

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SUAS APLICAÇÕES NA ESTÉTICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
COLLAGEN BIOSTIMULATORS AND THEIR APPLICATIONS IN AESTHETICS: A
LITERATURE REVIEW**

Natália Ferrari Wink¹, Taiane Schneider²

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina – Unidade Central de Educação Faem Faculdade-UCEFF/Itapiranga, SC, Brasil

² Docente do Curso de Biomedicina – Unidade Central de Educação Faem Faculdade-UCEFF/Itapiranga, SC, Brasil

RESUMO

O envelhecimento cutâneo é um processo contínuo e natural que ocorre no organismo, geralmente iniciando-se a partir dos 25 anos. Esse processo pode ocorrer de forma intrínseca ou extrínseca. O envelhecimento da pele é caracterizado por rugas, flacidez, manchas, perda de elasticidade e redução da produção de colágeno. O colágeno, uma proteína fibrosa encontrada na camada dérmica da pele, tem sua produção diminuída ao longo dos anos, levando à perda de firmeza e elasticidade. Os bioestimuladores de colágeno têm ganhado grande importância no mercado cosmético quando se busca controlar o envelhecimento cutâneo, pois melhoram a aparência da pele, atuando ativamente nas camadas mais profundas da derme, além de restaurar o volume facial perdido, estimulando a formação de novo colágeno dérmico. Entre os bioestimuladores disponíveis no mercado, o ácido polilático, a hidroxiapatita de cálcio e a policaprolactona são os mais comumente utilizados devido às suas propriedades biocompatíveis e biodegradáveis. O objetivo principal deste estudo foi descrever o papel dos bioestimuladores de colágeno e seu uso na estética, utilizando o método de revisão de literatura por meio de banco de dados eletrônicos. Os bioestimuladores de colágeno são uma excelente opção para tratamentos de rejuvenescimento facial, pois estimulam a formação de novo colágeno do tipo I por meio de processos inflamatórios localizados, além de devolver volume facial perdido e melhorar a textura e aparência da pele.

Palavras-chave: Envelhecimento cutâneo. Rejuvenescimento. Colágeno. Bioestimuladores de colágeno.

Skin ageing is a continuous and natural process that takes place in the body, usually starting after the age of 25. This process can occur intrinsically or extrinsically. Skin ageing is characterized by wrinkles, sagging, spots, loss of elasticity and reduced collagen production. Collagen, a fibrous protein found in the dermal layer of the skin, decreases in production over the years, leading to a loss of firmness and elasticity. Collagen biostimulators have gained great importance in the cosmetics market when trying to control skin ageing, as they improve the skin's appearance by actively acting on the deeper layers of the dermis, as well as restoring lost facial volume by stimulating the formation of new dermal collagen. Among the biostimulants available on the market, polylactic acid, calcium hydroxyapatite and polycaprolactone are the most commonly used due to their biocompatible and biodegradable properties. The main aim of this study was to describe the role of collagen biostimulators and their use in aesthetics, using the literature review method via electronic databases. Collagen biostimulators are an excellent option for facial rejuvenation treatments, as they stimulate the formation of new type I collagen through localized inflammatory processes, as well as restoring lost facial volume and improving skin texture and appearance.

Keywords: Skin ageing. Rejuvenation. Collagen. Collagen biostimulants.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo contínuo e natural do organismo, que normalmente se inicia a partir dos 25 anos de idade. Na idade adulta, ocorre a diminuição da condensação de colágeno pelos fibroblastos devido à baixa divisão mitótica, iniciando assim o processo de senescência [1]. Como consequência, não há reposição de novas células da pele, ocasionando a perda do tecido fibroso, a diminuição da rede vascular e a danificação na hidratação celular [2].

O envelhecimento pode ocorrer de forma natural, sem interferência do meio externo, sendo classificado como envelhecimento intrínseco ou cronológico. Ocorre de forma programada, no momento da replicação celular, onde em inúmeras células ocorre uma diminuição no tamanho do telômero, levando à senescência e à morte celular [3]. O envelhecimento extrínseco ou actinossenescência ocorre devido a fatores externos, como hábitos de vida, tabagismo, radiação UV, má alimentação, radicais livres, álcool, além de fatores ambientais [4].

Figura 1 – Fatores que levam ao envelhecimento



Fonte: Autora, 2023.

A pele envelhecida é caracterizada por rugas, flacidez, manchas, perda de elasticidade e redução na produção de colágeno e elastina. O colágeno é uma proteína fibrosa presente na derme e sua produção diminui ao passar dos anos, levando à perda de firmeza e resistência [5]. A elastina é um componente essencial da matriz extracelular, responsável por proporcionar a elasticidade e recuperação elástica a diversos tecidos importantes [6].

O envelhecimento intrínseco leva à diminuição na capacidade de biossíntese da elastina e dos fibroblastos, reduzindo assim a concentração de colágeno tipos I e III, levando à formação de rugas, ressecamento da pele e perda de elasticidade [7]. As principais alterações na pele relacionadas à idade são mudanças na matriz e nos padrões de expressão dos fibroblastos [8].

É reconhecido que a perda de volume é uma parte importante do processo de envelhecimento e pode ser tratada através de uma variedade de técnicas. A melhoria dessas áreas por meio da estimulação de colágeno é uma opção de rejuvenescimento facial que vem se expandindo significativamente por ser um tratamento eficiente e minimamente invasivo para corrigir a perda de volume [29].

Dessa maneira, os bioestimuladores de colágeno ganharam um grande espaço no mercado estético quando se visa gerenciar o envelhecimento cutâneo. Seu principal objetivo é melhorar a aparência da pele, atuando ativamente nas camadas mais profundas, além de restaurar o volume facial perdido, estimulando a formação de novo colágeno dérmico [9].

A utilização de bioestimuladores de colágeno tem se mostrado uma opção eficaz e segura para o gerenciamento do envelhecimento cutâneo no Brasil. Dentre os bioestimuladores disponíveis no mercado, o ácido polilático, a hidroxiapatita de cálcio e a policaprolactona são os mais comumente utilizados devido às suas propriedades biocompatíveis e biodegradáveis, que permitem uma estimulação da produção de colágeno com efeitos duradouros e naturais[10].

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, o uso de bioestimuladores de colágeno vem crescendo significativamente nos últimos anos, sendo que em 2019 foram realizados mais de 1,3 milhão de procedimentos estéticos injetáveis no Brasil, a maioria deles utilizando bioestimuladores de colágeno [2]. Devido a isso, o objetivo do presente trabalho foi entender o papel dos bioestimuladores de colágeno e seu uso na estética, através de uma revisão bibliográfica nos bancos de dados eletrônicos SciELO, PubMed, BVS e LILACS, com os seguintes descritores: “bioestimuladores”, “colágeno”, “envelhecimento”, “rejuvenescimento”, “hidroxiapatita de cálcio”, “ácido polilático”, “policaprolactona”, “collagen”, “rejuvenation”, “skin aging”, “calcium hydroxyapatite”, “polylactic acid” e “polycaprolactone”. O critério de seleção foram artigos publicados a partir do ano de 2011 até 2023 e o critério de exclusão foram artigos que não apresentavam texto completo disponível.

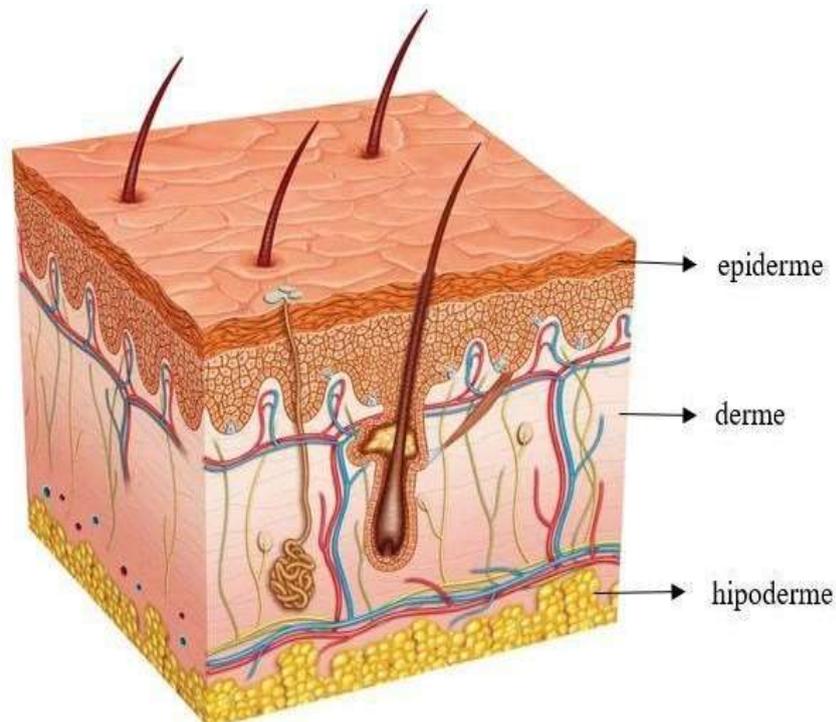
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA DA PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano, representando um sexto do peso total do corpo, e é o principal indicador visível do envelhecimento. Sua função primária é proteger o corpo do ambiente externo e desempenha um papel crucial na regulação da homeostase, controle da perda percutânea de fluidos, eletrólitos e proteínas,

manutenção da temperatura corporal e percepção sensorial. Como mostra a Figura 2, a pele é composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme [11].

Figura 2 – Estrutura da epiderme, derme e hipoderme



Fonte: Adaptado de DepositPhotos, 2023.

