

CURSO DE GRADUAÇÃO BACHARELADO EM BIOMEDICINA

Alessandra de Almeida Braga

Giulia de Souza Rangel

Gabriella Lino Pereira

Ligia Cintra da Silva Machado

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E ÁCIDO  
POLILÁTICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Rio de Janeiro

2024

CURSO DE GRADUAÇÃO BACHARELADO EM BIOMEDICINA

Alessandra de Almeida Braga

Giulia de Souza Rangel

Gabriella Lino Pereira

Ligia Cintra da Silva Machado

**O USO DE HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO E ÁCIDO POLILÁTICO COMO  
BIOESTIMULADORES DE COLAGENO: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA**

Projeto de Trabalho de Conclusão de  
Curso (TCC) apresentado AO  
CENTRO UNIVERSITÁRIO IBMR  
como parte das exigências para  
obtenção do título de bacharel em  
biomedicina.

**Orientadora:** Priscilla Rueles

Rio de Janeiro

2024

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 01</b>	– Conheça as camadas da pele.....	10
<b>FIGURA 02</b>	– Representação esquemática do envelhecimento da pele .....	11
<b>FIGURA 03</b>	– Mecanismo de ação bioestimulatório da CaHA .....	14
<b>FIGURA 04</b>	– Efeitos do bioestimulador ácido polilático .....	16
<b>FIGURA 05</b>	– Ativo CaHA e sua marca comercial mais famosa.....	17
<b>FIGURA 06</b>	– Ativo PLLA e sua marca comercial mais famosa.....	18
<b>FIGURA 07</b>	– Protocolo de PLLA em face feminina .....	20
<b>FIGURA 08</b>	– Rosto masculino tratado com CaHA .....	21
<b>FIGURA 09</b>	– Braço submetido a tratamento com CaHA.....	22
<b>FIGURA 10</b>	– Tratamento da região glútea com PLLA.....	23
<b>FIGURA 11</b>	– Apresentação da cânula.....	24

## SUMÁRIO

RESUMO   ABSTRACT .....	4
INTRODUÇÃO .....	5
METODOLOGIAS .....	7
REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO .....	9
CONCLUSÃO .....	27
PERSPECTIVA .....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29

## RESUMO

Este trabalho revisa a eficácia, segurança e aplicabilidade clínica dos bioestimuladores de colágeno, com foco no ácido polilático e na hidroxiapatita de cálcio, no contexto do tratamento estético e rejuvenescimento da pele. Os resultados destacam a capacidade desses agentes em melhorar a firmeza, elasticidade e textura da pele, enquanto reduzem a flacidez e outros sinais de envelhecimento cutâneo. A segurança dos bioestimuladores foi confirmada, ressaltando a importância da administração por profissionais qualificados. No entanto, desafios como a necessidade de avaliação individualizada e gestão de expectativas foram identificados. Em suma, os bioestimuladores de colágeno surgem como uma opção eficaz e segura para o rejuvenescimento da pele, requerendo uma abordagem personalizada e informada para garantir resultados satisfatórios.

**PALAVRAS-CHAVE:** bioestimuladores de colágeno; ácido polilático; hidroxiapatita de cálcio; rejuvenescimento da pele; segurança; eficácia.

## ABSTRACT

This work reviews the efficacy, safety and clinical applicability of collagen biostimulators, focusing on polylactic acid and calcium hydroxyapatite, in the context of aesthetic treatment and skin rejuvenation. The results highlight the ability of these agents to improve skin firmness, elasticity and texture, while reducing sagging and other signs of skin aging. The safety of biostimulators was confirmed, highlighting the importance of administration by qualified professionals. However, challenges such as the need for individualized assessment and expectation management were identified. In short, collagen biostimulators emerge as an effective and safe option for skin rejuvenation, requiring a personalized and informed approach to guarantee satisfactory results.

**KEYWORDS:** collagen biostimulators; polylactic acid; calcium hydroxyapatite; skin rejuvenation; safety; efficacy.

## INTRODUÇÃO

A derme é uma camada complexa da pele, composta por tecido conjuntivo que abriga uma variedade de estruturas essenciais para a integridade e função da pele. Além de conter um sistema integrado de estruturas fibrosas, filamentosas e amorfas, a derme é o local onde encontramos as fibras de colágeno, elastina e gel coloidal, que desempenham um papel crucial na conferência de tonicidade, elasticidade e equilíbrio à pele. (Chien, et al., 2015).

Ao compreender a anatomia da pele, percebe-se que a derme é a camada mais afetada pelo envelhecimento, devido à redução em quantidade e qualidade das fibras de colágeno, o que resulta em perda de elasticidade (Gheduzzi et al., 2007). As fibras elásticas da derme desempenham um papel fundamental na conferência da elasticidade fisiológica e resiliência da pele. A degeneração dessas fibras, juntamente com a do colágeno, a principal proteína estrutural encontrada nos tecidos conjuntivos do corpo humano, é um processo que contribui diretamente para a redução da elasticidade cutânea e o surgimento de rugas. Durante o desenvolvimento humano, a densidade da rede elastina experimenta um aumento progressivo, atingindo seu volume máximo por volta dos 20 anos nas mulheres e dos 40 anos nos homens (Auersvald, et al. 2013).

