



**Eunice de Souza
Hanadi Mohamad Hindi
Isabella Rodrigues Martins dos Reis
Júlia Rodrigues Ferreira
Thais Silva Nunes**

**ENVELHECIMENTO FACIAL: O PAPEL DOS BIOESTIMULADORES ELLANSÉ®,
RADIESSE® E SCULPTRA®**

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS - USJT

2024

**Eunice de Souza
Hanadi Mohamad Hindi
Isabella Rodrigues Martins dos Reis
Júlia Rodrigues Ferreira
Thais Silva Nunes**

**ENVELHECIMENTO FACIAL: O PAPEL DOS BIOESTIMULADORES ELLANSÉ®,
RADIESSE® E SCULPTRA®**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Biomedicina, da Universidade São Judas Tadeu como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel, sob orientação da Prof. Ms. Alessandra Finardi Dartoli e coorientação da Profa. Dra. Ana Gabriela Urbanin.

UNIVERSIDADE SÃO JUDAS - USJT

2024

RESUMO

O envelhecimento da pele é um processo natural, mas que pode ser acelerado por fatores internos e externos, como a genética, a exposição solar e os hábitos de vida. Com o tempo, a produção de colágeno e elastina diminui, resultando em rugas, flacidez e desidratação, impactando a autoestima e a qualidade de vida. No cenário atual, a demanda por tratamentos estéticos inovadores levou ao desenvolvimento de alternativas menos invasivas, como os bioestimuladores. Essas substâncias têm ganhado destaque por sua capacidade de estimular a regeneração da pele e promover a produção de colágeno, oferecendo uma solução eficaz e progressiva para o rejuvenescimento. Ao serem aplicados na derme, os bioestimuladores ativam os fibroblastos, células responsáveis pela síntese de colágeno e elastina, gerando uma leve inflamação controlada que resulta em uma pele mais firme, hidratada e tonificada. Este processo não só melhora a aparência da pele, mas também contribui para sua saúde a longo prazo. Os benefícios são diversos, incluindo a redução das rugas, aumento da elasticidade e melhora na hidratação cutânea, com resultados naturais e duradouros. Contudo, este trabalho visa explorar os mecanismos de ação dessas substâncias, seus benefícios no rejuvenescimento cutâneo e as implicações clínicas relacionadas ao seu uso. Além disso, o estudo visa fornecer informações relevantes sobre a aplicação dos bioestimuladores das marcas ELLANSÉ®, RADIESSE® e SCULPTRA®, destacando a importância de uma avaliação individualizada para garantir a segurança e eficácia do tratamento, contribuindo para o aprimoramento da prática estética.

Palavras-chaves: bioestimulador; colágeno; cutâneo; dérmico; envelhecimento.

ABSTRACT

Skin aging is a natural process, but it can be accelerated by internal and external factors, such as genetics, sun exposure and lifestyle habits. Over time, collagen and elastin production decreases, resulting in wrinkles, sagging and dehydration, impacting self-esteem and quality of life. In the current scenario, the demand for innovative aesthetic treatments has led to the development of less invasive alternatives, such as biostimulators. These substances have gained prominence for their ability to stimulate skin regeneration and promote collagen production, offering an effective and progressive solution for rejuvenation. When applied to the dermis, bio-stimulators activate fibroblasts, cells responsible for the synthesis of collagen and elastin, generating mild controlled inflammation that results in firmer, hydrated and toned skin. This process not only improves the appearance of the skin, but also contributes to its long-term health. The benefits are diverse, including reducing wrinkles, increasing elasticity and improving skin hydration, with natural and long-lasting results. However, this work aims to explore the mechanisms of action of these substances, their benefits in skin rejuvenation and the clinical implications related to their use. Furthermore, the study aims to provide relevant information on the application of biostimulators from the brands ELLANSÉ®, RADIESSE® and SCULPTRA®, highlighting the importance of an individualized assessment to guarantee the safety and effectiveness of the treatment, contributing to the improvement of aesthetic practice.

Keywords: biostimulator; collagen; cutaneous; dermal; aging.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da pele é um processo natural que ocorre ao longo da vida e resulta em uma série de mudanças visíveis e estruturais. A pele, que é o maior órgão do corpo humano, sofre alterações devido a fatores intrínsecos, como a genética e a diminuição da atividade celular, e a fatores extrínsecos, como a exposição à radiação solar, poluição e hábitos de vida. Com o passar dos anos, observa-se uma redução na produção de colágeno e elastina, proteínas essenciais para a manutenção da firmeza e elasticidade da pele. Essas mudanças podem se manifestar em forma de rugas, flacidez e desidratação, impactando a autoestima e a qualidade de vida dos indivíduos (REIS, 2022).

Com o aumento da demanda por tratamentos que promovam a estética e o rejuvenescimento, surgiram diversas intervenções na área da medicina estética. Uma das mais recentes inovações são os bioestimuladores, substâncias que visam estimular a regeneração da pele e a produção de colágeno. Ao serem aplicados na derme, esses produtos promovem uma resposta celular que resulta na melhora da textura e firmeza da pele, oferecendo uma alternativa promissora e menos invasiva em comparação a procedimentos cirúrgicos (MELO, 2017).

De acordo com (FILHO, et. al., 2013); (LYON; SILVA, 2015) os bioestimuladores atuam através de um mecanismo que envolve a ativação dos fibroblastos, células responsáveis pela síntese de colágeno e elastina. A aplicação dessas substâncias provoca uma leve inflamação controlada, que estimula a produção de novas fibras de colágeno, resultando em uma pele mais tonificada e revitalizada. Este processo não apenas melhora a aparência, mas também promove a saúde da pele a longo prazo.

Os benefícios dos bioestimuladores são numerosos e incluem a redução de rugas, o aumento da elasticidade e a melhora da hidratação cutânea (BAUER, GRAIVIER, 2011). Além disso, os resultados são progressivos, proporcionando um efeito natural e duradouro (LI, et. al., 2022). No entanto, é fundamental que os profissionais de saúde considerem as particularidades de cada paciente antes de iniciar o tratamento, uma vez que existem contra indicações e precauções a serem observadas. A avaliação adequada é essencial para garantir a segurança e a eficácia do procedimento (ALMEIDA, et. al., 2019).

Este trabalho se propõe a explorar detalhadamente o processo de envelhecimento da pele, a definição e o funcionamento dos bioestimuladores, seus mecanismos de ação, os benefícios associados e as considerações clínicas relevantes. Através dessa análise, buscamos contribuir para um entendimento mais abrangente sobre o uso de bioestimuladores na medicina estética e suas implicações para a prática dermatológica.

2. METODOLOGIA

A pesquisa realizada consiste em uma revisão narrativa da literatura sobre o envelhecimento e o uso de bioestimuladores. Os artigos foram encontrados em bancos de dados como Scielo, Pubmed, Google Scholar e em obras literárias através de consultas em bibliotecas físicas, utilizando palavras-chave como envelhecimento cutâneo, bioestimuladores, colágeno, estética, neocolagênese e fibroblastos.

