

REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

A IMPORTÂNCIA DOS BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO PARA A PREVENÇÃO DE SINAIS DO ENVELHECIMENTO

THE IMPORTANCE OF COLLAGEN BIOSTIMULATORS FOR PREVENTING SIGNS OF AGEING

**Natália Drummond Salvador^{1*}; Izabella Alves Almeida Moreira²; Isabella Carvalho
Mesquita de Vasconcelos³; Marcela Coelho Silva Ribeiro⁴**

1. Graduada em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte – UniBH, 2023. Belo Horizonte, MG.
nataliasalvador55@gmail.com
2. Graduada em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte – UniBH, 2023. Belo Horizonte, MG.
bbellamoreira@gmail.com
3. Graduada em Biomedicina. Centro Universitário de Belo Horizonte – UniBH, 2023. Belo Horizonte, MG.
isabellacarvalho.1306@gmail.com
4. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, 2019. Professora adjunta do
Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH. Belo Horizonte, MG.
marcela.coelho@prof.una.br

RESUMO: Os bioestimuladores de colágeno são produtos sintéticos e biocompatíveis com o corpo, com a função de estimular a produção de colágeno, promovendo firmeza, auxiliando na correção de rugas, melhorando a flacidez e o contorno facial. Procedimentos envolvendo o uso de bioestimuladores de colágeno estão sendo bastante procurados devido ao resultado efetivo e natural que eles proporcionam, devolvendo à pele o que foi perdido ao longo dos anos. O objetivo do presente estudo é descrever e discutir resultados estéticos dos bioestimuladores de colágeno e como eles atuam para a prevenção dos sinais de envelhecimento. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, buscando artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, de 2010 a 2023. A partir desta revisão, os resultados demonstraram que os bioestimuladores Ácido Poli-L-Láctico (PLLA), Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) e Policaprolactona (PCL) são produtos seguros e eficazes para o rejuvenescimento facial e corporal.

PALAVRAS-CHAVE: Bioestimuladores de colágeno. Ácido Poli-L-láctico (PLLA). Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA). Policaprolactona (PCL).

ABSTRACT: Collagen bio-stimulators are synthetic products that are biocompatible with the body, with the function of stimulating collagen production, promoting firmness, helping to correct wrinkles, improving sagging and facial contouring. Procedures involving the use of collagen biostimulators are in great demand due to the effective and natural results they provide, restoring what has been lost over the years. The objective of the present study is to describe and discuss the aesthetic results of collagen biostimulators and how they work to prevent signs of aging. This is an integrative review of the literature, searching for articles in the PubMed, Scielo and Google Scholar databases, from 2010 to 2023. From this review, the results demonstrated that the biostimulators Poly-L-Lactic Acid (PLLA), Calcium Hydroxyapatite (CaHA) and Polycaprolactone (PCL) are safe and effective products for facial and body rejuvenation.

KEYWORDS: *Collagen biostimulators. Poly-L-Lactic Acid (PLLA). Calcium Hydroxyapatite (CaHA). Polycaprolactone (PCL).*

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo complexo e multifatorial que afeta o corpo ao longo do tempo, resultando em alterações funcionais e estéticas na estrutura e integridade da pele. Os três principais sinais de envelhecimento são: perda de volume do tecido mole, flacidez e alteração da qualidade da pele. Com o passar do tempo, observamos o resultado da interação de mudanças que acontecem no esqueleto facial, ligamentos, músculos e no tecido adiposo.

A pele é especialmente afetada por essas mudanças do esqueleto facial, músculos e tecido adiposo, que podem ser causadas por fatores intrínsecos e extrínsecos. O envelhecimento intrínseco, também conhecido como envelhecimento biológico, é geneticamente determinado e progressivo à medida que envelhecemos (ALVES; CASTRO ESTEVES e; TRELLES, 2013).

O envelhecimento extrínseco, por sua vez, é influenciado por fatores ambientais, o que significa que pode ser acelerado por condições externas e, consequentemente, mais agressivo à superfície da pele. A exposição solar e o consumo de tabaco são fatores-chave para o envelhecimento extrínseco, causando danos nas fibras de colágeno, provocando linhas de expressões e alterações na pigmentação mais permanentes. O processo de envelhecimento resulta em uma alteração da matriz extracelular dérmica, na quebra das fibras de colágeno e elastina, induzindo à perda da viscoelasticidade, além de gerar a degradação dos proteoglicanos e a desidratação tecidual, o que provoca o aparecimento de rugas e flacidez (ALVES; CASTRO ESTEVES; e TRELLES, 2013).

2. METODOLOGIA

O artigo apresenta uma revisão de literatura sobre a importância dos bioestimuladores de colágeno para a prevenção de sinais no processo de envelhecimento, com a finalidade de demonstrar a eficácia e indicação de cada produto, de acordo com a necessidade de cada paciente.

Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em portais e bases de dados científicos confiáveis, como o PubMed, Google Acadêmico e Scielo, entre julho de 2010 a novembro de 2023. Na busca por dados, foram selecionados artigos em português e inglês, com os seguintes descritores: “Bioestimuladores de colágeno”, “Ácido Poli-L-Láctico (PLLA)”, “Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA)”, “Policaprolactona (PCL)”. Adicionalmente, de acordo com os critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais que abordam estudos de caso. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, artigos duplicados e artigos fora do período de inclusão.

