	INFECÇÃO	-	-	-	-	-	-	-	-
	CELULITE	-	-	-	-	-	-	-	-
	ABCESSO	-	-	-	-	-	-	-	-
	PRURIDO	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERDA DE SENSIBILIDADE	-	-	-	-	-	-	-	-
	REPUXAMENTO DA PELE	7,1%MFR	7,1%MFR	-	-	-	-	42,7% <i>p=0,048</i> 7,1%M 28,5%FR 7,1%MFR	-
	NECROSE	-	-	-	-	-	-	-	-
	ATROFIA DA PELE	-	-	-	-	-	-	-	-
	HIPERSENSIBILIDADE	-	-	-	-	-	-	-	-
	ANGIOEDEMA	-	-	-	-	-	-	-	-
	COCEIRA	-	-	-	-	-	-	-	-
	GENERALIZADA	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERDA DE VISÃO	-	-	-	-	-	-	-	-
	DOR DE CABEÇA	-	-	-	-	-	-	-	-
	PERDA DOS SENTIDOS	-	-	-	-	-	-	-	-

LEGENDA - muito forte (MFO), forte (FO), médio (M), fraco (FR) e muito fraco (MFR)

*Teste de *Friedman*

DISCUSSÃO

Os resultados deste ensaio clínico mostraram similaridade entre os dois produtos para as variáveis resolução de rugas rasas, mas visíveis, grau de satisfação das participantes da pesquisa e para a maior parte dos eventos adversos relatados. Da mesma forma, o fator tempo não teve inferência positiva ou negativa na comparação dos tratamentos feitos com PLLA e PDO. Entretanto, a única variável que apresentou resultados estatísticos significativos foi quanto à percepção de repuxamento da pele aos 90 dias pós-operatórios, para as participantes da pesquisa tratadas com o PDO.

Esse fato chama a atenção, uma vez que, aos 90 dias, seria plausível que não houvesse relato de evento adverso algum, já que os produtos supostamente estariam bem integrados aos tecidos nesse período de avaliação.

Sabe-se que o colágeno é a proteína mais abundante do corpo e é o componente-chave da matriz extracelular constituinte da pele capaz de fornecer suporte à derme. As rugas que surgem

em maior números em função do processo de envelhecimento são aquelas que têm características rasas, mas que são perceptíveis e evidenciam o aspecto senil da pele. Esta proteína diminui gradativamente com o processo de envelhecimento, principalmente devido à diminuição das atividades proliferativas e metabólicas dos fibroblastos, o que interfere em sua competência para a síntese do colágeno, induzindo à formação de rugas e perda de elasticidade da pele (Bismol *et al.*, 2020). Ambos os materiais oferecem várias vantagens, incluindo simplicidade de operação, trauma mínimo, rápida recuperação pós-operatória e melhorias perceptíveis na aparência; ao contrário dos preenchimentos dérmicos tradicionais, como hidroxapatita de cálcio e ácido hialurônico (AH), que fornecem, basicamente, substituição de tecido reabsorvidos. O PLLA e o PDO são bioestimuladores que induzem a geração colágeno por meio de reações de corpo estranho, que agem através de um processo inflamatório subclínico e persistente a médio prazo (Kwon *et al.*, 2019). Após sua injeção, macrófagos e células gigantes de corpo estranho identificam esses produtos como uma substâncias estranhas, que por sua vez liberam citocinas e fatores de crescimento, como o TGF- β (fator de crescimento transformador beta) (Bismol *et al.*, 2020), levando ao recrutamento e ativação de fibroblastos; o TGF- β desempenha um papel crucial na neocolagênese induzida por PLLA e PDO. Ele se liga a receptores específicos na superfície dos fibroblastos, ativando a via de sinalização Smad (Fabi *et al.*, 2017). A ativação dessa via leva à transcrição de genes envolvidos na síntese de colágeno, como COL1A1 e COL1A2, que codificam as cadeias $\alpha 1$ e $\alpha 2$ do colágeno tipo I, respectivamente (Bismol *et al.*, 2020; Harman, 1981). Após esse processo, os fibroblastos depositam fibras de colágeno ao redor do produto implantado, onde seus efeitos podem perdurar por cerca de 2 anos. O PLLA é degradado mais lentamente que o PDO, proporcionando resultados mais duradouros (Harman, 1981) e mais tardios; o PDO é absorvido mais rapidamente pelo corpo, resultando em efeitos mais curtos e mais imediatos, em comparação com o PLLA (Fabi *et al.*, 2017). O PLLA pode induzir uma resposta inflamatória mais significativa, o que pode levar a efeitos colaterais como nódulos e pápulas (Bismol *et al.*, 2020; He & Sharpless, 2017). O PDO geralmente induz uma resposta inflamatória mais leve do que o PLLA (Bismol *et al.*, 2020). Este processo depende, portanto, de uma leve reação inflamatória de corpo estranho, levando à sua encapsulação com colágeno tipo III, seguida de deposição de colágeno fibrótico tipo I (Chen *et al.*, (2024), onde o comprometimento dos fibroblastos pode ser temporariamente controlado pelo uso de bioestimuladores, que, uma vez injetados na pele, promovem a estimulação à colagênese. Ambos, PDO e PLLA, atuam no controle da remodelagem da matriz extracelular, o TGF- β age sobre a