Foram considerados artigos e livros publicados entre 2000 e 2024 em português e inglês. Não foram integrados critérios rigorosos de inclusão e exclusão, permitindo uma análise abrangente do assunto abordado.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. INTRODUÇÃO AO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento fisiológico é algo inevitável, sendo um processo contínuo, devido a alterações bioquímicas, fisiológicas e morfológicas. Esses fatores acometem visivelmente a estética da pele, que consiste no maior órgão do corpo sendo extremamente complexo, com diversas funções agindo como primeira linha de defesa, nos protegendo contra várias agressões biológicas, químicas e mecânicas, e em relação aos fatores externos como, poluição e raios solares. Entretanto, essa proteção natural é susceptível a danos, aos trinta anos de idade os sinais de envelhecimento cutâneo começam a se manifestar. Eles são afetados por fatores intrínsecos (cronológicos) e extrínsecos (fotoenvelhecimento) (HIRATA, et. al., 2004).

O envelhecimento intrínseco é causado por vários fatores, sendo um dos mais citados o encurtamento dos telômeros, o seu tamanho se reduz a cada mitose, e com o passar dos anos cessam as divisões celulares. Um dos fatores que contribuem para isso é a redução progressiva na atividade da telomerase que possui a função de impedir esse encurtamento (HIRATA, et. al., 2004).

Na pele envelhecida é verificado um aplanamento da junção derme-epidérmica, o que aumenta a ocorrência de quebras cutâneas e isso explica a atrofia da pele, ocorre o aumento da atividade proteolítica e conseqüentemente da degradação do colágeno. Os fibroblastos são reduzidos e com isso diminui a capacidade de biossíntese de colágeno ainda, as fibras elásticas sofrem fragmentação e desintegração (HIRATA, et. al., 2004).

As glândulas sebáceas têm a função de lubrificar a pele e produzir sebo, elas também sofrem mudanças com a idade, ocorrendo uma hipotrofia diminuindo a qualidade de lipídeos, deixando a pele mais suscetível e fazendo com que o tecido cutâneo perca água (HIRATA, et. al., 2004).

O decréscimo de hormônios como estrogênio e progesterona a nível cutâneo, influenciam na hidratação, espessura e elasticidade da pele, também são responsáveis por garantir a renovação epidérmica, porém essa atividade é diminuída ao longo da vida (ORÍÁ, et. al., 2003).

Fatores extrínsecos estão relacionados a fatores ambientais, temos como exemplo; poluição, tabagismo e fotoenvelhecimento (ORÍÁ, et. al., 2003).

O fotoenvelhecimento é o resultado de uma exposição solar prolongada e cumulativa aos raios UV, causando alterações morfológicas, como a diminuição das fibras de colágeno e elastina, além de uma pele mais seca. Esse processo leva ao aparecimento de rugas e pele com aspereza e flacidez. É cientificamente comprovado que os principais causadores desses fenômenos na pele são os radicais livres, moléculas reativas e altamente instáveis (ORÍÁ, et. al., 2003).

Fontes endógenas e exógenas são causadoras de um alto nível de estresse oxidativo, sendo esse resultado de um incremento desses radicais livres. A pele está sujeita a esse processo e com o passar do tempo tornam-se visíveis as mudanças em seus aspectos, ocasionando o aparecimento das rugas, flacidez, aspereza e falta

de pigmentação. A eliminação de radicais livres é impossível, pois a sua formação é inevitável (ORÍÁ, et. al., 2003).

Os cosméticos são formulações de aplicações tópicas, com diversificadas funções, enquanto uns limpam, outros protegem e até mesmo mantêm a pele em bom estado, como por exemplo, em específico, para a redução na formação de rugas e não alterando sua estrutura e função (KRASINSKI, et. al., 2017).

A limpeza diária é tão essencial quanto a hidratação, e tem como função evitar o acúmulo de células mortas, eliminando a sujidade da pele e regulando a produção sebácea, ajudando a manter a hidratação (KRASINSKI, et. al., 2017).

O uso de maquiagem faz parte da rotina diária da grande maioria das mulheres, porém o período de exposição e a não remoção, são extremamente prejudiciais à pele. É sabido que apesar do avanço tecnológico, ainda são encontradas substâncias tóxicas em sua composição, sendo elas responsáveis por dermatites, comedogênicos e irritação no local (KRASINSKI, et. al., 2017).

Atualmente é possível manter a pele limpa e hidratada e ao mesmo tempo prevenir dos danos causados pelos agressores externos, empregando-se para isso uma variada combinação de ativos (HIRATA, et. al., 2004).

O protetor solar é imprescindível ao cuidado com a pele, agindo como uma barreira protetora, reduzindo a quantidade de radiação UV a ser absorvida pela pele (HIRATA, et. al., 2004).

Existe atualmente uma grande preocupação com o fotoenvelhecimento e isso provoca uma crescente preocupação em opções para preveni-lo. Dependendo da cor da pele, da duração e intensidade da exposição, esse processo pode se tornar mais severo, ou seja, quanto mais clara a pele, menor sua capacidade de bronzear, mais danos os raios UV podem causar além de provocar alterações com a textura e a cor da pele, sabe-se também que pode produzir o surgimento de manchas, pequenas veias dilatadas, rugas, flacidez e ressecamento, sendo a maior preocupação a indução desses raios a formação do câncer de pele (MORÉGULA, 2015). Os fatores de proteção solar (FPS) são basicamente a indicação de quanto tempo o indivíduo pode ficar exposto aos raios, sem ocorrer danos (MORÉGULA, 2015).

A busca por tratamentos estéticos vem crescendo constantemente através do uso de cosméticos, eletroterapias, laser etc. Entre eles encontra-se o bioestimulador de colágeno, um recurso bastante utilizado para tratamentos estéticos das rugas, rejuvenescimento, textura e flacidez tecidual. São substâncias injetáveis que promovem a produção de colágeno e elastina, duas proteínas fundamentais para a sustentação e firmeza da pele. Elas funcionam através da indução de um processo de regeneração natural, que estimula a pele a produzir estas proteínas de forma mais abundante e eficiente. Os bioestimuladores trabalham intermitentemente para melhorar a qualidade da pele ao longo do tempo, por exemplo, o ácido polilático é um bioestimulador que atua promovendo a produção de colágeno ao longo do tempo e tornando a pele mais firme e volumosa gradualmente. A hidroxiapatita de cálcio (CaHa) é um mineral encontrado naturalmente nos ossos e dentes, que é utilizado como bioestimulador para melhorar a firmeza da pele, assim como o ácido poli-L-lático, a hidroxiapatita de cálcio estimula a produção de colágeno e proporciona um efeito volumizador que melhora a aparência da pele (MATOS, et. al., 2023).