2.1.2 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa da pele, sendo dividida em estrato basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo (Figura 3). É composta por diferentes tipos de células: queratinócitos, que sintetizam queratina; melanócitos, responsáveis pela síntese de melanina, um pigmento que confere proteção contra os raios UV; células de Langerhans, que ativam o sistema imunológico; e células de Merkel, que estão entre a derme e a epiderme, atuando como receptores de tato e pressão [1]. A renovação celular ocorre, em média, a cada 30 dias, durante a qual os queratinócitos migram da camada basal até a córnea [1][12].

Figura 3 – Camadas da Epiderme



Fonte: UFCSPA, 2023.

2.1.3 Derme

A derme compõe a maior parte da pele, sendo composta principalmente por tecido conjuntivo e vasos sanguíneos. Ela sustenta a epiderme e se conecta a hipoderme [11]. O tecido conjuntivo dérmico possui como principal célula o fibroblasto, responsável pela produção de elementos fibrilares: elastina e colágeno, sendo que as fibras de colágeno formam o maior volume da pele, além da maior parte da sua resistência à tração, e a elastina é responsável pela elasticidade e resiliência; e elementos não fibrilares: glicosaminoglicanos (GAGs), receptores sensoriais e ácido hialurônico [11]. A derme também possui vasos linfáticos, fibras nervosas, e anexos da pele como glândulas sebáceas e sudoríparas, unhas e pelos [1].

A derme é dividida em derme papilar, reticular e adventícia. A derme papilar é a camada mais superficial e possui ligação com a epiderme, realizando a nutrição da mesma [13]. É formada por tecido conjuntivo frouxo e possui predominância de colágeno tipo III, além de haver pequenos vasos sanguíneos e

linfáticos, elastina, terminações nervosas e Corpúsculo de Meissner [1].

A Figura 4 mostra a derme papilar e reticular. A derme reticular é composta por tecido conjuntivo denso não modelado, responsável pelo fornecimento de oxigênio e nutrientes para a pele [1]. Nela, predomina o colágeno do tipo I, sendo que as fibras colágenas e elásticas têm como característica as linhas de Langer, que possuem um padrão tensional específico [13].

Figura 4 – Camadas da derme



Fonte: UFCSPA, 2023.

2.1.4 Hipoderme

A hipoderme é a camada mais profunda da pele, composta por tecido adiposo e tecido conjuntivo. Está localizada logo abaixo da derme e acima da aponeurose muscular. É responsável pelo isolamento térmico, pela proteção do corpo contra lesões mecânicas, pelo preenchimento de espaços entre tecidos, pelo metabolismo de hormônios que controlam o ritmo da lipólise, além de atuar como isolante térmico

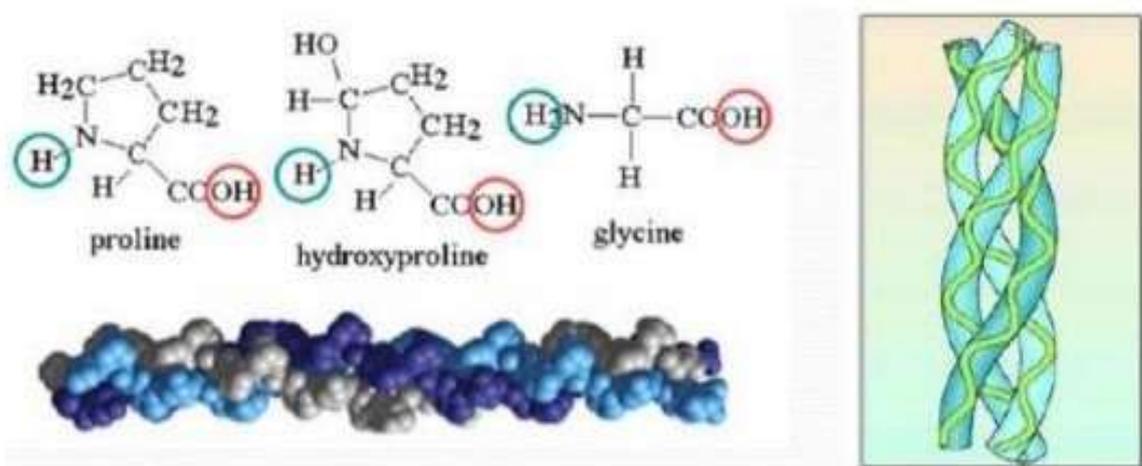
[14].

2.2 COLÁGENO E SUA COMPOSIÇÃO BIOQUÍMICA

O colágeno é o maior grupo de proteínas presentes na matriz extracelular, contendo 28 proteínas encontradas em 30% dos tecidos conjuntivos do corpo, sendo prioritariamente produzido e segregado pelos fibroblastos [15][16]. Trata-se de uma proteína fibrosa composta por cadeias peptídicas dos aminoácidos prolina, lisina, glicina, alanina, hidroxilisina e hidroxiprolina. Essas cadeias organizam-se paralelas a um eixo, formando as fibras de colágeno, responsáveis pela estruturação dos tecidos [15].

A glicina é um pré-requisito para a construção da tripla hélice (procolágeno), e há uma estrutura repetitiva (Gly X-Y) em cada terceira posição na cadeia polipeptídica, definindo o domínio 'colágeno' de todos os colágenos [17]. A posição X é ocupada especificamente pelo aminoácido prolina (Pro) e a posição Y é predominantemente ocupada por 4-hidroxiprolina. Essa molécula também contém um aminoácido incomum chamado hidroxilisina, importante na formação da estrutura. Tanto a hidroxiprolina quanto a hidroxilisina alinham e consolidam a tripla hélice (Figura 5). Esse trio de aminoácidos enlaçados forma uma cadeia altamente elástica, sendo sua característica mais marcante [17].

Figura 5 – Estrutura química dos três aminoácidos que se entrelaçam helicoidalmente para formar uma molécula tripla chamada tropocolágeno



Fonte: Franzen; Santos; Zancanaro, 2013.

Cada tipo de colágeno possui uma estrutura específica, mas a molécula básica é composta por três cadeias polipeptídicas com mais de 1000 aminoácidos [17]. O colágeno tipo I é a proteína mais abundante na pele, correspondendo a 90% do seu peso seco [16]. Os tipos I, III e V unem-se para formar fibras maiores de colágeno, constituindo uma rede estrutural tridimensional em toda a derme (Figura 6) [16].

Figura 6 – Principais tipos de colágeno presentes no corpo humano

Tipos de colágeno na estrutura da pele e anexos	
Tipo I	Mais abundante na pele, tendões, ossos. Composto por fibras flexíveis e de alta força ténsil (são os maiores componentes da matriz extracelular).
Tipo III	Associado ao tipo I. Possui redes mais finas. Presente na membrana basal e camada papilar.
Tipo IV	Presente na lâmina densa da camada basal.
Tipo VI	Formado por uma rede microfibrilar. Mediador da arquitetura e composição da matriz extracelular. Sugere-se sua participação no processo de cicatrização cutânea.
Tipo VII	Forma as fibrilas de ancoragem. É a estrutura-chave para a adesão dermoepidérmica.

Fonte: Camatta; Barroso, 2022.

O colágeno possui uma estrutura molecular relativamente simples e é insolúvel em água devido à alta concentração de aminoácidos hidrofóbicos tanto no interior quanto na superfície da proteína. Isso representa uma exceção à regra de que grupos hidrofóbicos devem estar ocultos dentro da molécula proteica. Portanto, o núcleo hidrofóbico contribui menos para a estabilidade estrutural da molécula, enquanto as ligações covalentes desempenham um papel especialmente importante nesse contexto [17].

2.3 ALTERAÇÕES CAUSADAS PELO ENVELHECIMENTO

Na idade adulta, a diminuição da mitose reduz a condensação do colágeno pelos fibroblastos, levando à deformação das fibras elásticas e tornando a pele menos elástica, mais fina e menos resistente às alterações mecânicas [1]. A rede de colágeno é mantida pela tensão mecânica gerada pelos fibroblastos. Com a idade, essa tensão

diminui, resultando em alterações moleculares relacionadas ao envelhecimento cutâneo[1].