Tabela 1 - Seleção de artigos para a metodologia em portais e base de dados

Bases de dados	Descritores utilizados	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
PubMed	Bioestimulador de colágeno	Idiomas: português, inglês, espanhol	Artigos de revisão
Scielo	Ácido Poli-L-Lático (PLLA)	Publicados no período entre 2010 e 2023	Artigos duplicados
Google Acadêmico	Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA)	Estudo de caso	Fora do período de inclusão
	Policaprolactona (PCL)		

Fonte – PRÓPRIO AUTOR, 2023.

3. DISCUSSÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano e a sua função é ser uma barreira de proteção contra microrganismos patogênicos, danos mecânicos, substâncias tóxicas e radiação UV (ultravioleta), bem como contra a perda excessiva de água, eletrólitos, e outras substâncias que são protegidas por uma barreira lipídica, produzida pela própria pele através das glândulas sebáceas. (FITZGERALD; e CARQUEVILLE, 2018)

Estruturalmente, pode ser dividida em três camadas (figura 1): a epiderme, que é a camada mais

superficial e que recobre a superfície corporal; a derme, localizada abaixo da epiderme e onde se encontram os vasos sanguíneos, glândulas e órgãos sensoriais; e hipoderme, rica em tecido adiposo e responsável pela sustentação da pele, podendo também servir como reserva de energia por possuir gordura armazenada (KO; KORN; e KIKKAWA, 2017).

A epiderme é formada por um tecido epitelial pavimentoso estratificado não vascularizado. Por não possuir rede de vasos sanguíneos, essa camada recebe nutrientes e oxigênio por difusão dos vasos sanguíneos presentes da derme. As principais células da epiderme são os queratinócitos, que estão ligados entre si por pontes proteicas chamadas desmossomas. Nessa camada, também encontram-se os melanócitos, as células de *Merckel* e as células de *Langerhans* (MAGALHÃES, 2016).

A derme é constituída por um tecido conjuntivo denso, servindo de suporte para a epiderme, já que apresenta uma rede de vascularização. Além disso, também é composta pela matriz extracelular, uma substância rica em mucopolissacarídeos, responsável por manter as células unidas e promover a difusão de nutrientes. A derme é dividida em derme papilar, que se localiza logo abaixo da epiderme, e onde encontra-se a rede de vasos sanguíneos; e derme reticular, localizada abaixo da derme papilar e onde situa-se uma rede de fibras de colágeno e elastina, que são produzidas pelos fibroblastos (MAGALHÃES, 2016).

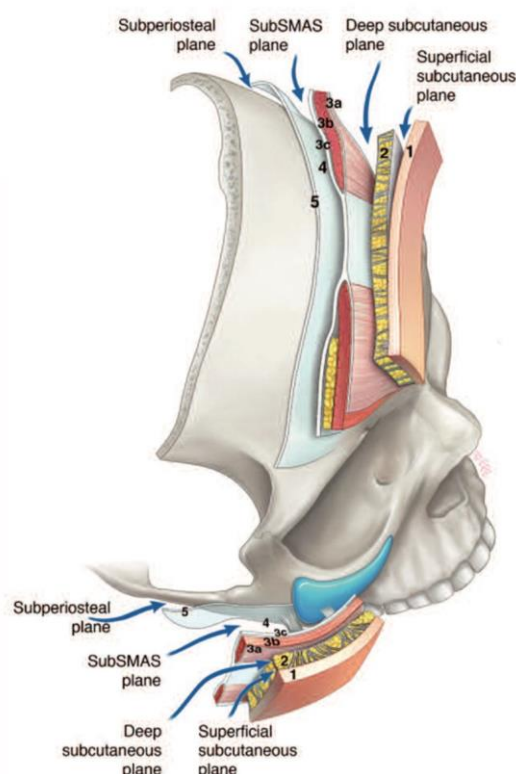
A última camada é constituída pela hipoderme ou tela subcutânea, considerada um órgão endócrino, constituídas por adipócitos, tem as funções de reserva energética, proteção contra choques, formação de uma manta térmica e modelação do corpo (MAGALHÃES, 2016).

A face é uma das regiões mais complexas do corpo, composta por: pele, gordura subcutânea e tecido conjuntivo, músculos, ligamentos de retenção e ossos (FITZGERALD; e CARQUEVILLE, 2018). A figura 1

evidencia todas essas camadas. As primeiras alterações mais visíveis que ocorrem com o envelhecimento facial são as da musculatura, como a flacidez da pele, perda da sustentação óssea, diminuição dos compartimentos de gordura, ou seja, alterações de contorno e estruturação.

O envelhecimento causa diversas mudanças, que envolvem alteração nos ossos, nos tecidos moles e na pele. Embora cada camada sofra um processo de envelhecimento próprio, as camadas mais profundas sofrem um tipo de dependência das estruturas mais superficiais, pois trata-se de um processo em cadeia, no qual uma alteração em uma camada provoca, conseqüentemente, uma série de alterações nas camadas adjacentes (KO; KORN; e KIKKAWA, 2017).

Figura 1 - Camadas da face



Fonte: MENDELSON; O'BRIEN, 2016.