Com tudo isso fica claro que o melhor investimento para o envelhecimento e saúde de nossa pele é a prevenção, sendo a melhor conduta para se evitar todos esses danos, devemos ter disciplina em fazer o uso de várias estratégias que temos disponíveis no mercado que agem contra influências ambientais como, por exemplo, os filtros solares, todos para a higiene da pele, hidratantes e antienvhecimento, bons hábitos na busca de ter uma pele mais jovem e saudável por mais tempo (HIRATA, et. al., 2004).

3.2. O QUE SÃO BIOESTIMULADORES

A perda do volume facial, geralmente se inicia na terceira década de vida, exercendo um efeito cascata com o passar dos anos. É fato que nem todos os pacientes aderem aos bioestimuladores pois já possuem a expectativa de resultados mais momentâneos, porém, durante as consultas de planejamento, podemos conduzir o plano de tratamento das formas e contornos faciais no sentido de conscientizar e tratar a pele de forma global. Além disso, dispomos de produtos no mercado que exercem a dupla função de bioestimulação para reestruturar estes contornos. A restauração do volume perdido pode ser obtida através da utilização

dos agentes à base de hidroxiapatita de cálcio, ácido poli-L-láctico, policaprolactona, bem com a utilização de soluções poli revitalizantes. Cada um destes métodos pode levar a resultados aceitáveis ou até mesmo incríveis nas mãos apropriadas. Outros fatores contribuintes incluem genética, dieta, exercício, uso de tabaco e álcool, sendo a perda de peso o principal motivo da perda de volume facial (PERLINGEIRO, 2020).

Os estimuladores de colágeno biodegradável fazem parte da última geração de preenchimentos dérmicos que estimulam os tecidos da pele para a síntese do colágeno novo. É desta forma que propomos uma melhora da qualidade da pele com os bioestimuladores ao realizarmos a volumização tridimensional da face (PERLINGEIRO, 2020).

Considerando as evidências científicas e adaptando para a clínica diária, ressaltamos a importância da documentação fotográfica de nossos pacientes. Ao utilizarmos os bioestimuladores de colágeno, teremos uma evolução gradativa da qualidade da pele, tornando-se indispensável a documentação fotográfica dos casos. Introduzido no mercado europeu e utilizado inicialmente em procedimentos cirúrgicos cosméticos desde 1999 na França e 2004, nos Estados Unidos, o ácido poli-L-láctico (PLLA) foi aprovado posteriormente para uso na medicina estética. O poli-L-láctico é um material biodegradável, ou seja, se decompõe por meio de ações de bactérias, fungos e outros organismos vivos. Possui a capacidade de decompor-se novamente no ambiente natural sem causar danos, com boa bio absorção e biocompatibilidade. Após a degradação no organismo, os produtos PLLA são excretados pelo metabolismo e, sendo assim, não apresentam efeitos colaterais prejudiciais ao corpo humano. É por esses motivos que os produtos PLLA são amplamente utilizados no campo da Medicina, como equipamentos de infusão única, suturas cirúrgicas, transportadores de medicamentos, engenharia de tecidos, âncoras ósseas, microcápsulas injetáveis, microesferas, implantes, para apoio de órgãos etc. Biocompatível e biologicamente inerte, as micropartículas de PLLA iniciam a neocolagênese como resultado de uma reação normal de corpo estranho à sua presença (PERLINGEIRO, 2020).

O acúmulo de colágeno ao longo do tempo cria volume no local da injeção, enquanto as micropartículas do PLLA são metabolizadas em dióxido de carbono e água e expelidas pelo sistema respiratório. O ácido poli-L-láctico consiste em um tipo

de implante injetável, absorvível, semipermanente, estéril, não pirogênico, que restaura o volume e estimula gradualmente a formação de colágeno. Ele é aplicado no subderme ou no tecido subcutâneo através de agulhas ou cânulas. Para a correção máxima, recomenda-se um protocolo de injeções com intervalos de 3 a 6 semanas, sendo que o grau da correção da lipoatrofia encontra-se baseado no número de sessões, e não no volume injetado em cada sessão. A injeção de PLLA na derme profunda ou no tecido subcutâneo ocasiona um aumento imediato no volume do tecido tratado. Apesar de ser uma resposta imediata, este efeito é temporário e ocasionado pelo edema e líquido proveniente da injeção do medicamento, persistindo de 02 a 03 dias. Após este período, a substância é reabsorvida e o edema desaparece. As partículas de PLLA induzem a uma resposta inflamatória através da fagocitose pelos macrófagos teciduais, e estimulando desta forma a produção de novas fibras de colágeno (PERLINGEIRO, 2020).

3.3. MECANISMOS DE AÇÃO DOS BIOESTIMULADORES

A potencial utilização de produtos que estimulem a produção de colágeno, componente fundamental para as propriedades da matriz extracelular, representa atualmente um importante perspectiva de tratamento para a melhora da qualidade da pele e de suas propriedades mecânicas, abrindo um novo conceito para a abordagem terapêutica das mudanças ocasionadas pelo envelhecimento cutâneo.

São descritos mecanismos adicionais em resposta à implantação das microesferas de CaHA como: estiramento de fibroblastos, destruição tecidual local e aumento da produção de citocinas, tais como o TGF β (YUTSKOVASKAYA; KOGAN, 2017).

Os bioestimuladores são injetados na derme, a camada intermediária da pele. O profissional pode usar diferentes técnicas de injeção, como a técnica de pontos ou a técnica de micro injeções, dependendo da área a ser tratada e do tipo de produto utilizado. Os bioestimuladores possuem mecanismos de ações como: revitalização da pele; estimulação da produção de colágeno; hidratação aprofundada; melhora na textura da pele; aumento da vitalidade; ação antienvelhecimento; equilíbrio da oleosidade e promoção da autoestima.

O mecanismo de ação consiste na estimulação de fibroblastos, que respondem devido a uma inflamação tecidual (FILHO, et. al., 2013). Ou

seja, a resposta histiocítica e fibroblástica local consegue estimular a produção de colágeno (principalmente tipo I) em volta das micropartículas (BAUER, GRAIVIER, 2011).

Os bioestimuladores funcionam como um impulso energético para a pele. Renovam as células, proporcionando um aspecto mais fresco e radiante. Ao estimular a produção de colágeno, eles ajudam a pele a se manter firme e elástica, reduzindo rugas e flacidez. Esses produtos atuam como pequenos reservatórios de umidade, garantindo que a pele esteja bem hidratada e nutrida. É como se estivessem infundindo a pele com a quantidade perfeita de água, deixando-a macia e aveludada (SOUZA; SERRA, 2018).

Com o uso contínuo, os bioestimuladores podem suavizar imperfeições e irregularidades, quase como se estivesse polindo a superfície da pele, resultando em uma aparência mais uniforme e saudável. Eles ajudam a revitalizar a circulação sanguínea na pele, trazendo mais oxigênio e nutrientes. Os bioestimuladores têm um papel importante na luta contra os sinais do tempo. Eles atuam na regeneração celular, proporcionando um efeito de "rejuvenescimento" que pode fazer com que a pele pareça mais jovem e cheia de vida. Para peles oleosas, os bioestimuladores podem ajudar a regular a produção de sebo, tornando a pele mais equilibrada (SOUZA; SERRA, 2018).