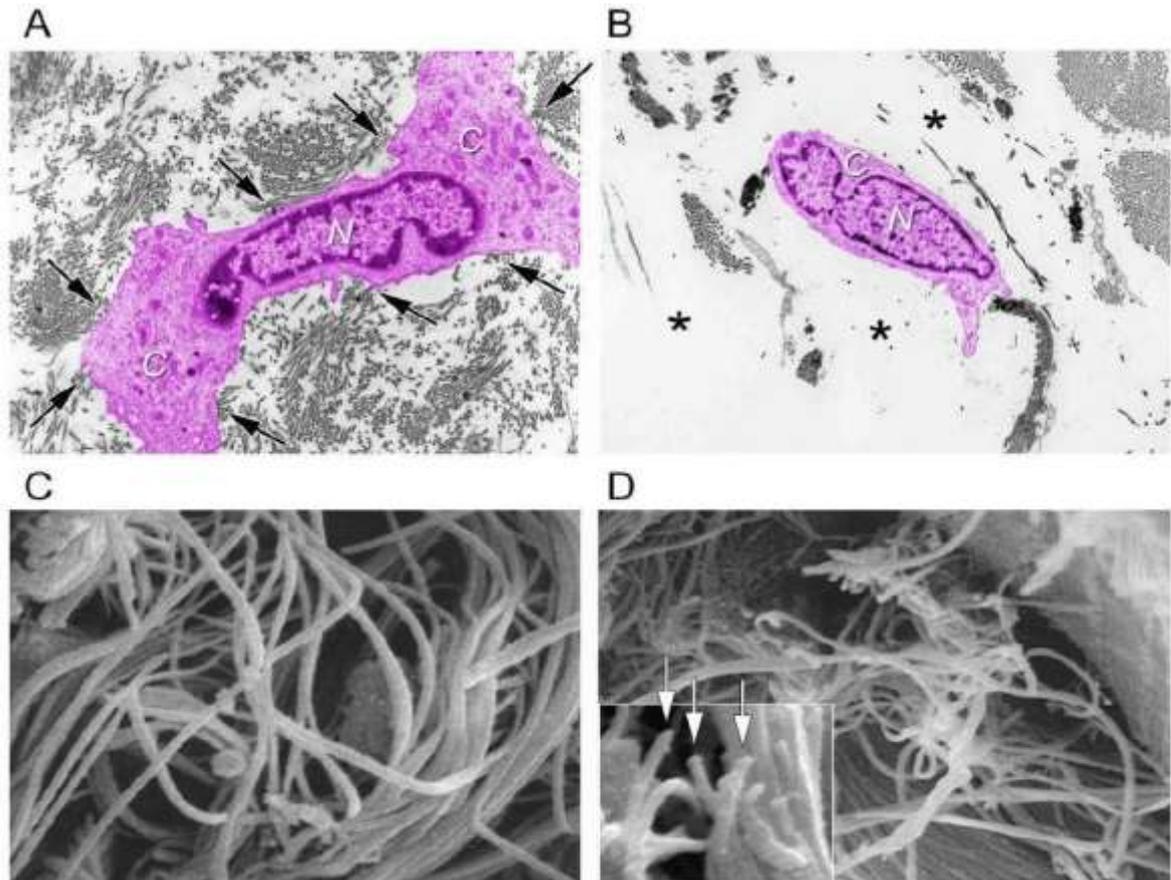
As propriedades físicas das fibras de colágeno desempenham um papel crucial na função dos fibroblastos, e duas características únicas dessas fibras contribuem para a perda da integridade estrutural associada ao envelhecimento cutâneo [16]. Essas características incluem uma longa semi-vida, estimada em cerca de 15 anos, e ligações cruzadas intramoleculares e intermoleculares resistentes à quebra [16]. Essas propriedades permitem o acúmulo de colágeno parcialmente fragmentado, comprometendo sua integridade estrutural e prejudicando a função dos fibroblastos na pele [16].

O colágeno tipo I sofre degradação espontânea por ação de enzimas, mas esse processo é muito lento na pele humana. A degradação do colágeno tipo I é iniciada por enzimas chamadas collagenases, pertencentes à família das metaloproteinases da matriz (MMPs). A MMP-1 é responsável pela degradação do colágeno na pele [16].

A expressão de MMP-1 é muito baixa na pele jovem e saudável. Quando o colágeno é clivado pela MMP-1, ele é degradado, formando gelatina, que é posteriormente degradada pelas gelatinases, também membros da família MMP. Além disso, a pele produz naturalmente inibidores das MMPs, conhecidos como inibidores teciduais das metaloproteinases da matriz (TIMPs), que retardam a degradação do colágeno. Como resultado, o colágeno tipo I na pele humana é extremamente estável, levando em média 30 anos para ser substituído [16].

Devido à lenta taxa de renovação do colágeno tipo I, as alterações relacionadas à idade se acumulam, prejudicando sua função. Essas mudanças incluem a formação de novas ligações cruzadas derivadas de açúcar, que dificilmente são degradadas durante o processo normal de renovação mediado por MMP. Isso resulta no acúmulo de colágeno fragmentado na matriz extracelular à medida que a pele envelhece. Essas ligações impedem a remoção completa dos fragmentos de colágeno, comprometendo a integridade estrutural e mecânica da derme, o que, por sua vez, afeta a função dérmica. O acúmulo de colágeno fragmentado (Figura 7) é responsável por alterações relacionadas à idade na aparência da pele humana [16].

Figura 7 – Fragmentação das fibrilas de colágeno na derme da pele envelhecida causa colapso dos fibroblastos



A) Fibroblastos na derme de uma pele adulta jovem, protegida do sol, apresentando aparência alongada e citoplasma aumentado (C) longe do núcleo (N), próximo às abundantes fibrilas de colágeno. B) Fibroblastos na derme da pele humana fotodanificada, com citoplasma colapsado para dentro em direção ao núcleo (N) e ausência de fibrilas de colágeno adjacentes em comparação com (A). Os fibroblastos são circundados por material amorfo. C) Fibras de colágeno na pele de adulto jovem, mostrando fibrilas compactadas e preenchendo o espaço, sem rupturas aparentes. D) Fibras de colágeno da pele humana fotodanificada, exibindo grande lacuna e numerosas fibrilas fragmentadas em comparação com (C).
Fonte: Fischer *et al.* 2018.

Além da diminuição da rede de colágeno, a pele sofre alterações estruturais decorrentes do processo de envelhecimento facial, que estão relacionadas à atividade muscular, à flacidez da pele, à perda de suporte esquelético e à diminuição do volume do compartimento adiposo facial. Essas mudanças resultam em alterações nos contornos faciais ao longo do tempo [18].

As áreas mais afetadas de reabsorção óssea incluem a região periorbital e o meio da bochecha, especificamente os aspectos superomedial e inferolateral da órbita, as áreas suborbitais mediais e piriformes da maxila, e a zona pré-jowls da mandíbula (Figura 8) [19]. A perda da protrusão mandibular leva ao aumento da abertura piriforme, resultando em suporte reduzido tanto para o nariz quanto para a parte superior do lábio. Isso resulta na falta de sustentação na parte central do rosto, levando à ptose e, conseqüentemente, ao alongamento do nariz até o lábio superior [18].

Figura 8 – Áreas de reabsorção óssea no processo de envelhecimento



Fonte: Mendelson; Wong, 2012.

O reposicionamento do coxim adiposo ocorre principalmente na região periorbital, no terço médio e no maxilar inferior [20]. Esse deslocamento se deve à remodelação óssea, quando a camada de gordura se move à medida que o osso muda, e ao enfraquecimento dos ligamentos de suporte [21][22]. Como resultado, a gordura pode se reposicionar ou se mover dentro do compartimento devido à ação da gravidade. Esse movimento tende a alargar as cavidades das bochechas e achatá-las nos cantos do rosto [22], podendo também causar flacidez nas têmporas [23]. A redistribuição e protrusão da gordura ocorrem principalmente no nível submental, nos jowls, que é a flacidez e a pele solta abaixo da linha do maxilar, na prega nasolabial

lateral e no sulco labiomentual lateral [20].

2.4 BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

Conforme mencionado anteriormente, os bioestimuladores de colágeno têm ganhado popularidade como uma opção de tratamento estético para rejuvenescer a pele e melhorar a aparência facial. Segundo dados de 2021 da Sociedade Brasileira de Dermatologia [2], o número de procedimentos estéticos injetáveis no Brasil tem aumentado significativamente, com a maioria deles utilizando bioestimuladores de colágeno.

Os bioestimuladores de colágeno são substâncias que estimulam a produção de colágeno pelo organismo, promovendo a melhora da aparência da pele. Eles são classificados de acordo com sua durabilidade e absorção pelo corpo humano. Entre eles, destacam-se o ácido polilático, a hidroxiapatita de cálcio e a policaprolactona, que são bioestimuladores semipermanentes [24]. Ao serem injetados na pele, devido à produção de colágeno pelos fibroblastos, criam um efeito de preenchimento e firmeza. Com o tempo, a produção de colágeno natural do corpo é reforçada, sendo o efeito mantido por até dois anos, mesmo após a degradação do produto [25].

2.4.1 ÁCIDO POLILÁTICO (PLLA)

O PLLA (Sculptra® e Rennova® Elleva) é um polímero totalmente sintético, injetável e biocompatível, composto por micropartículas biodegradáveis e absorvíveis que estimulam a regeneração do colágeno [24].

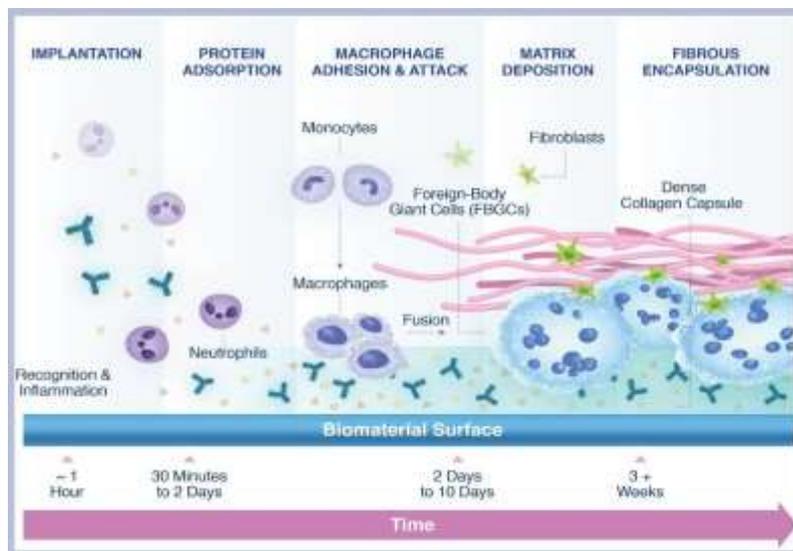
2.4.1.1 Composição e mecanismo de ação

Possui micropartículas de PLLA com 40-63 µm de diâmetro, constituindo o ingrediente ativo do produto, além da carboximetilcelulose sódica, que atua como emulsificante para melhorar a reidratação, e manitol não pirogênico, que auxilia na liofilização das partículas [26][27][28]. Seu mecanismo de ação para estimular a

neocolagênese inicia-se com uma resposta inflamatória subclínica local [26][27]. Após a injeção, as grandes partículas de PLLA atraem muitos macrófagos, que não podem fagocitar as partículas, então se juntam e formam uma célula inflamatória maior chamada Célula Gigante Multinuclear, linfócitos e fibroblastos [27].