O envelhecimento ocorre de forma progressiva e inevitável e, apesar de ser um processo natural, pode ser acelerado ou retardado por fatores externos. Assim, fisiologicamente, ocorre a perda de tecido fibroso, a renovação celular fica mais lenta, há uma

redução da rede vascular e glandular da pele e a desidratação torna-se muito mais suscetível, uma vez que a barreira contra a perda de água se encontra debilitada. Esses são processos naturais e inevitáveis sendo eles associados à genética de cada indivíduo (MAGALHÃES, 2016).

Existem, também, fatores externos que podem interferir no envelhecimento, chamados fatores extrínsecos. Dentre eles, os mais comuns são a exposição solar, consumo excessivo de álcool e tabaco, poluição ambiental, aumento do peso corporal, entre outros. Esses processos desencadeiam, durante os anos, as linhas de expressão, diminuição da espessura e da hidratação da pele (MAGALHÃES, 2016).

O esqueleto facial é a estrutura de fixação do tecido mole, que proporciona estabilidade e definição. Contudo, este suporte diminui à medida que os ossos recuam e se remodelam com o aumento da idade, resultando em um reposicionamento inferior e medial das almofadas de gordura e dos músculos, conforme eles se realinham. Com isso, perdem a definição da mandíbula, o volume das maçãs do rosto, o alargamento da órbita, predispondo surgimento da olheira e das bolsas de gordura e na abertura piriforme, causando queda nasal gradual, bem como o aparecimento da prega nasolabial. Enquanto o tecido adiposo que tem a função de dar o suporte e volume ao tecido mole facial, durante do processo de envelhecimento se atrofia e perdem essa capacidade de sustentação e volumização, ocorrendo uma redistribuição dessa gordura que migra principalmente para as regiões da papada, sulco nasolabial e prega labiomentalar lateral. O envelhecimento na musculatura facial é o resultado de contrações repetitivas que ao longo do tempo resultam em rugas dinâmicas que se não tratadas podem se transformar em rugas estáticas. Os músculos possuem o papel tanto de sustentação quanto de integridade estrutural que envolve o tecido mole, que

ao longo do processo de envelhecimento pode afetar o volume e contorno da região. (SWIFT; LIEW; WEINKLE; GARCIA; SILBERBERG, 2021)

Alguns dos fatores que contribuem para o envelhecimento do ponto de vista anatômico incluem a reabsorção óssea, perda

de gordura acumulada e distribuição de colágeno.

A osteoporose ocasiona a queda do nariz, tornando os sulcos nasolabiais mais proeminentes. Na órbita ocular, há quadratura e, conseqüentemente, um olho com aparência menor ao outro. Também modifica a curvatura da pálpebra lateral superior e mais protrusão das bolsas. A mandíbula perde a projeção do terço médio, a projeção ulterior e a mandibula surge um queixo duplo, perdendo o contorno e hipoplasia do queixo com efeito de “sorriso triste de buldogue”. Na área de Malar A reabsorção óssea resulta em sulcos nasolabiais. (ORTOLAN et al., 2013)

Quando ocorre perda dos compartimentos de gordura, há uma desarmonização dos arcos faciais primários e os coxins gordurosos deteriorados. O envelhecimento causa a perda da harmonia das curvas e surgem traçados desarmônicos devido aos deslizamentos dos coxins. (COIMBRA; URIBE; OLIVEIRA, 2013) Os músculos possuem o papel tanto de sustentação, quanto de integridade estrutural, que envolve o tecido mole e que ao longo do processo de envelhecimento pode afetar o volume e contorno da região, conforme mostrados na figura 2.

Figura 2 – Processo de envelhecimento dos compartimentos de gordura ósseo representado por duas modelos, uma mais jovem (39 anos) e outra com idade mais avançada (59 anos)



Fonte: BOGGIO, 2023.

3.1 BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

Os bioestimuladores de colágeno melhoram a aparência da pele, estimulando a produção de colágeno no corpo e atuando nas camadas mais profundas com o objetivo de restaurar as propriedades e características da pele, perdidas ao longo do tempo (LOTAIF, 2021).

Os fibroblastos são os grandes responsáveis por interagirem com as partículas dos bioestimuladores e desencadearem uma resposta fisiológica à substância aplicada. Eles organizam a matriz extracelular e estimulam a cicatrização do tecido lesionado. O bioestimulador é usado para gerar uma resposta tecidual através de uma reação induzida inflamatória, que resulta em uma lenta degradação do material, com o devido depósito de colágeno no tecido lesionado (LOTAIF, 2021).

Quanto ao seu mecanismo de ação, o organismo desconhece as micropartículas que foram introduzidas pela bioestimulação e inicia uma resposta inflamatória subclínica de corpo estranho, levando a encapsulação da microesfera, seguida por fibroplasia e formação de colágeno tipo I, resultante na matriz extracelular. A produção de colágeno aumenta gradativamente e, como resultado, as áreas lipoatróficas são preenchidas ao longo de semanas ou meses (LOTAIF, 2021).

Dentre os diferentes polímeros utilizados para estimular a neocolagênese, os bioestimuladores de colágeno, como o PLLA, a CaHA e a PCL,

caracterizam-se por não se distribuírem no corpo humano e não prejudicarem o metabolismo (LOTAIF, 2021).