Por fim, ao melhorar a aparência da pele, os bioestimuladores também podem ter um impacto emocional significativo. Esses mecanismos tornam os bioestimuladores não apenas uma ferramenta estética, mas uma forma de autocuidado que celebra a beleza de cada pessoa de maneira única e pessoal. O mecanismo de ação dos bioestimuladores tem importantes implicações práticas, incluindo a forma de aplicação, a otimização dos resultados e a minimização dos efeitos adversos do produto. De fato, a pele é o órgão mais visível do corpo, e a perda de elastina e colágeno principalmente na pele do rosto, pode ter impacto negativo, na aceitação da imagem como na qualidade de vida (PAPAZIAN, et. al., 2018).

Podem ser realizados com agulha ou cânula. Esta tem a vantagem de ter a ponta romba, ser mais flexível e precisar de um único percurso por região. Injeções com agulhas afiadas requerem várias punções para a aplicação do material, o que provoca a liberação de histamina e aumenta o risco de edema, eritema e

hematomas. O estudo de (PAPAZIAN, et. al., 2018), foi medida a força necessária para entrar em um vaso com cânula e com agulha. Foram comparadas cânulas e agulhas de 22G, 25G, 27G. Foi descrito que com a agulha é necessário fazer uma força muito menor para penetração no lúmen de um vaso do que com a cânula. No entanto, cânulas muito finas acabam se comportando como agulhas, ou seja, cânulas maiores têm o potencial de perfuração igual ao de uma agulha.

Contudo, (TANSATIT, et. al., 2016), concluiu que mesmo com a dificuldade de rompimento da artéria com a cânula 22G, durante a injeção não se pode diferenciar entre a sensação da ponta da cânula na região de um septo fibroso ou em uma parede arterial.

3.4. BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO

3.4.1. PLLA (ácido poli-L-lático)

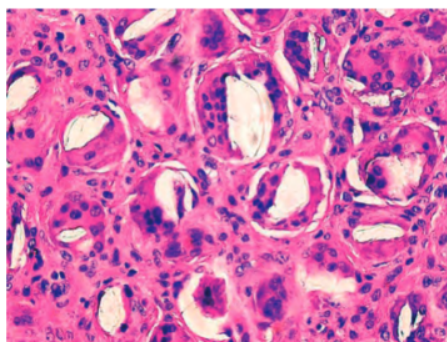
O PLLA (ácido poli-L-lático) atua estimulando a produção natural do colágeno na pele, através de uma resposta inflamatória local, estimulando a ação de monócitos, macrófagos e fibroblastos, assim, com o passar do tempo é hidrolisado em monômeros de ácido lático e excretado pelo organismo, deixando apenas o aumento de colágeno resultante da ação dos fibroblastos, com consequente elevação da espessura dérmica e volume local (CUNHA, et. al., 2016). O PLLA foi aprovado nos Estados Unidos com o nome de Sculptra®.

Comercializado na forma de pó liofilizado, requer hidratação em 8 ml de água estéril para injetáveis, devendo ser mantido em repouso e em temperatura ambiente por pelo menos 24 horas (ideal 48h) antes da aplicação segundo (CUNHA, et. al., 2016), no momento de a aplicação adicionar de 1 a 2ml de lidocaína no frasco e homogeneizar. A técnica aplicada é a retro injeção em leque, após realizar as marcações de segurança para aplicação, massagear vigorosamente. Os pacientes são instruídos a seguir a regra “5-5-5”, massagear a área tratada por 5 minutos, 5 vezes ao dia por 5 dias.

Após a sua aplicação o ácido poli-L-lático irá estimular a neocolagênese, e de acordo com a literatura, seus resultados podem ser visíveis por até dois anos segundo (HARATI, 2022). É com base na estimulação de fibroblastos que este bioestimulador propicia uma inflamação tecidual local, promovendo uma resposta

histiocítica e fibroblástica (Fig. 1), estimulando a neoformação de colágeno do tipo I. Todo este processo ocorre a partir da absorção gradual do produto, permitindo a ação do organismo em torno das micropartículas que ficam presentes na região onde o PLLA foi injetado.

Figura 1: Microesferas circundadas por células gigantes.



Fonte: <https://www.robertochacur.com/tratamento-da-celulite/efeitos-bioestimuladores-de-injecoes-de-microesferas-em-estruturas-de-pele-sobrejacentes/>

Seu uso é considerado seguro e eficaz, apresenta boas respostas para reestruturação de volume facial, redução de aparência de cicatrizes e melhora da flacidez. Segundo (HARATI, 2022) embora seja um bioestimulador eficiente, não é um produto que deve ser utilizado diretamente sobre linhas de expressão profundas, e sim em regiões de menor volume que estejam atroficas ou apresentando flacidez. Além disso, certas regiões anatômicas da face são contraindicadas para a aplicação do PLLA, a fim de se evitar efeitos adversos locais, sendo: região periorbitária e perioral, frontal e preenchimento labial. A contra indicação se deve às forças executadas pelos músculos presentes nestas regiões, ocasionando um risco elevado de deslocamento do produto.

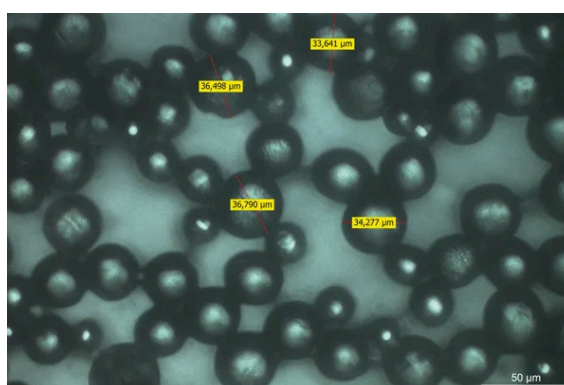
3.4.2. CaHA (hidroxiapatita de cálcio)

Aprovada em 2006 para uso no Radiesse®, um produto baseado em CaHA, destinado ao preenchimento dérmico e ao tratamento de rugas de moderadas a graves, com a diluição determinando a especificidade da aplicação (GOLDBERG, et. al., 2018). O Radiesse® é composto por 30% de microsferas sintéticas de CaHA e 70% de um gel veicular aquoso, que inclui carboximetilcelulose de sódio, água estéril e glicerina (SILVA, et. al., 2023).

CaHA (hidroxiapatita de cálcio) é uma substância sintética composta por íons cálcio e fosfato, biodegradável, biocompatível, não mutagênica, sem evidência de toxicidade local e sistêmica. Sua composição química é similar à dos constituintes inorgânicos de ossos e dentes e se decompõe da mesma forma que debris ósseos após fraturas, o que garante sua biocompatibilidade e segurança (SILVA, et. al., 2023).