Estudos pré- clínicos e *in vivo* da resposta dos tecidos ao PLLA demonstram uma resposta inflamatória decrescente, a degradação do PLLA e a acumulação de colágeno ao longo do tempo (Figura 9) [29].

Figura 9 – Mecanismo de ação do PLLA



Fonte: Fitzgerald, 2018.

Um estudo conduzido com o objetivo de caracterizar as respostas do tecido à aplicação de PLLA, com o intuito de identificar o tipo de colágeno e a reação inflamatória formados após a aplicação, por meio de biópsia do local injetado, teve como resultado um aumento estatisticamente significativo de 21,3% no nível médio de colágeno tipo I no primeiro mês, 35,3% aos três meses e 33,7% aos seis meses. O colágeno do tipo III não apresentou aumento estatisticamente significativo, sendo este um resultado positivo, uma vez que o colágeno tipo I está envolvido na neocolagênese tecidual [30].

O metabolismo do PLLA leva à formação de cápsulas ao redor de microesferas individuais, aumentando a deposição de fibras de colágeno pelos fibroblastos e,

consequentemente, engrossando a pele [26][27][31]. É classificado como um preenchedor semipermanente, cujos resultados podem durar até 24 meses [9][27][29][32][33]. Entretanto, em uma revisão retrospectiva, na qual foram avaliados resultados estéticos acompanhados por 5 anos, observou-se uma duração de até 4 anos do efeito do produto após o término do tratamento, em alguns casos, sem a necessidade de nova aplicação [31].

2.4.1.2 Apresentação do produto

O produto é apresentado na forma de pó liofilizado em um frasco estéril, requerendo reidratação antes da aplicação [27]. O fabricante recomenda o uso de 7 a 8 mL de água estéril para injeção para cada frasco de Sculptra, podendo ser aplicado imediatamente após a reidratação. No entanto, com base em experiências clínicas [27][31], recomenda-se períodos de descanso e diluições mais elevadas para reduzir a formação de nódulos, facilitar a injeção e permitir uma melhor distribuição do produto. A diluição é feita utilizando 8 mL de água para injeção e 2 mL de lidocaína a 2%, totalizando 10 mL de produto. O anestésico deve ser adicionado imediatamente antes da aplicação. Antes da injeção, é necessário agitar vigorosamente o produto [9][27][34].

2.4.1.3 Aplicação do produto

A aplicação pode ser realizada via supraperiosteal, subdérmica ou subcutânea, dependendo da indicação e condição do paciente. Para fornecer suporte ósseo, é injetado no plano supraperiosteal, via subcutânea onde não há base óssea e via subdérmica em pele flácida [26][35].

2.4.1.4 Indicações e contraindicações

Para um tratamento bem-sucedido, é crucial avaliar o grau de envelhecimento do paciente para determinar a quantidade de produto e o número de sessões

necessários [24]. Pacientes mais jovens e com maior volume facial geralmente precisam de menos sessões e utilizam menos produto. Os resultados do tratamento variam de 4 a 6 meses [34].

Conforme a literatura, algumas áreas do rosto não são adequadas para a aplicação de PLLA devido ao alto risco de efeitos colaterais no local da injeção. Essas áreas incluem as regiões labial, perioral, periorbital e frontal, que são altamente móveis muscularmente, levando ao acúmulo excessivo do produto e à correção excessiva nessas áreas [26][32].

2.4.1.5 Reações adversas e complicações

Assim como a maioria dos preenchimentos dérmicos, o PLLA injetável é bem tolerado. Sintomas como desconforto no local da injeção, hematomas, eritema ou edema são comuns após a administração, mas geralmente são leves e transitórios, desaparecendo espontaneamente [31][34][36]. Eventos adversos, como nódulos não inflamatórios, pápulas, granulomas e eventos vasculares, foram relatados na literatura, mas complicações sistêmicas mais graves são extremamente raras [34][36].

A ocorrência de nódulos e pápulas, embora relativamente comuns, não é frequente. Geralmente, são causados por técnicas como reconstituição inadequada do produto, injeção superficial, localização ou acúmulo de material, além de falta de cuidado pós-procedimento [26][34]. Para determinar o número e o tipo de complicações associadas aos preenchimentos injetáveis de tecidos moles, um estudo [37] relatou seis complicações entre 811 pacientes tratados com PLLA durante um período retrospectivo de cinco anos, sendo cinco casos de complicações com nódulos subcutâneos e um caso de dermatite perioral.

Os granulomas, por outro lado, são considerados uma complicação rara, com incidência inferior a 0,1%, e diferem dos nódulos fibrosos, pois aparecem meses ou anos após a injeção, além de serem sensíveis ao toque, apresentarem inchaço, eritema e, em algumas ocasiões, presença de supuração [37][38]. Supõe-se que seja um processo sistêmico, como hiperreatividade a substâncias injetadas, infecção bacteriana de crescimento lento e formação de biofilmes [34]. Além disso, a

combinação com preenchedores permanentes é contraindicada devido ao alto risco de formação de granulomas, conforme estudo [31], que relatou a formação de granuloma com uma combinação de preenchedores de longa duração e preenchedores permanentes. Cerca de 15 anos após o uso do silicone, o paciente desenvolveu granulomas na testa, glabella e sulco nasolabial após injeção de PLLA nas áreas do malar e mandíbula.

2.4.2 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um bioestimulador de colágeno injetável sintético conhecido no Brasil pelos nomes comerciais (Radiesse®) e (Renova® Diamond Lido), aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) [24]. Por ser produzida naturalmente no corpo humano e estar presente nos dentes e ossos, é considerada um produto biocompatível com um processo inflamatório controlado, devido às micropartículas conterem uma superfície lisa e com tamanho regular [9][39].

2.4.2.1 Composição e mecanismo de ação

Quanto à composição química, consiste em 30% de microesferas sintéticas de CaHA e 70% de gel transportador composto por carboximetilcelulose de sódio (CMC), água estéril e glicerina [9][39][40]. Após a injeção, ocorre volumização e correção no local. O gel carreador inicia o processo de dissolução lentamente, aproximadamente 2 a 3 meses após a aplicação, deixando apenas as microesferas que desencadeiam uma resposta fibroblástica e estimulam a formação de novo colágeno por até 18 meses, atuando como uma estrutura de sustentação para o novo tecido gerado [9][24].

Classificado como preenchedor semipermanente, sua duração média é de 12 a 18 meses, podendo chegar a até 24 meses em alguns pacientes. Contudo, a vida útil é determinada por vários fatores, como idade, movimento dinâmico no local da injeção e metabolismo do paciente [9][31].

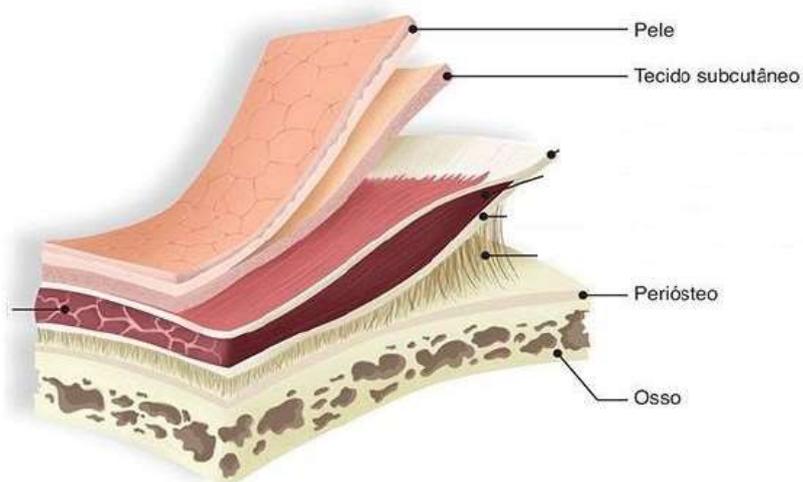
2.4.2.2 Apresentação do produto

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é comercializada em seringas de 3 mL, 1,5 mL e 0,8 mL, prontas para uso. Embora seja necessário apenas homogeneização, também pode ser diluída com soro estéril e anestésico, se necessário [9]. A homogeneização é realizada usando um conector Luer Lock, e são recomendados pelo menos 15-20 movimentos de mistura [35][40][41].

2.4.2.3 Aplicação do produto

Quanto à aplicação, a CaHA deve ser injetada na pele (Figura 10), na derme média ou profunda, para estimular efetivamente a produção de colágeno, reduzindo assim a chance de formação de nódulos [9][39][40][41].