3.2 HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO (CaHA)

A CaHA é um bioestimulador de colágeno injetável e sintético, conhecido popularmente no Brasil pelos nomes comerciais *Radiesse®* e *Renнова® Diamond Lido*.

É um preenchedor biodegradável, composto principalmente pela CaHA, tendo 30% de microesferas sintéticas de CaHA e 70% de gel transportador aquoso, composto por carboximetilcelulose de sódio, água estéril e glicerina. Entre os principais benefícios da CaHA estão: o aumento da elasticidade, firmeza e melhora da aparência do tecido cutâneo, combate o envelhecimento causado por fatores intrínsecos e extrínsecos, causa uma melhora nas rugas e linhas de expressão, ajudando na renovação celular, também sendo considerado um volumizador, podendo preencher e corrigir os vincos e cavidades da pele, recuperando o volume que foi perdido (VAN LOGHEM; YUTSKOVSKAYA; e WERSCHLER, 2015).

Quando injetada, há uma correção imediata no local, onde o gel carreador se dissipa de forma gradual, espalhando as microesferas pela área, induzindo um processo inflamatório e estimulando a resposta fibroblástica, e assim, há formação de novo colágeno (MIRANDA, 2015).

Por ser produzida naturalmente no corpo humano, sendo encontrada nos dentes e ossos, é considerado um produto biocompatível, com alto grau de segurança, devido à baixa resposta inflamatória, determinada pela característica de superfície lisa e tamanho regular das micropartículas (MIRANDA, 2015).

Além disso, é classificada como um preenchedor semipermanente, com duração média de 12 a 18

meses, podendo ser observado até 24 meses em alguns pacientes. No entanto, essa longevidade depende de diversos fatores, como idade, movimento dinâmico da área injetada e metabolismo do paciente (MIRANDA, 2015).

Este bioestimulador é indicado para aplicações no terço médio e inferior da face, como sulcos nasolabiais, aumento da região malar linhas de marionete entre outras áreas. Não é recomendado a aplicação desse produto no terço superior, como nas temporas, pálpebras, olheiras e nariz. (DE LIMA, 2020)

3.2.1 INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

As indicações do produto, segundo os especialistas, são amenizar os sinais de envelhecimento, flacidez, rugas, sulcos, celulites e cicatrizes na pele. Os efeitos duram em média 18 meses, restabelecendo a firmeza e força da pele.

Contudo, a aplicação em algumas regiões é contraindicada, como na área periorbicular, glabella e lábios, pois a CaHA tende a se mover com facilidade em áreas de mobilidade extrema, sendo comum a formação de nódulos não inflamatórios nos músculos orbiculares dos olhos e músculos orbiculares da boca (VAN LOGHEM, 2018).

Além disso, recomenda-se que seja usada por profissionais mais experientes, pois atualmente não há agente reversível, apenas métodos que podem aliviar a formação de nódulos, que consistem em massagens locais, e aplicações de salina na tentativa de diluir o produto na região aplicada e amenizar os nódulos que surgiram. (VAN LOGHEM, 2018).

Os eventos adversos mais comuns são leves, como edemas, hematomas, eritema e dor, relacionados diretamente com a injeção e são solucionados no período entre 1 e 5 dias. O gel aplicado é gradualmente eliminado ao longo de 2 a 3 meses,

deixando somente as microesferas, que irão induzir a resposta fibroblástica (VAN LOGHEM, 2018).

Em um estudo feito por Silvana Mouaccad Chammas e Priscilla Aparecida Pereira (2022), com o intuito de apresentar uma melhora de cicatrizes no terço inferior da face, que foi provocada por um acidente automobilístico, mostrou uma paciente de 60 anos de idade, do sexo feminino que foi submetida a três sessões de aplicação do Radiesse (contendo 1,3ml de CaHA que foi diluído em 4ml de soro fisiológico 0.9% estéril, totalizando o volume de 5,3ml) com intervalos de 30 dias entre as sessões. Ao final dos 60 dias, através das comparações feitas por fotografias padronizadas (figura 3), foi observado uma melhora relativa das cicatrizes, firmeza e elasticidade da pele.

Figura 3 – Antes e depois de tratamento com CaHA / pós imediato, 30 dias e 60 dias de cima para baixo



Nota: Painel da esquerda vista lateral esquerda; painel do centro: vista frontal; painel da direita: vista lateral direita.

Fonte: CHAMMAS; e PEREIRA, 2022.

3.3 ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO (PLLA)

O PLLA é um polímero biocompatível injetável, totalmente sintético composto por micropartículas

biodegradáveis e reabsorvíveis, que estimula a neogênese do colágeno (SCHIERLE; e CASAS, 2011).

É composto por micropartículas de PLLA, que medem entre 40-63 µm de diâmetro, sendo o ingrediente ativo do produto; carboximetilcelulose de sódio, que age como um emulsificante para melhorar a reidratação e o manitol não pirogênico, que ajuda na liofilização das partículas, no qual seu mecanismo de ação, para estimular a neocolagênese, começa com uma resposta inflamatória subclínica localizada (TAGLE; MACCHETTO; PÁRAMO, 2010).

Uma vez injetado, as grandes partículas de PLLA atraem muitos macrófagos, linfócitos e fibroblastos. Os macrófagos se unem, ao redor do PLLA, tentando fagocitar e banir o produto, que por sua vez, causa uma reação inflamatória subdérmica, liberando citosina que estimula o deslocamento dos fibroblastos, originando na síntese de colágeno (SCHIERLE; CASAS, 2011).