As partículas de CaHA com micrósporos, no composto utilizado comercialmente como bioestimulador, apresentam diâmetros entre 25 e 45µm e correspondem a 30% da formulação. Estão suspensas em um gel carreador estéril, não pirogênico, composto por água altamente purificada, glicerina e carboximetilcelulose sódica, que equivalem a 70% do volume final (Fig. 2). Segundo uma revisão de literatura realizada por (SILVA, et. al., 2023) para a preparação deste procedimento, recomenda-se a diluição de 1,5 ml de hidroxiapatita de cálcio (CaHA) em 5,8 ml de diluente, que pode ser uma combinação de lidocaína e soro fisiológico, quando utilizado a lidocaína na mistura pode reduzir a necessidade de anestesia adicional. Além de não se recomendar uso de agulhas afiadas, devido ao risco de hematomas e edemas na área aplicada, sendo assim mais aconselhável o uso de cânulas para melhor recuperação e segurança.

Figura 2: Microscopia óptica das microesferas de hidroxiapatita de cálcio permeadas com a carboximetilcelulose.



Fonte: <https://revistaimplantnews.com.br/hidroxiapatita-de-calcio-na-hof/>

As microesferas de CaHA, uma vez injetadas nas áreas desejadas, vão estimular o fibroblasto por estiramento e promover um sustento ao novo tecido em

formação, com subsequente neoformação de colágeno, este efeito pode durar até 12 meses. Porém, os efeitos clínicos da CaHA podem durar de um a três anos (YUTSKOVSKAYA, 2017).

“Além disso, durante o envelhecimento natural da pele, as fibras de colágeno se tornam irregulares e desorganizadas. Os fragmentos de colágeno acumulados aliados à falta de estrutura tridimensional dessas fibras interferem negativamente na sua aderência, afetando a função do fibroblasto. Clinicamente, isso pode ser visto pela acentuação de sulcos faciais e atrofia da pele. Após a aplicação da CaHA, as microesferas estabilizam a aderência do fibroblasto, tornando-a similar à da pele jovem. Dessa forma, restabelecem-se a arquitetura e disposição original do colágeno” (CUNHA, et. al., 2020).

O CaHA melhora a flacidez e a qualidade da pele em áreas como a face média e inferior, pescoço, decote, parte superior dos braços, abdômen, coxas superiores e nádegas (GOLDIE, et. al., 2018).

“Conforme informações contidas na bula do Radiesse®, a hidroxiapatita de cálcio é contraindicada em casos de inflamação ou infecção aguda e/ou crônica na área alvo do tratamento, em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, aqueles com predisposição a inflamações cutâneas ou tendência a cicatrizes hipertróficas, e em áreas com presença de corpos estranhos, como silicone. Também não é recomendado para pacientes com distúrbios que comprometam a cicatrização ou que possam deteriorar o tecido ao redor do implante, bem como em indivíduos em tratamento com ácido acetilsalicílico ou outros agentes que possam interferir no processo cicatricial” (SILVA, et. al., 2023).

Eventos adversos como hematomas, edema, dor leve e endurecimento local podem ocorrer após a aplicação. Uma intercorrência específica, a formação de nódulos, está frequentemente associada à injeção superficial e excessiva do produto.

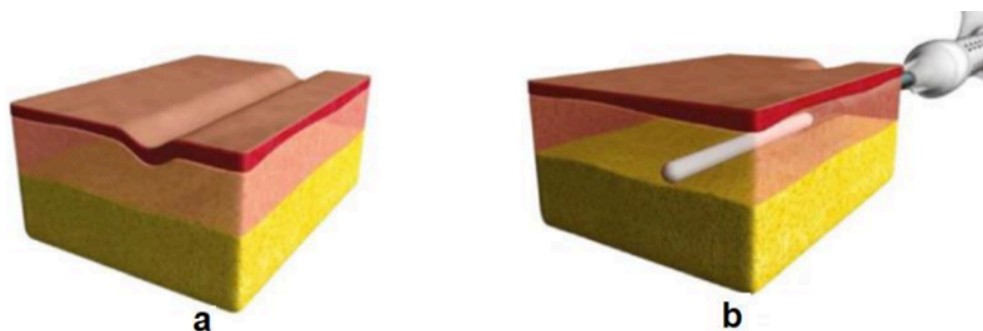
3.4.3. PCL (policaprolactona)

PCL (policaprolactona) é um polímero biocompatível, biodegradável, bioabsorvível, um poliéster alifático pertencente ao grupo poli- α -hidroxi grupo ácido, mesmo grupo químico do polilático e ácidos poliglicólicos (MENDONÇA, 2021).

Segundo a autora este bioestimulador é capaz de agir de forma a estimular fibroblastos e, conseqüentemente colágeno, principalmente o do tipo I assim como o CaHA, o mecanismo é bem parecido. Seu nome comercial é Ellansé®, foi lançado em 2009 em Londres. O fármaco geralmente tem como base um gel carreador de água/carboximetilcelulose, com as microesferas de PCL.

Segundo (MARTINS, 2021) o preenchimento policaprolactona - PCL tem um efeito duplo: um efeito imediato e um efeito sustentado a longo prazo (Fig. 3). O efeito imediato está relacionado ao gel de Carboximetilcelulose - CMC pela capacidade de preenchimento do volume injetado e as propriedades altamente higroscópicas do CMC.

Figura 3: (a) Antes do tratamento. (b) Ellansé injetada, o gel CMC proporciona resultados imediato.



Fonte: Sinclair Pharma, 2020.

Nos dizeres da própria marca, há oito pontos que merecem ser destacados no produto:

- 1 – A aplicação de Ellansé® é realizada em consultório e é praticamente indolor, pois o médico responsável pode utilizar um anestésico nas regiões onde a agulha será inserida;
- 2 – O Ellansé® é considerado um tratamento estético minimamente invasivo, não sendo necessário repouso absoluto após o procedimento, como no caso de diversas modalidades de cirurgias plásticas;
- 3 – A recuperação é bastante simples e exige apenas os seguintes cuidados: evitar banhos quentes, abrir mão dos exercícios físicos vigorosos durante 24 horas e evitar a exposição excessiva ao sol e à luz UV;
- 4 – Os efeitos do estímulo da produção de colágeno, presentes no produto, contribuem para que a pele do paciente continue linda, mesmo com o passar dos anos;
- 5 – Não é necessário

retocar regularmente. Consultas rotineiras com o médico de confiança são suficientes para avaliar a evolução dos efeitos ao longo do período de eficácia escolhido, que pode ser de 1 ano (EllanséS), 2 anos (Ellansé-M), 3 anos (Ellansé-L) e de até 4 anos (Ellansé-E); 6 – A textura saudável e a firmeza da pele, obtidas imediatamente após a realização do procedimento, são marcas registradas de Ellansé®; 7 – Para a ampliação do escopo de resultados do tratamento estético, o Ellansé® poderá ser combinado com outros produtos, como os fios de sustentação Silhouette Soft® e o preenchedor Perfectha®, também pertencentes ao portfólio da Sinclair Pharma; 8 – O Ellansé® pode ser aplicado no terço inferior (cantos da boca, linhas de marionete, queixo e maxilar), terço médio (reajuste nasal, aumento de bochecha e linhas nasolabiais) e terço superior (testa, sobrancelha e têmporas) (MENDONÇA, 2021).