Figura 10 – Plano de aplicação dos bioestimuladores



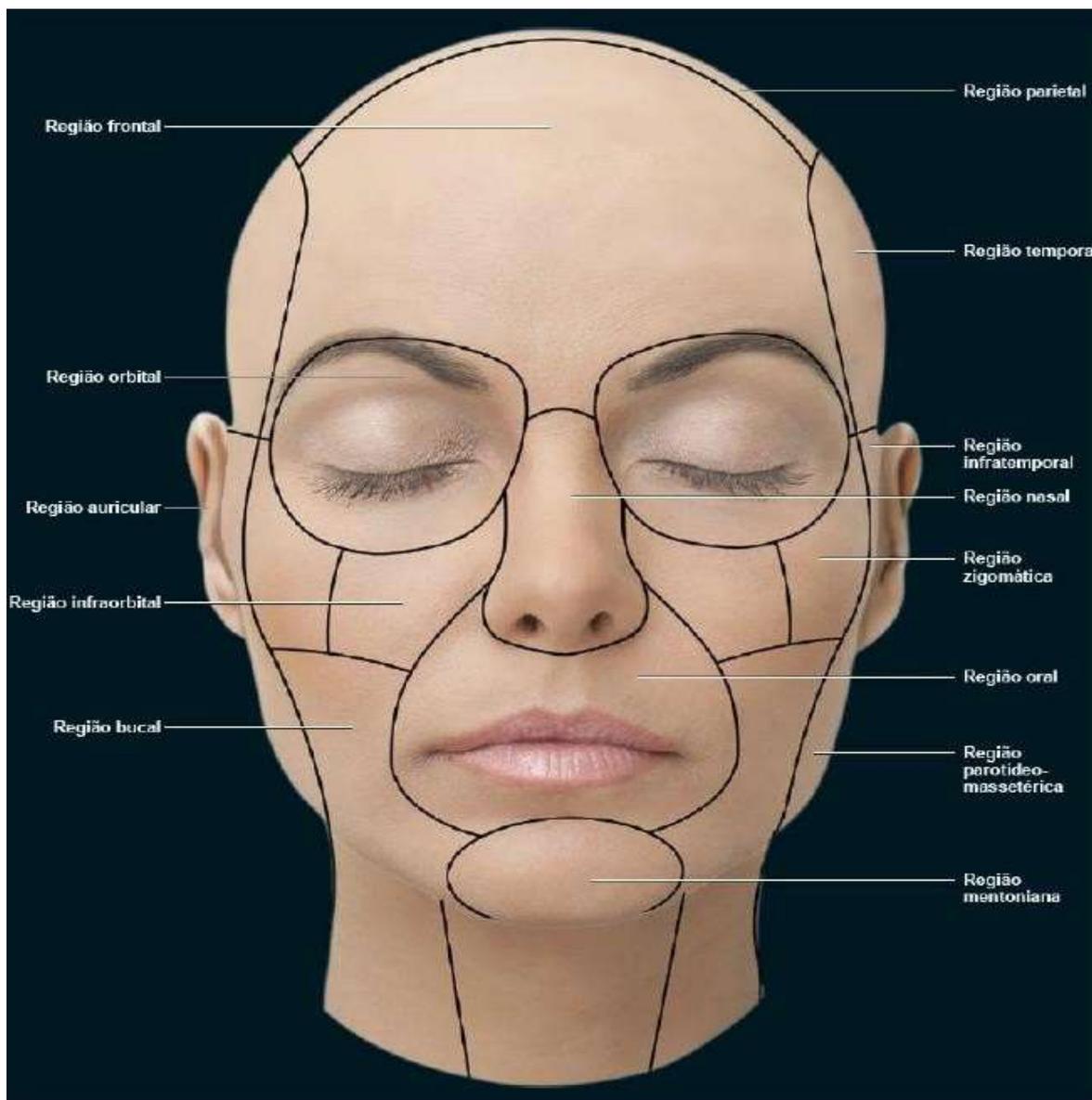
Fonte: Adaptado de Sandoval e Ayres, 2013.

2.4.2.4 Indicações e contraindicações

A hidroxiapatita de cálcio é indicada para reparar áreas que necessitam de

volume e preenchimento, sendo aplicada principalmente nos sulcos da face, área nasal, comissura labial, rugas peribucais, região malar/zigomática, contorno mandibular, região temporal, terço médio da face, prega mentoniana e mento conforme figura 11, além das mãos [9][32][33]. Também é eficaz para corrigir cicatrizes de acne. Em um estudo realizado por Treacy em 2013 [42], comparando a eficácia de CaHA e ácido hialurônico (AH) no tratamento de cicatrizes atróficas causadas pela acne, 22% dos pacientes tratados com CaHA mostraram uma melhora de 75%, e 48% mostraram uma melhora de 50%, após 12 meses de tratamento. Em comparação, a melhora média para os pacientes tratados com AH foi de 0%, com 85% apresentando uma melhora de 0-25% nas cicatrizes atróficas tratadas após 12 meses.

Figura 11 – Regiões do rosto



Fonte: Braz e Sakuma, 2017.

No entanto, existem algumas áreas contraindicadas para aplicação, como a glabella, área periorbital e lábios. Em áreas de grande mobilidade, o produto pode se deslocar e formar nódulos, especialmente na região do orbicular da boca e dos olhos [9][32][40]. Além disso, a combinação com preenchedores permanentes, como polimetilmetacrilato e silicone, é contraindicada [24].

2.4.2.5 Reações adversas e complicações

Os eventos adversos mais comuns incluem edema, hematomas, eritema e dor, que geralmente se resolvem espontaneamente dentro de 1 a 5 dias e estão relacionados à injeção [40][43]. A formação de nódulos, granulomas, celulite e necrose também foi relatada, sendo que a maioria dessas complicações pode ser evitada com planejamento e técnica adequada [40].

uma revisão retrospectiva realizada em 2013 [37] de 2.089 tratamentos de injeção de preenchimento de tecidos moles e constataram que o CaHA foi o preenchimento mais comumente associado a complicações, representando aproximadamente 2,6% dos casos tratados. Foram registrados 6 casos de complicações, o que ainda é considerado um índice baixo. Dessas complicações, 3 pacientes (1,7%) desenvolveram celulite no local da aplicação, sendo que um paciente apresentou dois episódios de celulite na região malar, com um intervalo de 7 meses entre cada ocorrência. Um paciente (0,4%) desenvolveu um nódulo submucoso visível abaixo da mucosa bucal, e uma paciente (0,4%) apresentou necrose parcial no local após a injeção do produto nas pregas melolabiais.

2.4.3 POLICAPROLACTONA

A policaprolactona (PCL) (Ellansé®) é o bioestimulador mais recente introduzido no mercado estético, em 2009 [44][45].

2.4.3.1 Composição e mecanismo de ação

É composto por 30% de microesferas sintéticas de PCL suspensas em 70% de gel transportador de carboximetilcelulose (CMC) [44][45][46][47]. Após a injeção nos tecidos moles, a área é imediatamente corrigida, além de criar uma lesão que desencadeia um processo de reparo tecidual e formação de colágeno do tipo I em longo prazo [17]. No entanto, esse volume é perdido em algumas semanas, pois o gel transportador de carboximetilcelulose (CMC) é gradativamente reabsorvido pelos

macrófagos. Assim, as microesferas de PCL desempenham a função principal do produto, que é estimular a formação de novo colágeno, substituindo o volume perdido do gel carreador [44][48]. Para estudar a neocolagênese em tecidos humanos injetados com preenchimento dérmico à base de policaprolactona, foi realizado um estudo piloto [44] em duas pacientes que receberam injeções intradérmicas com PCL. Após 13 semanas, foi realizada uma análise histológica por meio de biópsia, confirmando a formação de novo colágeno ao redor das partículas de PCL.

2.4.3.2 Apresentação do produto

Existem duas versões de preenchedores dérmicos à base de PCL no mercado: Ellansé-S® e Ellansé-M®. A vida útil esperada do Ellansé-S® é de 1 ano e o Ellansé-M® de 2 anos [44][49]. As versões de PCL são comercializadas em seringas estéreis de 1,0 mL prontas para uso [46].

Um ensaio clínico retrospectivo randomizado e controlado por 24 meses realizado, demonstrou a eficácia, segurança e longevidade de duas versões da PCL (versão S x versão M) em 40 pacientes que realizaram a aplicação em pregas nasolabiais [46]. Após 12 meses, ambos os produtos mostraram bons resultados, com melhora de 90% e 91,4% para PCL-S e PCL-M, respectivamente. Aos 24 meses, o PCL-M teve melhor eficácia comparado ao PCL-S, com melhora sustentada até o final dos dois anos de estudo.

2.4.3.3 Aplicação do produto

O plano de aplicação é via subcutânea ou via supraperiosteal, alcançado com a inserção da agulha até que o periósteo seja sentido [45][50] (Figura 10).

2.4.3.4 Indicações e Contraindicações

A policaprolactona tem a capacidade de reparar áreas que necessitam de

volume e preenchimento. Vários estudos confirmaram a eficácia e segurança do preenchimento com PCL na correção da área nasolabial, aumento da testa e rejuvenescimento das mãos. Todos esses estudos mostraram resultados eficazes e seguros sem complicações graves [46][47][48][49].

Apesar de poder ser utilizado em diversas regiões do rosto, é contraindicado para a região periorbital, glabella e lábios. Além disso, é contraindicado para pacientes com alergias graves, doenças cutâneas agudas ou crônicas, suscetibilidade à formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides, uso de cortisona e combinação com preenchedores permanentes [45].

2.4.3.5 Reações Adversas e Complicações

Em estudos de eventos adversos, pesquisadores relataram que os efeitos colaterais mais comuns foram de natureza leve e associados ao procedimento de injeção, como edema e equimoses [44][49][50]. Esses desapareceram espontaneamente após alguns dias e, embora nenhum dos autores tenha relatado eventos adversos graves, eles foram comumente associados a erros técnicos, como injeções superficiais ou em *bolus*. Entretanto, um estudo de 2018 [51] relatou o primeiro caso de granuloma após preenchimento com PCL. O caso relatado ocorreu em uma mulher de 68 anos que recebeu injeção de PCL-M na região nasolabial. O exame clínico foi realizado primeiro, seguido de ultrassonografia de alta frequência (HFU), seguida de biópsia incisional e análise imuno-histoquímica, obtendo como diagnóstico granuloma de corpo estranho.

3 DISCUSSÕES

Os bioestimuladores de colágeno são uma excelente opção para tratamentos de rejuvenescimento facial, pois estimulam a formação de novo colágeno por meio de processos inflamatórios localizados. Este mecanismo de ação foi analisado por Goldberg *et al.* (2013) [30], Yutskovskaya, Kogan & Leshunov (2014) [52] e Kim & Abel (2013) [44], que confirmaram essa reação do tecido humano.