Além disso, uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individual, à medida que o PLLA é metabolizado, resultando no aumento da deposição das fibras de colágeno pelos fibroblastos e tendo como resultado um aumento subsequente da espessura dérmica. Por fim, é classificado como um preenchedor semipermanente, com resultados que perduram por cerca de 24 meses (SCHIERLE; CASAS, 2011).

3.3.1 INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES

É considerado uma ótima alternativa para o tratamento de pacientes que precisam de uma bioestimulação tridimensional e que buscam resultados sutis, com aspecto natural. Diante disto, ele não é injetado diretamente em rugas, sulcos ou linhas, mas difusamente em áreas côncavas ou de sombras, causadas por perda de gordura hipodérmica e/ou

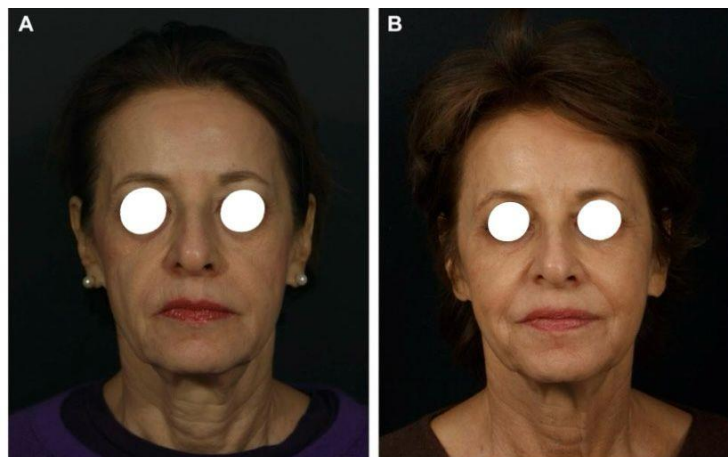
subcutânea devido ao envelhecimento ou lipoatrofias associadas ao HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), flacidez dérmica e sulco nasogenianos, buscando de fato o tratamento tridimensional, na tentativa de tratar a perda de volume (MIRANDA, 2015).

Visto que não é aplicado diretamente em linhas e rugas, sua ação será através dos ligamentos de sustentação presentes na face. Os ligamentos são estruturas que ligam as camadas de tecido mole ao esqueleto subjacente, eles possuem um certo alinhamento que segue do terço superior descendo até o terço inferior da face, ou seja, todos os principais ligamentos do rosto podem ser estabelecidos em uma linha única localizada a lateral da órbita lateral, seguindo até a mandíbula. A aplicação de bioestimuladores nos ligamentos de retenção, irá ocasionar em seu estiramento, e consequentemente, o estiramento nas regiões de rugas, sulcos e linhas. (FITZGERALD; e CARQUEVILLE, 2018).

As regiões mais tratadas são a temporal e zigomática, sendo também relatados casos de uso no contorno facial, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes (MACHADO FILHO et al, 2013).

Algumas áreas da face não são indicadas para aplicação do PLLA, devido ao grande risco de desenvolvimento de efeitos adversos no local da injeção. Essas áreas incluem: os lábios, as regiões perioral, periorbitária e frontal, pois são locais de grande mobilidade muscular, acarretando o acúmulo do produto e uma sobrecorreção no local (FITZGERALD; VLEGGAAR, 2011).

Figura 4 – Mulher de 68 anos atendida antes (A) e 1 ano após (B) 8 sessões com 2 frascos de PLLA / sessão realizada com 6 meses de intervalo nos últimos 4 anos



Fonte: (BREITHAUPT; e FITZGERALD, 2015).

3.4 POLICAPROLACTONA (PCL)

A PCL é um novo estimulador de colágeno biodegradável, introduzido no mercado estético em 2009 (BASSICHIS et al, 2012).

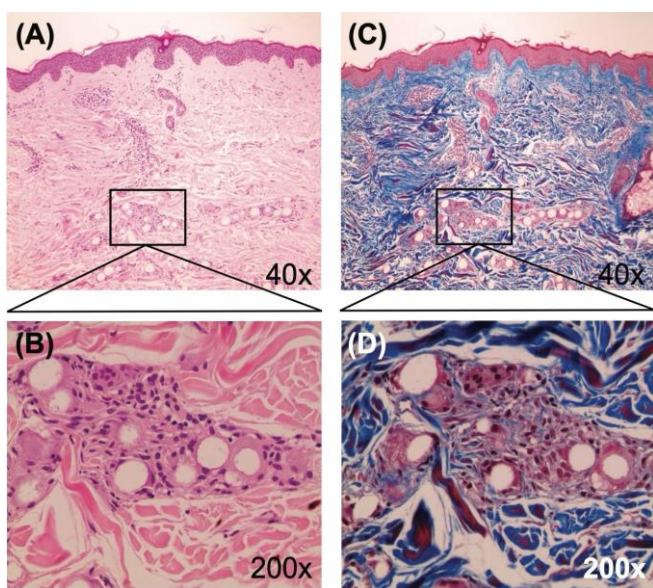
Esse preenchedor é composto por 30% de microesferas sintéticas de PCL suspensas em meio aquoso de gel transportador de carboximetilcelulose (CMS) a 70%. As microesferas de PCL possuem diâmetro entre 25-50 µm, são totalmente esféricas e lisas, com tamanho uniforme, diferindo das partículas de PLLA, que possuem uma morfologia rugosa, não uniforme e planas, com formato pontiagudo (KIM; VAN ABEL, 2015.)