atividade de enzimas que degradam e remodelam a matriz extracelular, como as metaloproteinases de matriz (MMPs) e seus inibidores (TIMPs). A liberação de TGF- β pode contribuir para o acúmulo de colágeno no tecido ao modular o equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno (Bismol *et al.*, 2020, He & Sharpless, 2017).

Observa-se que, mediante a análise dos dados da escala WSRS, ambos os materiais tiveram comportamento semelhante quanto à resolução de rugas rasas, porém visíveis. E que esses resultados foram mais bem percebidos com o transcorrer do tempo do estudo, provavelmente por causa da maior concentração de colágeno do tipo I.

A literatura relata que, tanto o PLLA quanto o PDO possuem grande capacidade para induzir a biossíntese de colágeno tipo I e III (de Melo *et al.*, 2017; Kwon *et al.*, 2019; Bernardo *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2024). Estudo com cultura de fibroblastos revelaram que uma formação de colágeno tipo III inicia-se em 24 horas após a exposição das células, tanto para o PLLA quanto para o PDO (Souza *et al.*, 2023). Além disso, estudos histoquímicos desenvolvidos em animais também demonstraram que o colágeno formado se organiza em redes que se autossustentam e que podem promover tração nos tecidos a que estiverem inseridos. Bernardo *et al.* (2023) demonstraram que esta neoformação de colágeno se inicia a partir de 24 horas da implantação do PDO, e se desenvolve consideravelmente em 30 dias, período em que o referido experimento foi concluído. Estes autores observaram ainda que a formação dessa rede de colágeno é mais expressiva nos tecidos implantados com PDO do que aqueles implantados com PLLA. Certamente este processo continua por mais tempo, e provavelmente se intensifica com o passar do tempo, sendo plausível supor que a formação destas redes de colágeno justifica o efeito de repuxamento da pele observada pelas participantes da pesquisa que receberam injeção de PDO aos 90 dias pós-operatórios.

Este aspecto é interessante, pois vai além da resolução de rugas rasas. Aqui observamos um processo de *lifting* que se evidencia após os 90 dias do tratamento realizado. Esta seria uma proposta altamente desejável quando se trata de recuperação estética dos tecidos dérmicos e da aparência da face envelhecida. O processo de ptose tecidual é uma realidade que merece cuidado quando mediante as propostas terapêuticas, sejam elas minimamente invasivas ou não. Portanto consideramos pertinente que os resultados obtidos com o PDO foram além das expectativas de resolução de rugas rasas, da ausência de eventos adversos significativos, ou da satisfação das participantes da pesquisa quanto aos tratamentos propostos. Houve uma resolução de ptose pelo uso do PDO, e consideramos esse evento importante quando na indicação desse produto enquanto

bioestimulador. Entretanto, consideramos ainda que mais estudos clínicos cegos, controlados e randomizados com uma população diversificada quanto ao sexo, idade, qualidade da pele, dentre outras variáveis devam ser conduzidos para confirmar estes achados.