3.4.4. Comparação entre os bioestimuladores

QUADRO 1 - COMPARAÇÃO ENTRE OS BIOESTIMULADORES DAS MARCAS ELLANSÉ, RADIESSE E SCULPTRA

Estimulador de colágeno	Polímero / Mineiral	Tamanho	Forma	Superfície	Reconstituição	Armazenamento	Duração
Ellanse®	PCL	25 - 50 µm	esférico	uniforme	Não precisa	Pronta para uso	Ajustavel mais de 12 a 48 meses
Radiesse®	CaHa	25 - 45 µm	esférico	uniforme	1,5ml de hidroxipatita de calcio diluida em soro fisiológico	Não precisa de repouso após diluição	Mais de 12 meses
Sculptra®	PLLA	40 - 63 µm	irregular	irregular	150mg de pó liofilizado diluido em água estéril	Repouso, temperatura ambiente, aguardar de 24 a 48 horas	24 meses

Fonte: <https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832/161325>

As marcas Ellansé, Radiesse e Sculptra, se destacam amplamente no mercado de bioestimuladores, cada marca com seu princípio ativo diferente que ao final do mecanismo de ação deixa a pele espessa e rejuvenescida (MENDONÇA, 2021).

O Ellansé® utiliza como componente principal o polímero de policaprolactona (PCL), apresentando partículas esféricas de tamanho entre 25 e 50 µm e superfície uniforme. Este produto é hidrofóbico e não necessita de reconstituição, quanto a sua durabilidade temos a versão Ellansé S com duração de 12 meses e Ellansé M com duração de 48 meses (MENDONÇA, 2021).

O Radiesse®, composto de hidroxiapatita de cálcio (CaHA), também possui partículas esféricas, com tamanho entre 25 e 45 µm e superfície uniforme. Sua reconstituição envolve a diluição de 1,5 ml de hidroxiapatita de cálcio em solução fisiológica, sem a necessidade de tempo de repouso após o preparo. Este produto apresenta uma durabilidade superior a 12 meses (SILVA, et. al., 2023).

O Sculptra®, que é composto por ácido poli-L-láctico (PLLA), difere dos demais por suas partículas de tamanho maior, entre 40 e 63 µm, de forma irregular, assim como a superfície, permitindo uma durabilidade de 24 meses. Sua reconstituição requer 150 mg de pó liofilizado diluídos em água estéril, sendo necessário aguardar de 24 a 48 horas em temperatura ambiente antes do uso (HARATI, 2022).

3.5. BENEFÍCIOS DOS BIOESTIMULADORES NO TRATAMENTO DO ENVELHECIMENTO

Os bioestimuladores têm ganhado destaque no tratamento do envelhecimento da pele devido à sua capacidade de estimular processos biológicos naturais. Os benefícios no tratamento do envelhecimento: estimulação da produção de colágeno e elastina; melhoria da arquitetura da pele; aumento da vascularização; efeitos antioxidantes; ação anti-inflamatória; melhora da hidratação; personalização no tratamento.

Segundo (MIRANDA, 2015) e (RENDON, 2012) nas últimas décadas os preenchedores faciais têm sido um importante tratamento de linhas de expressão e rugas, um dos objetivos é a reparação da perda de volume, bem como o aumento da pele envelhecida. Dentre os mais variados tipos de preenchedores faciais, os bioestimuladores estão a cada dia ganhando espaço na área da estética, pois eles agem de forma ativa nas camadas mais profundas da pele, como a derme e o tecido subcutâneo, melhorando a sua aparência, hidratação, elasticidade, garantindo um efeito bastante satisfatório.

Como o ácido polilático e a hidroxiapatita de cálcio, promovem a neocolagênese, ou seja, a produção de novo colágeno. A injeção desses compostos na derme induz uma resposta inflamatória controlada, que ativa fibroblastos. Esses fibroblastos, por sua vez, aumentam a síntese de colágeno e

elastina, resultando em uma pele mais firme e elástica. A aplicação também melhora a estrutura da pele ao aumentar a densidade dérmica. A reorganização do colágeno e a formação de uma matriz extracelular mais robusta contribuem para a firmeza e o suporte da pele, reduzindo a flacidez e melhorando a textura.

O mecanismo de ação consiste na inibição da liberação de catecolaminas por desestabilização com complexo SNARE, que regula a captura e fusão de vesículas contendo acetilcolina com a membrana dos receptores nas sinapses. Este complexo é formado pelas proteínas sinaptobrevina (VAMP), sintaxina (STXN) e SNAP-25, que liberam neurotransmissores essenciais responsáveis pela contração muscular. Na formação do complexo, o acetil hexapeptídeo-3 compete com o peptídeo SNAP-25, desestabilizando a formação do complexo SNARE e inibição da liberação de neurotransmissores. As concentrações usuais são de 5 a 10% (RENDON, 2012).

Os bioestimuladores podem promover a angiogênese, ou formação de novos vasos sanguíneos. Isso melhora a microcirculação na pele, resultando em maior oxigenação e nutrição celular, o que é crucial para a saúde e a regeneração da pele. Alguns possuem propriedades antioxidantes que ajudam a neutralizar os radicais livres, responsáveis pelo estresse oxidativo. Isso pode retardar os efeitos do envelhecimento, protegendo as células da pele e contribuindo para uma aparência mais jovem.

Essa característica faz com que ela seja mais eficaz em gerar um rejuvenescimento da pele e não só servir como preenchedor, uma vez que o colágeno tipo III é um importante componente das fibras reticulares encontradas na derme (GOLDIE, et. al., 2018).

Os bioestimuladores induzem uma resposta inflamatória controlada que, após um período inicial, resulta na redução da inflamação crônica, um fator que contribui para o envelhecimento cutâneo. A modulação da inflamação pode melhorar a textura da pele e reduzir sinais de envelhecimento. Aumentam a capacidade da pele de reter água, resultando em uma hidratação mais eficaz. Essa melhora na umidade dérmica contribui para uma pele mais macia e saudável, reduzindo a aparência de rugas. Ainda assim, em relação ao resultado satisfatório do tratamento, para a formação de novas fibras de colágeno e a quantidade de

sessões, são avaliadas as necessidades individuais de cada paciente (ALMEIDA, et. al., 2019).