A PCL possui capacidade de reparar áreas que necessitam de volume e preenchimento. A figura 5 mostra a diferença tecidual da pele após 13 meses de aplicação de PCL. Alguns estudos verificaram a eficácia e segurança do preenchedor de PCL na correção de pregas nasolabiais, no aumento da testa e no rejuvenescimento das mãos, tendo todos apresentado resultados eficazes e seguros, sem relato de complicação grave, como mostrados nas figuras 6 e 7, duas pacientes que fizeram tratamento com PCL e obtiveram melhora na aparência de rugas e linhas de expressão. Possui longa durabilidade podendo variar de um a três anos dependendo do produto escolhido,

já que está disponível no mercado em três variações, com durabilidades diferentes. Este bioestimulador é o mais indicado para pessoas que procuram longos resultados (GALADARI, 2015).

Embora a PCL seja uma opção de tratamento para várias áreas da face, existem algumas regiões que são contraindicadas, como a região periorbital, que envolvem as pálpebras, olheiras e os “pés de galinha”; glabella, devido risco de eventos isquêmicos oculares que podem levar a perda da visão; A região dos lábios também é evitada. Além disso, também são contraindicados pacientes com alergias graves manifestadas por histórico de anafilaxia; doença cutânea aguda ou crônica; pacientes suscetíveis à formação de queloides ou cicatrizes hipertróficas; pacientes usuários de cortisona, devido possibilidade de inibição do crescimento do tecido conjuntivo; e pacientes tratados anteriormente com preenchedores permanentes (GOODWIN, 2018).

Figura 5 – Imagens microscópicas de 13 meses após a injeção de PCL / As colorações foram H&E (A e B) e MT (C e D). Ampliações originais, ampliação 40 (A e C) e ampliação 200 (B e D)



Fonte: KIM; e VAN ABEL, 2015.

Figura 6 – Antes e depois de tratamento com PCL



Fonte: SANTOS, 2022.

Figura 7 – Alterações na textura da pele e nos poros em mulher de 41 anos antes do tratamento (A) e 1 ano após a injeção de PCL (B)



Fonte: KIM, 2019.

Um estudo de caso realizado por Rosemarie Mazzuco, Cristiane Evangelista, Daniela Orso Gobbato e Luiz Maurício de Almeida (2022), mostrou um grupo de cinco mulheres que participaram de um experimento que comparava a eficácia do PLLA e da CaHA. Neste

estudo, todas as pacientes receberam um tratamento de três sessões, com um espaçamento de 4 a 6 semanas.

Para realizar o procedimento, o PLLA foi diluído em 10ml de água estéril e, para a CaHA, utilizou-se 1,5ml de produto combinado com 1,5 de lidocaína e 3ml de cloreto. Foram aplicadas duas seringas de CaHA no braço direito e uma seringa de PLLA no braço esquerdo em todas as pacientes.

Ao final do tratamento concluiu-se que nenhuma das pacientes apresentou diferença significativa em relação a perda de medida nos braços. Porém, no questionário de satisfação respondido por cada uma, duas relataram sentir melhora na flacidez do braço onde foi usado a CaHA logo após a primeira sessão, diferentemente do braço esquerdo, no qual só notaram diferença após a segunda sessão. Duas das pacientes não notaram diferença entre os dois produtos e todas alegaram ter resultados razoáveis a bons (MAZZUCO; EVANGELISTA; GOBBATO; e ALMEIDA, 2022)

Tabela 2 - Tabela de bioestimuladores

Produto	Classificação	Mecanismo de ação	Indicações	Contra indicações
Ácido Poli-L-láctico	Semipermanente	As microesferas que compõem o produto, estimulam a neocolagênese a partir de uma resposta inflamatória subclínica localizada, resultando no aumento de fibras colágenas pelos fibroblastos, além disso, também servem como arcabouço para os novos tecidos.	• Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; • Região temporal, malar, sulcos nasolabiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes; • Correção de cicatrizes de acne.	• Lábios; • Região perioral; • Região periorbitária; • Região frontal; • Combinação com preenchedor permanente.
Hidroxiapatita de Cálcio	Semipermanente		• Lipoatrofia facial associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana; • Área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/zigomático, contorno mandibular; • Região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento; • Correção de cicatrizes de acne.	• Glabella; • Área periorbicular; • Lábios; • Combinação com preenchedor permanente.
Policaprolactona	Semipermanente		• Correção de dobras nasolabiais; • Áreas superior, média e inferior da face.	• Região periórbita (pálpebras, olheira "pés de galinha"); • Glabella; • Lábios.

Fonte: LIMA; SOARES, 2020.

5 CONCLUSÃO

Ao longo do presente estudo, foi concluído que a técnica dos bioestimuladores de colágeno tem se destacado para o rejuvenescimento facial e corporal, por meio da produção das fibras de colágeno, estimulando estruturas que são primordiais e promovendo uma boa volumização dos tecidos, além de melhorar a firmeza e sustentação da pele.