No mesmo estudo, Goldberg e colaboradores (2013) [30], identificaram o tipo de colágeno formado após aplicação, onde relataram que o nível médio de colágeno tipo I aumentou de forma estatisticamente significativa, sendo que o colágeno do tipo I está envolvido na neocolagênese tecidual.

O Ellansé® e o Radiesse® são compostos por partículas lisas e esféricas, ao contrário do Sculptra® que apresenta um formato irregular, conforme mostrado na Figura 12 [53][54]. Um estudo sobre a influência do biomaterial na resposta do tecido hospedeiro indica que partículas de formato irregular têm mais propensão a causar nódulos, enquanto partículas esféricas têm vantagens em relação à deposição do colágeno [54].

Figura 12 – Analisador de Imagem de Partículas de Fluxo (AIPF)



Microesferas de PCL Ellansé®, microesferas de CaHA Radiesse®, e partícula de PLLA Sculptra® Fonte: Sinclair Pharma, 2021.

Os três produtos são destinados exclusivamente à aplicação injetável, de uso único, estéreis e não reutilizáveis, com sua durabilidade máxima após a abertura de 72 horas [55][53][54][55].

O número de sessões depende da necessidade do paciente e do planejamento profissional. Estudos apresentados pela marca Ellansé® ao compará-la com outros bioestimuladores mostram uma tabela das sessões de tratamento necessárias. Uma sessão de Ellansé® equivale a 2/3 de Radiesse® e 3 de Sculptra®. Ellansé® requer menos sessões para obter o mesmo efeito [56][57].

Existem diferenças entre as substâncias em termos de manifestação de efeitos de aumento de volume. Embora o PLLA não tenha efeito imediato, o CaHA e o PCL corrigem imediatamente após a injeção e dissolvem o gel transportador mais lentamente que o PLLA, mas todos têm seus efeitos alcançados progressiva e gradualmente. Portanto, é importante informar aos pacientes que os resultados aparecerão com o tempo [24].

Em relação à duração dos efeitos, todos os produtos são considerados biodegradáveis e semipermanentes. O CaHA tem a duração mais curta em comparação com o PLLA e o PCL, com uma média de 12 a 18 meses, podendo chegar até 24 meses. Já o PLLA tem um efeito mais duradouro, podendo durar até 4 anos sem a necessidade de retoques [31]. A PCL, ao contrário dos outros produtos, possui quatro versões disponíveis no mercado, com durações que variam de 1 a 4 anos. Dessa forma, tanto o paciente quanto o profissional podem escolher a opção que melhor se encaixa no plano de tratamento [24].

O principal objetivo do bioestimulador é melhorar a aparência da pele, atuando nas camadas mais profundas para restaurar o volume perdido e os contornos faciais de forma sutil e natural, por meio da bioestimulação do novo colágeno. Por esse motivo, o produto não é aplicado diretamente nas rugas, sulcos ou linhas, mas sim em áreas côncavas e sombreadas onde houve perda de gordura, permitindo um tratamento tridimensional e atuando na reposição de volume [24].

Um estudo clínico realizado em 2015 buscou comprovar a neocolagênese em tecido humano após a aplicação de Ellansé® nas têmporas. Após exame histológico, confirmou-se que as partículas de PCL permaneceram lisas e esféricas, com deposição de colágeno ao seu redor e presença de histiócitos. Isso sugere uma

resposta inflamatória ao redor das esferas, confirmando a formação de novo colágeno e seu efeito duradouro [44].

Em 2013, um estudo clínico foi realizado em 40 indivíduos tratados com Ellansé® na região do sulco nasolabial, acompanhados por 24 meses. O estudo confirmou a segurança do produto, volume na região tratada e resultados persistentes [46].

Um estudo clínico foi realizado em 2013 com 5 mulheres, onde foi aplicado Ellansé® nas mãos, onde havia perda de tecido adiposo e as veias e tendões eram visíveis. As pacientes foram acompanhadas por 24 meses, durante os quais a segurança do Ellanse®, sua alta tolerância, efeito imediato e a satisfação dos pacientes foram relatados [47].

Em 2016, um estudo clínico com 58 pacientes foram submetidos a um aumento da testa utilizando o preenchedor Ellansé® em combinação com toxina botulínica. Eles observaram que o Ellansé® é mais elástico do que os preenchimentos dérmicos de AH, e as moléculas de carboximetilcelulose de sódio (CMC) não reticuladas tornam-no mais suave e fácil de injetar, sendo uma opção segura e eficaz [49].

Um estudo comparativo foi conduzido em 2015 com 40 indivíduos, nos quais foram realizadas aplicações de Ellansé® e preenchedor dérmico de AH com tecnologia NASHA nos sulcos nasolabiais, um em cada lado da face, sendo acompanhados ao longo de 12 meses. O tratamento dos sulcos nasolabiais com PCL resultou em melhores resultados estéticos e exigiu menos produto. Comparando os dois produtos, a PCL se destacou em termos de resultados e satisfação [48].

Através de um relato de caso em 2015, foi descrito a injeção de CaHA - Radiesse® no terço médio da face de uma mulher de 50 anos, com imagens de ressonância, demonstrando efeito volumizador e estimulação de colágeno duradoura. A ressonância magnética confirmou que o produto é biodegradável e não deixou resíduos 2,5 anos após a injeção [58].

Um relato de caso foi realizado em 2022 com 3 sessões de Radiesse® em uma paciente com queixa de cicatrizes no terço inferior da face, causadas por um acidente automobilístico. Após as três sessões com hidroxapatita de cálcio

hiperdiluída, a paciente mostrou melhora significativa nas cicatrizes, além de aumento na elasticidade e firmeza da pele [59].

Um estudo clínico prospectivo, comparativo e às cegas, envolvendo 10 pacientes, avaliou a eficácia e segurança de duas técnicas de injeção com Radiesse® para corrigir alterações cutâneas em mãos envelhecidas. Após o tratamento, os participantes relataram melhora na textura da pele, tornando-a mais lisa, elástica, jovem, com menos rugas e suavizando a aparência de veias e tendões. Não foi observada diferença na satisfação dos participantes em relação às técnicas de injeção [60].

Um estudo microscópico e ultraestrutural foi realizado na pele humana após o tratamento com CaHA. Eles demonstraram que não houve reação imunológica e que o CaHA utilizado foi degradado muito lentamente ao longo do tempo pela ação das células do tecido conjuntivo intimamente associadas ao material, sem atividade fagocitária. Além disso, houve evidências de efeito estimulador nos fibroblastos dérmicos [61].

Em 2023, através de um ensaio clínico, foi injetado Sculptra® em 20 mulheres que apresentavam flacidez de pele leve a moderada nos glúteos e/ou coxas, além de celulite leve a moderada. O tratamento com PLLA reduziu significativamente a profundidade da depressão trocantérica, melhorou a aparência da pele e reduziu a flacidez e a celulite. Não foram observados efeitos colaterais graves durante o procedimento, e os resultados foram extremamente satisfatórios [62].

Através de um ensaio clínico com 20 pacientes que apresentavam flacidez na região superior do joelho, foi realizado um tratamento com três aplicações de Sculptra® nessa área. As áreas tratadas demonstraram melhora significativa, destacando o PLLA como seguro e eficaz no tratamento da flacidez nos joelhos [63].

Em 2020, foi conduzido um estudo clínico com 60 pacientes para aumentar o volume do glúteo utilizando Sculptra®. Os resultados obtidos levaram à conclusão de que o produto é seguro e eficaz. Os pacientes tratados apresentaram melhorias estéticas na região das nádegas, aumento de volume visível, melhoria na textura da pele e redução da celulite [64].

Os bioestimuladores também são empregados em pacientes com cicatrizes de

acne. Em 2013 relataram resultados positivos em um estudo que utilizou CaHA nesse contexto [37]. No tratamento de pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV, um estudo obteve resultados altamente satisfatórios com o uso de CaHA [65], os quais são semelhantes a um estudo com PLLA [66].

Em um estudo clínico e histológico conduzido em 2022, cinco pacientes com flacidez nos braços receberam injeções de PLLA no braço esquerdo e CaHA no braço direito. Após a primeira sessão, três pacientes apresentaram melhora no braço direito (CaHA), mas, ao final do estudo, dois pacientes mostraram uma melhora maior no braço esquerdo (PLLA). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os produtos; ambos provocaram reação inflamatória moderada a intensa, além de estimular a formação de novas fibras de colágeno [67].

Outro estudo comparou PCL e CaHA em ratos. Um total de 30 ratos foi dividido em grupos: controle, que não recebeu nenhuma injeção, grupo que recebeu injeção de PCL e grupo que recebeu injeção de CaHA nas costas. Após 2 e 4 meses, observou-se um aumento na densidade do colágeno em ambos os grupos que receberam injeções de bioestimuladores em comparação com o grupo controle. Notou-se que a espessura da derme foi maior em ambos os grupos de preenchimento em comparação com o grupo controle no quarto mês, sem diferença significativa entre os grupos que receberam o preenchimento. Ambos os bioestimuladores aumentaram o colágeno dérmico, incluindo a quantidade de colágeno tipo I e III, mas verificou-se que a PCL proporcionou um aumento maior de fibroblastos em comparação com a CaHA [68].

Uma investigação pré-clínica foi realizada com o objetivo de caracterizar a resposta *in vitro* de macrófagos frente à PLLA e CaHA, para avaliar o potencial inflamatório. Observou-se que o modo de ação dos dois é diferente, sendo que a CaHA possui uma resposta não inflamatória, enquanto o PLLA expressa diversas citocinas que participam do processo de inflamação. Portanto, os autores concluem que ambos os bioestimuladores percorrem vias distintas e devem ser considerados individualmente em relação ao mecanismo de ação [69].