Os efeitos dos bioestimuladores se manifestam ao longo do tempo, resultando em melhorias duradouras na aparência da pele. A produção de colágeno é um processo contínuo, o que significa que os resultados podem ser percebidos por meses após o tratamento. São adaptados às necessidades específicas da pele de cada paciente. Isso facilita a combinação com outros tratamentos estéticos, como preenchimentos e toxina botulínica, maximizando os resultados.

De acordo com os autores (BOHNERT, et. al., 2019) o colágeno é preservado em sua totalidade até os 30 anos, a perda tem início por volta dessa idade, depois disso com o passar do tempo, a pessoa produz aproximadamente 1% menos colágeno na pele a cada ano. Aos 40 anos, ela tem 20% de perda; aos 50 anos, mais de 30%.

Esses benefícios dos bioestimuladores fazem deles uma ferramenta valiosa na dermatologia estética, oferecendo uma abordagem eficaz e segura para o tratamento do envelhecimento da pele.

3.6. EFEITOS ADVERSOS E COMPLICAÇÕES

Os bioestimuladores são utilizados para promover a produção de colágeno e a regeneração dos tecidos, especialmente na medicina estética. Embora sejam geralmente seguros, podem ocorrer efeitos adversos e complicações. Entre os efeitos adversos mais comuns estão a vermelhidão e o inchaço no local da aplicação, além de dor ou desconforto temporário e a formação de hematomas. (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015) afirmaram que é importante realizar a aspiração prévia a cada injeção para evitar injeção intravascular inadvertida.

Complicações mais sérias podem incluir infecções no local da injeção, reações alérgicas a componentes dos produtos utilizados e a formação de nódulos ou granulomas sob a pele. Existe também o risco de assimetria facial ou irregularidades no contorno, além de necrose da pele, que pode acontecer se a substância for injetada incorretamente. As contraindicações absolutas para o preenchimento são gravidez, lactação, doenças autoimunes, imunodepressão e alergia aos componentes da injeção (CROCCO, et. al., 2012).

Para minimizar esses riscos, é fundamental que o tratamento seja realizado por profissionais qualificados, e que os pacientes estejam cientes dos possíveis efeitos e complicações. A comunicação aberta entre o paciente e o profissional de saúde é essencial para garantir a segurança e a eficácia do tratamento. O tratamento deve ser conduzido com antibioticoterapia sistêmica e drenagem do material, caso haja flutuação (CROCCO, et. al., 2012).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que, embora o envelhecimento da pele seja inerente, a utilização de bioestimuladores pode retardar e melhorar significativamente os sinais visíveis desse processo.

O envelhecimento da pele como discutido, é influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, resultando em perda de colágeno, elasticidade, hidratação e firmeza. Com o passar do tempo, a pele fica mais fina e suscetível a rugas, flacidez e linhas de expressão.

Bioestimuladores são substâncias que, ao serem injetadas na pele, estimulam a produção de colágeno e elastina, promovendo uma regeneração mais natural e gradativa dos tecidos. Exemplos comuns incluem o ácido polilático e a hidroxiapatita de cálcio. Esses tratamentos ajudam a restaurar o volume da pele, melhorar a firmeza e minimizar rugas e linhas, oferecendo um efeito rejuvenescedor sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos.

O uso de bioestimuladores é uma estratégia eficaz e menos invasiva para combater os sinais de envelhecimento da pele, proporcionando um resultado natural ao estimular a capacidade de regeneração da própria pele. Mas, é importante que esses tratamentos sejam realizados por profissionais qualificados, com acompanhamento adequado, para garantir a segurança e o resultado satisfatório.

Embora sejam geralmente considerados seguros, podem ocorrer efeitos adversos e complicações. Exemplo: pode ocorrer inchaço imediatamente após a aplicação e geralmente é temporário; vermelhidão no local da aplicação, geralmente desaparece em poucas horas; dor e desconforto no local, que pode ser tratada com

analgésicos leves. Para inchaço e dor compressas frias podem aliviar os sintomas; formação de nódulos sob a pele devido à resposta inflamatória. Podem ser tratados com compressas frias ou, em casos mais graves, com injeções de corticoides, após orientação médica.

Raras, mas infecções podem ocorrer. Se houver sinais de infecção, é essencial procurar um médico para avaliação e, se necessário, tratamento com antibióticos.

Algumas pessoas podem apresentar hipopigmentação ou hiperpigmentação no local da aplicação.

Embora raras, reações alérgicas ao material do bioestimulador podem ocorrer.

Necrose por obstrução vascular se o bioestimulador for inserido por agulha no vaso sanguíneo e o produto bloqueá-lo, ou por compressão do vaso um risco grave e requer atenção médica rápida.

Os bioestimuladores podem ser aplicados de duas maneiras principais: agulha ou cânula. A aplicação com agulha é mais comum e permite uma infiltração mais precisa. É adequada para áreas menores e onde é necessário um controle mais detalhado. A cânula é uma opção menos invasiva e pode ser usada para áreas maiores. Ela reduz o risco de hematomas e permite um tratamento mais suave, já que provoca menos trauma nos tecidos.

A escolha entre agulha e cânula depende da área a ser tratada, do tipo de bioestimulador e da técnica do profissional. É fundamental que o procedimento seja realizado por um profissional qualificado e experiente para minimizar os riscos e garantir os melhores resultados. Além disso, uma consulta prévia pode ajudar a esclarecer dúvidas e a definir o melhor plano de tratamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.; FIGUEREDO, V.; CUNHA, A.; CASABONA, G.; FARIA, J. Consensus recommendations for the use of hyperdiluted calcium hydroxyapatite (Radiesse) as a face and body bio-stimulatory agent. *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open*, v. 7, n. 3, p. 21-60, 2019.

BAUER, U.; GRAIVIER, M. Optimizing injectable poly-L-lactic acid administration for soft tissue augmentation: the rationale for three treatment sessions. *The Canadian Journal of Plastic Surgery*, v. 19, n. 3, p. 22-27, 2011.

BREITHAUPT, A.; FITZGERALD R. Collagen Stimulators Poly-L-Lactic Acid and Calcium Hydroxyapatite. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, v. 23, n. 4, p. 459-469, 2015. DOI: 10.1016/j.fsc.2015.07.007.

BOHNERT, K.; DORIZAS, A.; LORENC, P.; SADICK, N.S. Randomized, Controlled, Multicentered, Double-Blind Investigation of Injectable Poly-L-Lactic Acid for Improving Skin Quality. *Dermatologic Surgery*, v. 45, n. 5, p. 718-724, 2019. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001772.

CROCCO, E. I.; ALVES, R. O.; ALESSI, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável - *Surg Cosmet Dermatol*, v. 4, n. 3, p. 259-263, 2012.

CUNHA, M.; DAZA, F.; REZENDE, R.; FILHO, C. Aplicação de ácido poli-lático para o tratamento da flacidez corporal: Poly-L-lactic acid injections in sagging body skin. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 4, 2016.