Os três bioestimuladores possuem muitas semelhanças, sendo todos biocompatíveis e biodegradáveis, com mecanismos de ação similares. O PCL e a CaHA são partículas lisas e esféricas, diferente do PLLA que possui forma irregular. Apresentam pouca ocorrência de efeitos colaterais, desde que sejam aplicados e preparados corretamente. Suas principais diferenças estão na durabilidade e nas suas indicações.

O Prolicaprolactona foi o bioestimulador que apresentou efeito mais duradouro, podendo chegar até 3 anos, o PLLA mostrou duração de 24 meses e a Hidroxioapatita de cálcio com durabilidade de 12 a 14 meses. O Ellansé foi o bioestimulador que apresentou mais diversidade em relação a área de aplicação, podendo ser utilizado na maior parte do rosto, diferente do Radiasce, que é mais indicado para aplicações no terço médio e inferior.

Em relação as intercorrências, embora sejam raras, os bioestimuladores podem abranger a cegueira, perda do movimento e deficiência ocular, ptose, acidente vascular cerebral, necrose da pele e infecção. Alguns desses efeitos podem ser causados por descuido do profissional, ou por reações do corpo. Alguns efeitos adversos que podem ocorrer são os edemas, desconforto após a aplicação, eritemas, hematomas, inchaço, nódulos, reações alérgicas e coceira local.

Além disso, é importante que os efeitos adversos relacionados a aplicação dos bioestimuladores sejam

de conhecimento do profissional, que deve estar atento também a anamnese, para conseguir indicar o melhor bioestimulador para o seu paciente nas diversas situações clínicas. Suas contraindicações também são similares, incluindo aplicação em gestantes, pacientes com histórico de reações alérgicas, lactantes, e referente ao local de aplicação de cada produto.

Os cuidados com pós procedimento vão depender do bioestimulador de colágeno que foi indicado. Para o PLLA é indicado massagear a área tratada, evitar exposição solar e não utilizar maquiagem nas próximas horas. Para o PCL é indicado utilizar compressas frias caso surja algum hematoma, evitar exercícios físicos intensos e exposição solar e não massagear o local. Já o CaHA é indicado fazer o uso de compressas frias para reprimir e evitar edemas, evitar também massagens, exposição solar e uso de maquiagem.

Portanto, os bioestimuladores citados no estudo, PLLA, CaHA e a PCL, se mostraram eficazes e seguros, apresentando poucos efeitos adversos, sendo produtos sintéticos e biocompatíveis. Conclui-se que os resultados para o combate aos sinais de envelhecimento da pele foram satisfatórios e seguros, elevando a autoestima dos pacientes e contribuindo em sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ALVES, R.; CASTRO ESTEVES, T.; TRELLES, M. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. **Cirurgía plástica Ibero-Latinoamericana**. Madrid, v. 39, n. 1, p. 89-102, 2013. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922013000100013&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 13 nov. 2023.

BASSICHIS, B. et al. Injectable Poly-L-Lactic Acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). **Dermatologic surgery**. v. 38, n. 7 pt2, p. 1193-1205, 2012. Disponível em: <https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/abstract/2012/07020/injectable_poly_l_lactic_acid_for_human.11.aspx>. Acesso em: 28 nov. 2023.

BOGGIO, R.F et al. Anatomia facial aplicada em modelos vivos. **Revista brasileira de cirurgia**

plástica. v. 38, p. e0697, 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/rbcp/a/v5bXYnn96sDqHjtvW98mpx/#>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

BREITHAUPT, A.; FITZGERALD, R. Collagen stimulators: poly-L-lactic acid and calcium hydroxyl apatite. **Facial plastic surgery clinics**. v. 23, n. 4, p. 459-469, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fsc.2015.07.007>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

CHAMMAS, S. M.; PEREIRA, P. A. 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**, p. 1-8, 2022. Disponível em: <<https://faculadefacsete.edu.br/monografia/items/show/5621>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

COLEMAN, S.R.; GROVER, R. The anatomy of the aging face: volume loss and changes in 3-dimensional topography. **Aesthetic surgery jornal**. v. 26, n. 1_Supplement, p. S4-S9, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19338976/>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

DE LIMA, G. E et al. Standardization of the body vectoring technique with calcium hydroxyapatite. **Surgical & cosmetic dermatology**. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.20201243771>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

DE MAGALHÃES, B.R. Processos degenerativos do tecido cutâneo: fisiopatologia, prevenção e tratamento. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa, Porto – Portugal, 2016. Disponível em: <<https://www.proquest.com/openview/3e990fdf6da684159ac751419f8c18fc/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

DOS SANTOS, E. Relato de caso clínico do uso de Ellansé® (policaprolactona) em terço médio da face. Trabalho de conclusão de curso (especialização em harmonização orofacial). Faculdade Sete Lagoas (FACSETE), Poços de Caldas – MG. 2022. Disponível em: <<https://faculadefacsete.edu.br/monografia/items/show/5744>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

FITZGERALD, R.; CARQUEVILLE, J.; YANG, P. An approach to structural facial rejuvenation with fillers in women. **International journal of women's dermatology**. Elsevier Inc., v. 5, p. 52-67, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2018.08.011>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

FITZGERALD, R.; VLEGGAAR, D. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid. **Dermatologic therapy**. v. 24, n. 1, p. 2-27, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21276155/>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