Geralmente os protocolos de aplicação de ambos os produtos considera 3 estágios de aplicação com intervalo de 30 dias entre si. Certamente este protocolo seria o aconselhável, uma vez que é sugerido pelos próprios fabricantes. Neste ensaio clínico em questão, utilizou-se apenas uma aplicação, em leque e somente no terço médio da face. Este protocolo de aplicação foi adotado no sentido de estabelecer maior controle sobre as variáveis do estudo. Acreditamos que, o fato de termos realizado massagem intensa por 5 minutos logo após o procedimento, assim como termos solicitados o cuidado pós-operatório de *home care* com a continuidade destes procedimentos durante 5 dias, tenha sido importante para evitar os eventos adversos mediante o uso de bioestimuladores. Os eventos adversos observados no estudo foram os mais comuns de ocorrerem, particularmente nas primeiras 24 horas pós-operatórias. A presença de dor, hematomas, edemas são os frequentemente observados nas primeiras 24 horas pós-operatórias, e eram esperados pela nossa equipe. Não houve nenhum outro relato de evento adverso significativo pelas participantes da pesquisa nos demais tempos de acompanhamento.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que ambos os materiais são igualmente eficazes na correção de rugas rasa, mas visíveis, demonstram ter bom índice de satisfação clínica, com poucos eventos adversos no pós-operatório, exceto quanto ao repuxamento da pele aos 90 dias no tratamento com PDO. Este fato apresentou-se como lifting do lado da face infiltrado com o PDO, o que se constitui num aspecto importante às propostas terapêuticas minimamente invasivas. Os resultados alcançados contribuem com a sociedade no sentido de apresentar um novo material a ser utilizado como bioestimulador, promotor de lifting tecidual e, conseqüentemente, da estética da face; e ainda contribui com a academia por proporcionar nova qualidde de elementos de comparação de protocolo, materiais e técnicas envolvendo a estética facial.

Considerou-se com limitação da pesquisa o *n* amostral, que poderia ser maior, a ausência de um grupo controle negativo, e análise das variáveis em populações distintas da utilizada no ensaio clínico, como o sexo masculino, faixas etárias distintas da utilizada e outros fototipos de pele. Consideram-se que, para estudos futuros, sejam inseridos participantes de pesquisa com

essas características, aumentando assim, o n amostral.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à empresa MedBeauty Skinstore pela sessão do bioestimulador de PDO em pó, utilizados no experimento

REFERÊNCIAS

- Bernardo, R.T.R. et al. (2024). *Effect of poly-L-lactic acid and polydioxanone biostimulators on type I and III collagen biosynthesis*. *Skin Research and Technology*, 30(4), e13681.
- Beylot, C. (2019). *Vieillessement cutané – Vieillessement facial global: orientation thérapeutique [Skin ageing-General features of facial ageing and therapeutic choices]*. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. Jan;146(1):41-74. French. doi: 10.1016/j.annder.2018.10.015. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30581032.
- Bismol, F. et al. (2020). *Physiopathologie et thérapies innovantes [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]*. *Medical Sciences*, (Paris). Dec, 36(12):1163-1172. French. doi: 10.1051/medsci/2020232. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33296633.
- Chaudhary, M., Khan, A. & Gupta, M. (2020). *Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches*. *Current Aging Science*,13(1):22-30. doi: 10.2174/1567205016666190809161115. PMID: 31530270; PMCID: PMC7403684.
- Chen, M.C. et al. (2024). *Aumento da síntese de colágeno dérmico por meio da entrega mediada por microagulhas à base de ácido hialurônico de microesferas de poli (l-ácido láctico)*. *International Jornal de Biologia Macromolecular*. Novembro de; 281 (Pt 1): 136311. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.136311. Epub 2024 5 de outubro. PMID: 39370068.
- Chow, S.C. & Tu Y.H. (2008). *On Two-stage Seamless Adaptive Design in Clinical Trials*. *Journal of the Formosan Medical Association*. Dec;107(12 Suppl):52-60. doi: 10.1016/s0929-6646(09)60009-7. PMID: 19129046.
- Christen, M.O. & Vercesi F. (2020). *Polycaprolactone: How a Well-Known and Futuristic Polymer Has Become an Innovative Collagen-Stimulator in Esthetics*. *Clinical Cosmetic Investigation of Dermatology* Jan 20;13:31-48. doi: 10.2147/CCID.S229054. PMID: 32161484; PMCID: PMC7065466.
- de Almeida, A.T. et al. (2019). *Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body*. *Biostimulatory Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. Mar 14;7(3):e2160. doi: 10.1097/GOX.0000000000002160. PMID: 31044123; PMCID: PMC6467620.
- de Melo, F. et al. (2020). *Minimally Invasive Aesthetic Treatment of the Face and Neck Using Combinations of a PCL-Based Collagen Stimulator, PLLA/PLGA Suspension Sutures, and Cross-Linked Hyaluronic Acid*. *Clinical Cosmetic Investigation of Dermatology* May 5;13:333-344. doi: 10.2147/CCID.S248280. PMID: 32440186; PMCID: PMC7211299
- de Melo, F. et al. (2017). *Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®)*. *Clinical Cosmetic Investigation of Dermatology*. Nov 8;10:431-440. doi: 10.2147/CCID.S145195. PMID: 29184426; PMCID: PMC5685142.
- Fabi, S. et al. (2017). *Combined aesthetic interventions for prevention of facial ageing, and*