FERNANDES, A. I. P. CUIDADOS DERMOCOSMÉTICOS PARA UMA PELE SAUDÁVEL: ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO NOS CASOS MAIS COMUNS. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/216320648.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2024.

FRIES, A. T. FRASSON, A. P. Z. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE COSMÉTICOS ANTI-IDADE. *Revista Contexto & Saúde*, v. 10, n. 19, p. 17-23, 2013.

GRAIVIER, M.; BASS, L.; BUSSO, M.; JASIN, M; NARINS, R.; TZIKAS, T. Calcium Hydroxylapatite (radiesse) for Correction of the mid-and Lower Face: Consensus Recommendations. *Revista Plastic and reconstructive surgery*, v. 120, n. 6, p. 55-66, 2007.

GOLDIE, K.; PEETERS, W.; ALGHOUL, M.; BUTTERWICK, K.; CASABONA, G.; CHAO, Y.; COSTA, J.; EVIATAR, J.; FABI, SG.; LUPO, M.; SATTLER, G.; WALDORF, H.; YUTSKOVSKAYA, Y.; LORENC, P. Diretrizes de consenso global para a injeção de hidroxapatita de cálcio diluída e hiperdiluída para endurecimento da pele. *Dermatol Cirúrgico*, p. 32-41, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358631/>>. Acesso em: 5 out. 2024

GOLDBERG, D. Ampliando as opções de tratamento para agentes injetáveis. *Esteta Cirúrgica J*, p. 13-17, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29897519/>>. Acesso em: 4 out. 2024.

HIRATA, L.; SATO, M.; SANTOS, C. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. *Acta Farm. Bonaerense*, v. 23, n. 3, p 418-424, 2004. Disponível em: <<https://fisiosale.com.br/assets/2ciclos-da-pele-0309.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2024.

KRASINSKI, K.; GRAEF, L.; LUBI, N. USO DA NANOTECNOLOGIA EM COSMÉTICOS ANTI ENVELHECIMENTO. Universidade Tuiuti do Paraná, 2017. Disponível em: <<https://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/04/USO-DA-NANOTECNOLOGIA-EM-COSMETICOS.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

LI, K.; MENG, F.; LI, Y.; TIAN, Y.; CHEN, H.; JIA, Q.; CAI, H.; JIANG, H. Application of Nonsurgical Modalities in Improving Facial Aging. *International journal of dentistry*, 2022.

LYON, S.; SILVA, R.; *Dermatologia Estética: medicina e cirurgia estética*. Medbook, p. 640, 2015.

FILHO, C.; SANTOS, T.; RODRIGUES, A.; CUNHA, M. Ácido Poli-L-Láctico: um agente bioestimulador. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 5, n. 4, p. 345-350, 2013.

MARTINS, R.; FERREIRA, G.; SILVA, R. Ação dos Bioestimuladores Ácido Poli-L-Láctico, Hidroxiapatita de Cálcio e Policaprolactona No Rejuvenescimento Cutâneo. Revista NBC, v. 11, n. 2, p. 21-28, 2021.

MATOS, E.; ALVES, G.; SILVA, D.; SANTOS, B. Os bioestimuladores no tratamento do envelhecimento cutâneo e a atuação do farmacêutico. Research, Society and Development, v. 12, n.14, p. 3-8, 2023.

MELO, F.; NICOLAU, P.; PIOVANO, L.; LIN, S.; BAPTISTA-FERNANDES, T.; KING, M.; CAMPORESE, A.; HONG, K.; KHATTAR, M.; CHRISTEN, O. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). Clin Cosmet Investig Dermatol, v. 8, n. 10, p. 431-440, 2017.

MENDONÇA, A. Benefícios da policaprolactona na estética facial. Trabalho de conclusão de curso (Especialista em Harmonização Orofacial) - Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, 2021.

MENOITA, E.; SANTOS, V; SANTOS, A. A PELE DA PESSOA IDOSA. Journal of Aging & Innovation, v. 2, ed. 1, p. 18-33, 2013.

MIRANDA, S. Ácido poli-L-láctico e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In; Lyon S, Silva RC. Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética. Medbook, p.267- 280, 2015.

MORÉGULA, A. Percepções dos estudantes de enfermagem sobre exposição solar e relação com câncer de pele. Saúde.com, v. 11, n. 4, p. 337-348, 2016.

ORIÁ, R.; FERREIRA, F; SANTANA E.; BRITO, G.; FERNANDES, M. Estudo das alterações relacionadas à idade na pele humana, utilizando métodos de histomorfometria e autofluorescência. Anais Brasileiros de Dermatologia , v. 78, n. 4 p. 425–434, 2003.

ORTOLAN, M.; BIONDO-SIMÕES, M.; BARONI, E.; AUERSVALD, A.; AUERSVALD, L.; NETTO, M.; BIONDO-SIMÕES, R. 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.

PAPAZIAN, M.; SILVA, L.; CREPALDI, A.; CREPALDI, M.; AGUIAR, A. Principais aspectos dos preenchedores faciais. *Revista Faipe*, v. 8, n. 1, p. 101-116, 2018.

PERLINGEIRO, A. Esculpindo faces: Ciência & arte na harmonização orofacial. *Quintessence*, e. 1, p. 292-307, 2020.

RENDON, M. Resultados estéticos em longo prazo com ácido polilático injetáveis observações e recomendações práticas com base na experiência ao longo de 5 anos. *J Cosmet Dermatol*, v. 11, n.2, p. 93-100, 2012.

REIS, C. Tudo sobre colágeno e elastina: o que são, seus benefícios e como estimular a produção na pele de suas clientes. *Bioage*, 2022. Disponível em: <<https://blog.bioage.com.br/colageno-e-elastina>>. Acesso em 20 de outubro de 2024.

SEABRA, A.; SILVA, D. Collagen biostimulator in facial harmonization: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, p. 2-6, 2022.

SILVA, A.; CAETANO, A.; BARBOSA, C.; REIS, G.; FONSECA, J.; BATISTA, S. Eficácia da Hidroxiapatita de cálcio em flacidez tissular de pele madura. *Contemporary Journal*, v. 4, n. 4, p. 01-26, 2024.

SOUZA, G.; SERRA, M. Tratamento de púrpura actínica com hidroxiapatita de cálcio. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 10, n. 4, p. 353-356, 2018.

SUEHARA, L.; SIMONE, K.; MAIA, M. Avaliação do envelhecimento facial relacionado ao tabagismo. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 81, n. 1, p. 34–39, 2006.

TANSATIT T.; APINUNTRUM P.; PHETUDOM T. A Dark Side of the Cannula Injections: How Arterial Wall Perforations and Emboli Occur. *Aesthetic Plast Surg*, v. 41, n. 1, p. 221-227, 2017.

YUTSKOVSKAYA, Y.; KOGAN, E. Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite in the neck and décolletage: a pilot study. *J Drugs Dermatol*, v. 16, n. 1, p. 68-74, 2017.