GALADARI, H. et al. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. **Journal of cosmetic dermatology**. v. 14, n. 1, p. 27-32, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jocd.12126>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

GOODWIN, P. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. **Journal of aesthetic nursing**. v. 7, n. Sup2, p. 22-28, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.12968/joan.2018.7.Sup2.22>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

KIM, J.A; VAN ABEL, D. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. **Journal of cosmetic and laser therapy**. v. 17, n. 2, p. 99-101, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25260139/>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

KIM, J.S. Changes in dermal thickness in biopsy study of histologic findings after a single injection of polycaprolactone-based filler into the dermis. **Aesthetic surgery jornal**. v. 39, n. 12, p. NP484-NP494, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778526/>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

KO, A.; KORN, B.; KIKKAWA, D. The aging face. **Survey of ophthalmology**. Elsevier Inc, v. 62, n. 2, p. 190-202, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693312/>>. Acesso em: 13 nov. 2023.

LOTAIF, S.C.S. Bioestimuladores de colágeno em combate aos sinais do envelhecimento facial. Monografia de Especialização. Faculdade Sete Lagoas (FACSET), São Paulo – Brasil, 2021. Disponível em: <<https://faculadefacsete.edu.br/monografia/files/origin/al/7f43bd08ccb8475dee2eee30221aa20b.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

MACHADO FILHO, C. M. et al. Ácido PoliLLáctico: um agente bioestimulador. **Surgical & cosmetic dermatology**. Pós-graduação (Lato Senso de Dermatocosmiatria). Faculdade de Medicina do ABC, Santo André - SP, v. 5, n. 4, p. 345-350, 2013. Disponível em: <chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcgglefindmkaj/https://d
ocs.bvsalud.org/biblioref/2016/08/1087/2013_345_ingl
es.pdf>. Acesso em: 13 nov. 2023.

MAZZUCO, R.; EVANGELISTA, C.; GOBBATO, D. O.;
DE ALMEIDA, L. M. Clinical and histological
comparative outcomes after injections of poly-L-lactic
acid and calcium hydroxyapatite in arms: a split side
study. **Journal of cosmetic dermatology**. v. 21, n.
12, p. 6727-6733, 2022. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36098704/>>. Acesso
em: 13 nov. 2023.

MENDELSON, B. C.; O'BRIEN, J. X. The aging face.
In: **International textbook of aesthetic surgery**.
Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. p. 855-
865, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-
3-662-46599-8_60](https://doi.org/10.1007/978-3-662-46599-8_60)>. Acesso em: 13 nov. 2023.

MIRANDA, L. H. S. Ácido poli-L-lático e hidroxiapatita
de cálcio: melhores indicações. Lyon S, Silva RC.
Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética.
Rio de Janeiro: MedBook, p. 267-80, 2015.

ORTOLAN, M. C et al. Influência do envelhecimento
na qualidade da pele de mulheres brancas: o papel do
colágeno, da densidade de material elástico e da
vascularização. *Revista brasileira de cirurgia plástica*.
v. 28, n. 1, p. 41-48, 2013. Disponível
em:<[https://www.scielo.br/j/rbcp/a/43chhFqXtmmqTFw
YbjZPXLQ/](https://www.scielo.br/j/rbcp/a/43chhFqXtmmqTFwYbjZPXLQ/)>. Acesso em: 13 nov. 2023.

SCHIERLE, C.F; CASAS, L.A. Nonsurgical
rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-
lactic acid for restoration of soft tissue
volume. **Aesthetic surgery jornal**. v. 31, n. 1, p. 95-
109, 2011. Disponível em: <
<https://doi.org/10.1177/1090820X10391213>>. Acesso
em: 28 nov. 2023.

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.
Disponível em
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33325497/>> Acesso
em: 28 nov. 2023.

TAGLE, J. M.; MACCHETTO, Pedro Cervantes;
PÁRAMO, Rosa Margarita Durán. Clinical
performance of a dermal filler containing natural
glycolic acid and a polylactic acid polymer: Results of a
clinical trial in human immunodeficiency virus subjects
with facial lipoatrophy. **The Journal of clinical and
aesthetic dermatology**, v. 3, n. 2, p. 42, 2010.
Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20725561/>>. Acesso
em: 28 nov. 2023.

VAN LOGHEM, J. Use of calcium hydroxylapatite in
the upper third of the face: retrospective analysis of
techniques, dilutions and adverse events. **Journal of
cosmetic dermatology**. v. 17, n. 6, p. 1025-1030,
2018. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1111/jocd.12733>>. Acesso em: 13
nov. 2023.

VAN LOGHEM, J.; YUTSKOVSKAYA, Y. A.;
WERSCHLER, WM. P. Calcium hydroxylapatite: over
a decade of clinical experience. **The journal of
clinical and aesthetic dermatology**. v. 8, n. 1, p. 38,
2015. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610523/>>. Acesso
em: 13 nov. 2023.

WINDHAGER, S et al. Facial aging trajectories: a
common shape pattern in male and female faces is
disrupted after menopause. **American journal of
physical anthropology**. v. 169, n. 4, p. 678-688,
2019. Disponível em:
<<https://doi.org/10.1002/ajpa.23878>>. Acesso em: 13
nov. 2023.