- restoration and beautification of face and body. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Oct, 30;10:423-429. doi: 10.2147/CCID.S144282. PMID: 29133982; PMCID: PMC5669783.
- Harman, D. (1981). *The aging process. Proceedings of the National Academy of Sciences*, Nov,78(11):7124-8. doi: 10.1073/pnas.78.11.7124. PMID: 6947277; PMCID: PMC349208.
- He, S. & Sharpless, N.E. (2017). Senescence in Health and Disease. *Cell*, Jun, 1;169(6):1000-1011. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.015. PMID: 28575665; PMCID: PMC5643029.
- Işık, E. et al. (2023). Comparison of Polypropylene and Polydioxanone in the Hemitransdomal Suture: A Novel Rabbit Ear Cartilage Model. *Aesthetic Plastic Surgery*. 48:44–50.
- Julios, S.A. (2004). *Tutorial in biostatistics. Samples sizes for clinical trials with normal data. Statistics in Medicine*, 23:1921-1986
- Kim JS. (2019) *Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings After a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis. Aesthetic Surgical Journal*. Nov 13;39(12):NP484-NP494. doi: 10.1093/asj/sjz050. PMID: 30778526; PMCID: PMC6891800.
- Kwon, T.R. et al. (2019). *Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-d, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. Journal of Cosmetic Dermatology*. Aug;18(4):1002-1008. doi: 10.1111/jocd.12950. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30985064.
- Lin, J.Y. & Lin, C.Y. (2021) *Adjusting Thickness before Injection: A New Trend for Preparing Collagen-stimulating Fillers. Plastic Reconstructive Surgery Global Open*. Jun 24;9(6):e3653. doi: 10.1097/GOX.0000000000003653. PMID: 34235038; PMCID: PMC8225369.
- Martins, J.A. et al. (2020) *Polydioxanone implants: A systematic review on safety and performance in patients. Journal of Biomaterial Applied*. Feb;34(7):902-916. doi: 10.1177/0885328219888841. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31771403; PMCID: PMC7044756
- Moon, H., et al. (2021). *A Review on the Combined Use of Soft Tissue Filler, Suspension Threads, and Botulinum Toxin for Facial Rejuvenation. Journal of Cutaneous Aesthetic Surgery*. Apr-Jun;14(2):147-155. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_119_20. PMID: 34566355; PMCID: PMC8423215.
- Nowag, B. et al. (2024). *Biostimulating fillers and induction of inflammatory pathways: A preclinical investigation of macrophage response to calcium hydroxylapatite and poly- L lactic acid. Journal of Cosmetic Dermatology*. 23:99-106. doi:10.1111/ jocd.15928
- Ramos-e-Silva, M. & da Silva Carneiro, S.C. (2007). Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. Mar;6(1):40-50. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00289.x. PMID: 17348995.
- Rodriguez-Zapater, S. (2020). *Stent traqueal biodegradable de polidioxanona. Estudio de la reactividad en conejo. Archives of Bronconeumology*. 2020;56:643–50.
- Souza, E. J. et al. (2023). *Polydioxanone powder induces collagen synthesis in fibroblast culture? –A pilot study. Aesthetic Medicine*, 9(2), e2023007.
- Wanitphakdeedecha, R. (2022). *Poly-L-Lactic acid increases collagen gene expression and synthesis via TGF- β /Smad signaling pathway in human dermal fibro-blasts. Journal of Cosmetic Dermatology*. 21:4519–26.