Os três produtos seguem uma política muito semelhante em termos de contraindicações e eventos adversos, enfatizando a necessidade de os profissionais

compreenderem a anatomia do local da injeção, como os planos, vascularização e estruturas, além da técnica de injeção. É importante salientar que o profissional deve seguir as orientações do manual de instruções do produto, reduzindo complicações e garantindo segurança tanto para o profissional quanto para o paciente [56][57][70][71].

Existem vantagens quando comparamos bioestimuladores de colágeno e preenchedores à base de ácido hialurônico. Os resultados dos bioestimuladores mostram que é necessário menos produto para atingir o mesmo objetivo. No entanto, deve-se ressaltar que não existe um agente reversor como a hialuronidase; portanto, mais cuidados devem ser tomados no uso de bioestimuladores para evitar oclusão vascular e danos ao paciente [49].

4 CONCLUSÃO

Através desse estudo, destacamos a importância crescente dos bioestimuladores de colágeno na área da estética e na busca por tratamentos de rejuvenescimento facial e corporal. Ao longo deste estudo, exploramos os mecanismos de ação, os diferentes tipos de bioestimuladores de colágeno disponíveis no mercado, as indicações e contra-indicações e os resultados clínicos obtidos com seu uso.

Pode-se afirmar que os bioestimuladores de colágeno representam uma abordagem inovadora e eficaz para a restauração e a manutenção da pele. Eles agem não apenas no tratamento e prevenção de rugas e flacidez, mas também na melhora da textura e da qualidade da pele, proporcionando resultados naturais e duradouros. Além disso, sua versatilidade permite a personalização dos tratamentos de acordo com as necessidades de cada paciente, gerenciando, individualmente, o envelhecimento da pele.

Suas indicações e contra-indicações variam dependendo do tipo de produto e das condições individuais de cada pessoa. As indicações incluem melhora da qualidade da pele, estímulo de colágeno, tratamento de flacidez tissular e correção de volume facial perdido. As contra-indicações incluem áreas com grande movimentação, pacientes com alergias graves, doenças cutâneas, suscetibilidade à

formação de cicatrizes, gravidez e combinação com preenchedores permanentes.

Em relação ao tempo de durabilidade e do tempo de ação, o PLLA tem duração de até 24 meses, a CaHa de até 18 meses e a PCL pode durar de 24 à 48 meses, dependendo de qual versão do produto foi utilizada.

A pesquisa também evidenciou a importância da escolha adequada do bioestimulador de colágeno, levando em consideração fatores como o tipo de substância, a concentração, a técnica e local de aplicação, a necessidade de cada paciente e a experiência do profissional. Essa seleção criteriosa é fundamental para garantir resultados seguros e satisfatórios.

No entanto, é importante ressaltar que a utilização de bioestimuladores de colágeno não está isenta de riscos, e os pacientes devem ser devidamente informados sobre os possíveis efeitos adversos e cuidados pós-tratamento, como por exemplo desconforto no local da aplicação, hematomas, eritema ou edema, que geralmente são leves e transitórios e desaparecem espontaneamente. Além disso, a pesquisa contínua e a vigilância sobre a segurança desses produtos são fundamentais para aprimorar as práticas clínicas.

Conclui-se que os bioestimuladores de colágeno são uma ferramenta valiosa entre os tratamentos estéticos disponíveis e oferecem aos pacientes a oportunidade de obter resultados notáveis na melhoria da aparência e gerenciamento da pele, além de melhora do contorno facial. À medida que a pesquisa avança e novos produtos são desenvolvidos, é essencial que os profissionais da área estejam atualizados e comprometidos com a prática ética e segura desses tratamentos, visando sempre o bem-estar e a satisfação dos pacientes.

Referências

- [1] Bernardo AFC, Santos C, Silva DP. Pele: Alterações Anatômicas e Fisiológicas do Nascimento à Maturidade. Revista Saúde em Foco [Internet]. 2019;11;1221-1233 [acessado em 20 abr. 2023]. Available from: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTERA%C3%87%C3%95ES-ANAT%C3%94MICAS-E-FISIOLOGICAS-DO-NASCIMENTO-%C3%80-MATURIDADE.pdf>
- [2] Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Bioestimuladores de colágeno: conheça a técnica que revigora a pele [Internet]. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2021 [acessado em 20 abr. 2023]. Available from: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/cuidados/bioestimuladores-de-colageno-conheca-a-tecnica-que-revigora-a-pele/>.
- [3] Zaha A, Ferreira HB, Passaglia LMP. Biologia Molecular Básica. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [4] Ferraz IN, Reis LA, Assis WC, Rabelo LAN, Guimarães FEO, Britto IT, Reis LA. Impacts of extrinsic factors on early aging: A theoretical reflection. Research, Society And Development. 2021;10(6):e21210615761. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.157611>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15761>.
- [5] Krutmann J, Liu W, Li L, Pan X, Crawford M, Sore G, Seite S. Pollution and skin: from epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. J Dermatol Sci. 2014 Dec;76(3):163-8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.008. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25278222.
- [6] Vindin H, Mithieux SM, Weiss AS. Elastin architecture. Matrix Biol. 2019 Nov;84:4-16. DOI: 10.1016/j.matbio.2019.07.005. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301399.
- [7] Alves R, Esteves T, Trelles MA. Intrinsic and extrinsic factors related to cutaneous aging. Cirurgia Plástica Ibero-Latinoamericana. 2013 Mar;39(1):89–102.
- [8] Gazdzichi AK, Silva DF, Ferreira P, Brandão EAA, Faria SCA. Efeitos da suplementação de colágeno para a pele: revisão sistemática. Braz J Health Rev [Internet]. 2023 Mar [citado em 19 out 2023];6(2):5740-5. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/58181>. Acesso em: 12 out 2023.
- [9] Miranda LHS. Ácido poli-l-lático e hidroxapatita de cálcio: melhores indicações. In: Lyon S, Silva RC, editores. Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética. Rio de Janeiro: Medbook; 2015. p. 267-80.

- [10] DAL PRÁ, JE et al. Bioestimuladores de colágeno: revisão da literatura e recomendações para o uso seguro. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 13 (1): 11-17, 2021.
- [11] Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007;26(4):343-57. DOI: 10.1080/15569520701622951. PMID: 18058308.
- [12] Quan T, Fisher GJ. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015;61(5):427-34. DOI: 10.1159/000371708. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25660807; PMCID: PMC4524793.
- [13] Borges FS, Scorza FA. *Terapêutica em Estética: Conceitos e Técnicas*. 1ª ed. São Paulo: Phorte; 2016.
- [14] Maia VRC. Comparação de protocolos biomédicos para a redução da adiposidade abdominal feminina utilizando a criolipólise [Internet]. 2018. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/3402>. Acesso em: 14 out 2023.
- [15] Silva TF, Penna ALB. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2012; 71(3):530-9.
- [16] Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2008 May;144(5):666-72. DOI: 10.1001/archderm.144.5.666. PMID: 18490597; PMCID: PMC2887041.
- [17] Camatta CP, Barroso GP. Análise comparativa teórica entre os bioestimuladores de colágeno injetáveis [Internet]. 2022. Disponível em: https://repositorio.ifes.edu.br/bitstream/handle/123456789/2934/TCC_Bioestimuladores_de_%20Col%C3%A1geno_Injetaveis.docx.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 23 out 2023.
- [18] Coimbra DD, Uribe NC, Oliveira BS. Quadralização facial no processo do envelhecimento. *Surg Cosmet Dermatol*. 2014;6(1):65-71.
- [19] Mendelson B, Wong CH. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg*. 2012 Aug;36(4):753-760. doi: 10.1007/s00266-012-9904-3. PMID: 22580543; PMCID: PMC3404279. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580543/>. Acesso em: 9 nov 2023.
- [20] Swift A, Liew S, Weinkle S, Garcia JK, Silberberg MB. The Facial Aging Process From the "Inside Out". *Aesthet Surg J*. 2021 Sep 14;41(10):1107-1119. DOI: 10.1093/asj/sjaa339. PMID: 33325497; PMCID: PMC8438644.

- [21] Farkas JP, Pessa JE, Hubbard B, Rohrich RJ. The science and theory behind facial aging. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1(1):e8-e15.
- [22] Wulc AE, Sharma P, Czyz CN. The anatomic basis of midfacial aging. In: Hartstein ME, Wulc AE, Holck DE, eds. *Midfacial Rejuvenation*. New York, NY: Springer; 2012:15-29.
- [23] Foissac R, Camuzard O, Piereschi S, et al. High-resolution magnetic resonance imaging of aging upper face fat compartments. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(4):829-837.
- [24] Lima NB, Soares ML. Utilização dos Bioestimuladores de Colágeno na Harmonização Orofacial. *Clin Lab Res Den*. 2020;1-18.
- [25] Martins NMM, Martins RM, Ferreira GR, Silva RO. Ação dos bioestimuladores ácido poli-L-láctico, hidroxapatita de cálcio e policaprolactona no rejuvenescimento cutâneo. [Internet]. 2021 Jun 15;11(22). Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-izabela/index.php/bio/article/view/2218>. Acesso: 21 set 2023.
- [26] Fitzgerald R, Vlegaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid. *Dermatol Ther*. 2011 Jan-Feb;24(1):2-27. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01375.x. PMID: 21276155.
- [27] Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthet Surg J*. 2011 Jan;31(1):95-109. doi: 10.1177/1090820X10391213. PMID: 21239677.
- [28] Satini RM, Silva F, Cardoso GF. Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial. *Rev Bras Cir Plást*. 2013;28(2):223-6.
- [29] Fitzgerald R, Bass LM, Goldberg DJ, Graivier MH, Lorenc ZP. Physiochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Aesthet Surg J*. 2018 Apr 6;38(suppl_1):S13-S17. doi: 10.1093/asj/sjy012. PMID: 29897517.
- [30] Goldberg D, Guana A, Volk A, Daro-Kaftan E. Single-arm study for the characterization of human tissue response to injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg*. 2013 Jun;39(6):915-22. doi: 10.1111/dsu.12164. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23464798.
- [31] Rendon MI. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-L-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years. *J Cosmet Dermatol*. 2012 Jun;11(2):93-100. doi: 10.1111/j.1473-2165.2012.00609.x. PMID: 22672273.