Neste contexto, há um crescente interesse no uso de bioestimuladores de colágeno, capazes de estimular a produção endógena dessa proteína estrutural crucial. Esses agentes bioestimuladores visam abordar as mudanças fisiológicas decorrentes do envelhecimento cutâneo, incluindo a diminuição na síntese de colágeno, a degradação da matriz extracelular e a redução na capacidade de regeneração celular (Luebberding et al., 2013). Diversos bioestimuladores de colágeno, como o ácido polilático e a hidroxiapatita de cálcio, são amplamente utilizados em procedimentos estéticos para melhorar a qualidade da pele, oferecendo opções diversificadas com base em suas propriedades únicas que influenciam sua eficácia e perfil de segurança (Xu et al., 2018).

Sendo assim, compreende-se que o efeito do uso de bioestimuladores de colágeno na pele contribui para o aumento da firmeza, melhora da textura e

redução de rugas. No entanto, como qualquer intervenção invasiva, o uso desses agentes não está isento de riscos. Complicações como reações inflamatórias, infecções e irregularidades na pele podem ocorrer, especialmente quando não são seguidas as técnicas adequadas de aplicação ou quando o produto é administrado por profissionais não qualificados (Romagnoli & Bemoltesi, 2008). Portanto, este trabalho tem como objetivo explorar os mecanismos de ação, aplicações clínicas e considerações de segurança relacionadas ao uso de bioestimuladores de colágeno no rejuvenescimento cutâneo. Por meio da análise detalhada da anatomia da pele, das características dos bioestimuladores PLLA e CaHA e potenciais riscos e benefícios associados ao seu uso, busca-se fornecer uma visão abrangente sobre essa abordagem terapêutica promissora.

## **METODOLOGIA**

Inicialmente, a pesquisa foi conduzida em três bases de dados amplamente reconhecidas

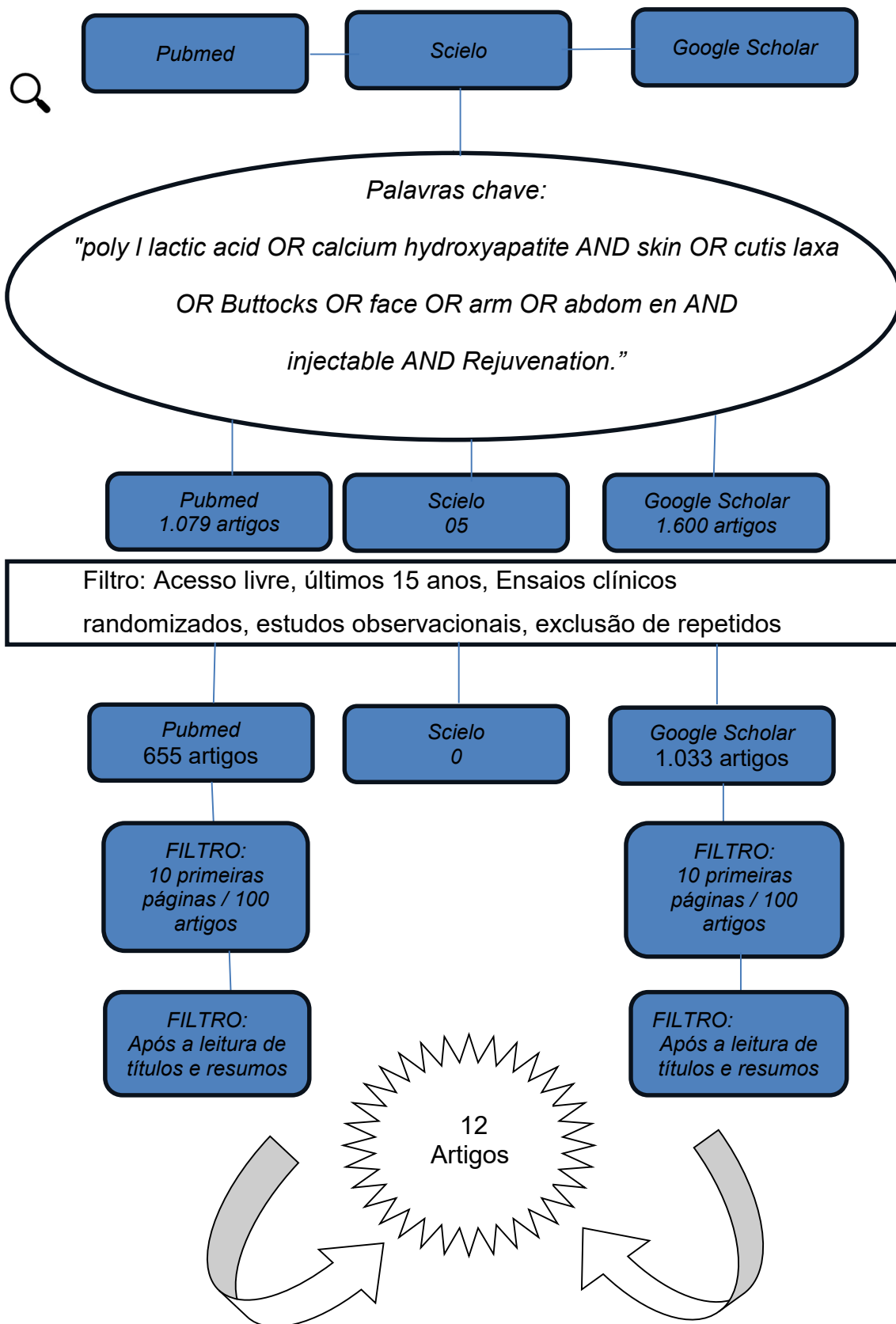
- *Pubmed, Scielo e Google Scholar* - utilizando uma combinação de descritores em inglês relevantes para o tema em questão: "*poly l lactic acid OR calcium hydroxyapatite AND skin OR cutis laxa OR Buttocks OR face OR arm OR abdomen AND injectable AND Rejuvenation.*"