- [32] Flores IC, González JLM. Materiales de relleno en dermatología. *Dermatología CMQ*. 2011 Oct;9(4):275-83.
- [33] Donis AA, Gutiérrez PG, Domínguez NR, Moreno GS, Ávila JR. Revisión de materiales de relleno. *Dermatología CMQ*. 2015;13(1):54-64.
- [34] Haddad A, Kadunc BV, Guarnieri C, Noviello JS, Cunha MG, Parada MB. Conceitos atuais no uso do ácido poli-L-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. *Surg Cosmet Dermatol*. 2017;9(1):60-71. DOI: 10.5935/scd1984-8773.201791952.
- [35] Avelar LE, Cazerta CE. The improvement of skin quality with the use of PLLA. *J Dermat Cosmetol*. 2018;2(2):101-102. DOI: 10.15406/jdc.2018.02.00052.
- [36] Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jan;64(1):1-34. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.02.064.
- [37] Daines SM, Williams EF 3rd. Complications Associated With Injectable Soft-Tissue Fillers. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013 May-Jun;15(3):226-231. DOI: 10.1001/jamafacial.2013.798.
- [38] Beer K, Avelar R. Relationship Between Delayed Reactions to Dermal Fillers and Biofilms: Facts and Considerations. *Dermatol Surg*. 2014 Nov;40(11):1175-1179. DOI: 10.1097/01.DSS.0000452646.76270.53.
- [39] Attenello NH, Maas CS. Injectable fillers: review of material and properties. *Facial Plast Surg*. 2015;31:29-34. DOI:10.1055/s-0035-1544924.
- [40] Loghem JV, Yutskovskaya YA, Werschler P. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(1):38-49.
- [41] Goldie K, Peeters W, Alghoul M, Butterwick K, Casabona G, Chao YYY, et al. Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. *Dermatol Surg*. 2018 Nov;44 Suppl 1:S32-S41. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001685. Erratum in: *Dermatol Surg*. 2019 Feb;45(2):327. PMID: 30358631.
- [42] Treacy PJ. Calcium Hydroxylapatite as a treatment in acne scarring. *PRIME International Magazine*. 2013. Available from: <https://www.prime-journal.com/dermal-filler-treatment-for-atrophic-acne-scarring/> [Accessed August 8, 2016]. LinkedIn. Available from: <https://www.linkedin.com/pulse/calcium-hydroxylapatite-treatment-acne-scarring-dr-patrick-j-treacy/> [Accessed August 8, 2016].

- [43] Greco TM, Antunes MB, Yellin SA. Injectable fillers for volume replacement in the aging face. *Facial Plast Surg.* 2012;28:8-20. doi:10.1055/s-0032-1305786.
- [44] Kim JA, Van Abel D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. *J Cosmet Laser Ther.* 2015;17(2):99-101. DOI: 10.3109/14764172.2014.968586.
- [45] Goodwin P. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. *J Aesthetic Nurs.* 2018 Oct;7(Suppl 2):22. doi: 10.12968/joan.2018.7.Sup2.22.
- [46] Moers-Carpi MM, Sherwood S. Polycaprolactone for the correction of nasolabial folds: a 24-month, prospective, randomized, controlled clinical trial. *Dermatol Surg.* 2013 Mar;39(3):457-463. DOI: 10.1111/dsu.12054.
- [47] Figueiredo VM. A five-patient prospective pilot study of a polycaprolactone-based dermal filler for hand rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2013 Mar;12(1):73-77. doi: 10.1111/jocd.12020.
- [48] Galadari H, van Abel D, Al Nuami K, Al Faresi F, Galadari I. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol.* 2015 Mar;14(1):27-32. doi: 10.1111/jocd.12126. PMID: 25564797.
- [49] Bae B, Lee G, Oh S, Hong K. Safety and Long-Term Efficacy of Forehead Contouring With a Polycaprolactone-Based Dermal Filler. *Dermatol Surg.* 2016 Nov;42(11):1256-1260. DOI: DSS.0000000000000913. PMID: 27662054.
- [50] de Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin SL, Baptista-Fernandes T, King MI, Camporese A, Hong KK, Khatrar MM, Christen MO. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017 Nov 8;10:431-440. doi: 10.2147/CCID.S145195.
- [51] Skrzypek E, Górnicka B, Skrzypek DM, Krzysztof MR. Granuloma as a complication of polycaprolactone-based dermal filler injection: ultrasound and histopathology studies. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(2):65-8. DOI: 10.1080/14764172.2018.1461229.
- [52] 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.* 2014;13(9):47-52.
- [53] Christen M. Ellansé segurança: um estimulador de colágeno à base de policaprolactona. Relatório de segurança. Sinclair Pharma; 2021.

- [54] Nicolau P. Preenchimentos duradouros e permanentes: influência do biomaterial sobre a resposta do tecido hospedeiro. *Plast Reconstr Surg.* 2017;119(7):2271-2286.
- [55] Fabi S, Pavicic T, Braz A, Green JB, Seo K, van Loghem JA. Combined aesthetic interventions for prevention of facial aging, and restoration and beautification of face and body. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:423-429. DOI: 10.2147/CCID.S144282.
- [56] Sinclair Pharma. Apostila de treinamento. 2020.p. 53-77.
- [57] Sinclair Pharma. Guia de segurança Ellansé. São Paulo. 2020:01-28.
- [58] Pavicic T. Complete biodegradable nature of calcium hydroxylapatite after injection for malar enhancement: an MRI study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:19-25.
- [59] Chammas SM, Pereira PA. Uso de hidroxiapatita diluída para bioestimulação de colágeno para melhora da aparência de cicatrizes no terço inferior da face – Relato de caso. *Aesthetic Orofacial Scienc.* 2022;1-8.
- [60] Gubanova EI, Starovatova PA. A prospective, comparative, evaluator-blind clinical study investigating efficacy and safety of two injection techniques with Radiesse(®) for the correction of skin changes in aging hands. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015 Jul-Sep;8(3):147-52. doi: 10.4103/0974-2077.167271. PMID: 26644738; PMCID: PMC4645144.
- [61] Zerbinati N, D'Este E, Parodi PC, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural evidence in human skin following calcium hydroxylapatite filler treatment. *Arch Dermatol Res.* 2017 Jul;309(5):389-396. doi: 10.1007/s00403-017-1734-3. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28324170; PMCID: PMC5486564.
- [62] Almukhtar RM, Wood ES, Loyal J, Hartman N, Fabi SG. A randomized, single-center, double-blinded, split-body clinical trial of poly-L-lactic acid for the treatment of cellulite of the buttocks and thighs. *Dermatol Surg.* 2023 Apr 1;49(4):378-382.
- [63] Kollipara R, Hoss E, Boen M, Alhaddad M, Fabi SG. A Randomized, Split-Body, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Poly-L-lactic Acid for the Treatment of Upper Knee Skin Laxity. *Dermatol Surg.* 2020 Dec;46(12):1623-1627.
- [64] Durairaj KK, Devgan L, Lee AB, Khachatourian N, Nguyen V, Issa T, Baker O. Poly-L-Lactic Acid for Gluteal Augmentation found to be Safe and Effective in Retrospective Clinical Review of 60 Patients. *Dermatol Surg.* 2020 Oct;46 Suppl 1:S46-S53.

- [65] Rauso R, Curinga G, Rusciani A, Colella G, Amore R, Tartaro G. Safety and efficacy of one-step rehabilitation of human immunodeficiency virus-related facial lipoatrophy using an injectable calcium hydroxylapatite dermal filler. *Dermatol Surg.* 2013;39(12):1887-94. doi: 10.1111/dsu.12358.
- [66] Bassichis B, Blick G, Cnant M, Condoluci D, Echavez M, Eviatar J, et al. Injectable poly-L-lactic acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 2):1193-205. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02474.x.
- [67] Mazzuco R, Evangelista C, Gobbato DO, de Almeida LM. Clinical and histological comparative outcomes after injections of poly-L-lactic acid and calcium hydroxyapatite in arms: A split side study. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Dec;21(12):6727-6733. doi: 10.1111/jocd.15356. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36098704.
- [68] Yanatma I, Sarac G, Gul M, Gul S, Kapicioglu Y. Comparison of polycaprolactone and calcium hydroxylapatite dermal fillers in a rat model. *Dermatologic Therapy.* 2021;34(1):e14716.
- [69] Merz North America. Instruções de uso. Franksville. 2022. p. 01-35 [acessado em 11 set. 2023]. Disponível em: <https://radiesse.com/app/uploads/2023/01/IN00053-11.pdf>.
- [70] Nowag B, Schäfer D, Hengl T, Corduff N, Goldie K. Biostimulating fillers and induction of inflammatory pathways: A preclinical investigation of macrophage response to calcium hydroxylapatite and poly-L lactic acid. *J Cosmet Dermatol.* 2023 Aug 18. Epub ahead of print. doi: 10.1111/jocd.15928. PMID: 37593832.
- [71] Galderma. Instruções de utilização. São Paulo. 2020. p. 1-14.