No *Pubmed*, foram inicialmente identificados 1.079 artigos, após a aplicação dos filtros artigos de acesso livre, artigos publicados nos últimos 15 anos, estudos com *características de ensaios clínicos randomizados* e observacionais prospectivos e retrospectivos, resultou em 655 artigos, após a leitura de títulos e resumo, selecionou 12 artigos para leitura completa.

A busca na fonte *Scielo*, utilizando as mesmas palavras chaves mencionadas anteriormente, não resultou em nenhum artigo. Já no *Google Scholar*, a busca inicialmente produziu um total de 1600 artigos. Após a aplicação dos mesmos filtros utilizados nas bases de dados do *Pubmed*, 1033 artigos. Para a leitura de títulos e resumos foi estabelecido as 10 primeiras páginas. Após a leitura dos títulos e resumos dos 100 primeiros artigos, obtivemos 10 para a leitura completa.

Finalizamos nossa busca e descartes com a seleção de 22 artigos pertinentes para essa revisão de literatura.





## REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

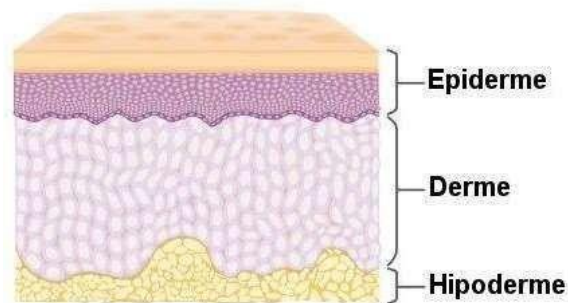
A pele, maior órgão do corpo humano, desempenha funções vitais na proteção contra agentes externos, regulação da temperatura corporal e percepção sensorial. Sua anatomia compreende três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme (Proksch et al., 2008).

A epiderme, camada mais externa, é predominantemente constituída por queratinócitos, células cruciais na formação da barreira cutânea e na prevenção da perda de água transepidérmica (Proksch et al., 2008). Essas células desempenham um papel essencial na proteção da pele contra danos externos e na manutenção da integridade da barreira cutânea.

A derme, localizada abaixo da epiderme, contém fibras de colágeno e elastina, proporcionando resistência e elasticidade à pele, camada rica em matriz extracelular, composta principalmente por colágeno tipo I e III, fibras elásticas e proteoglicanos. O colágeno confere resistência à tração à derme, enquanto as fibras elásticas conferem elasticidade à pele. Os fibroblastos dérmicos são responsáveis pela produção e remodelação contínua da matriz dérmica, garantindo a integridade estrutural e funcional da pele. Além disso, a derme contém vasos sanguíneos, nervos e anexos cutâneos, como folículos pilosos e glândulas sudoríparas (Fleischmajer et al., 1990; Proksch et al., 2008).

Finalmente, a hipoderme, a camada mais profunda, é composta principalmente por tecido adiposo e serve como isolante térmico e reserva de energia. A epiderme é dividida em várias camadas, incluindo a camada córnea, a camada granulosa, a camada espinhosa e a camada basal. A camada córnea, a mais externa, é composta por células mortas, queratinizadas e é responsável pela formação da barreira cutânea, impedindo a perda de água transepidérmica e protegendo contra agentes externos. Essa camada contém células-tronco que se diferenciam em queratinócitos, renovando continuamente a epiderme. Além disso, a hipoderme desempenha um papel importante na regulação da temperatura corporal, atuando como isolante térmico e reservatório de calor. Os adipócitos também produzem adipocinas, moléculas que regulam processos metabólicos e inflamatórios no organismo (Fleischmajer et al., 1990; Proksch et al., 2008).

Figura 1: Conheça as camadas da pele



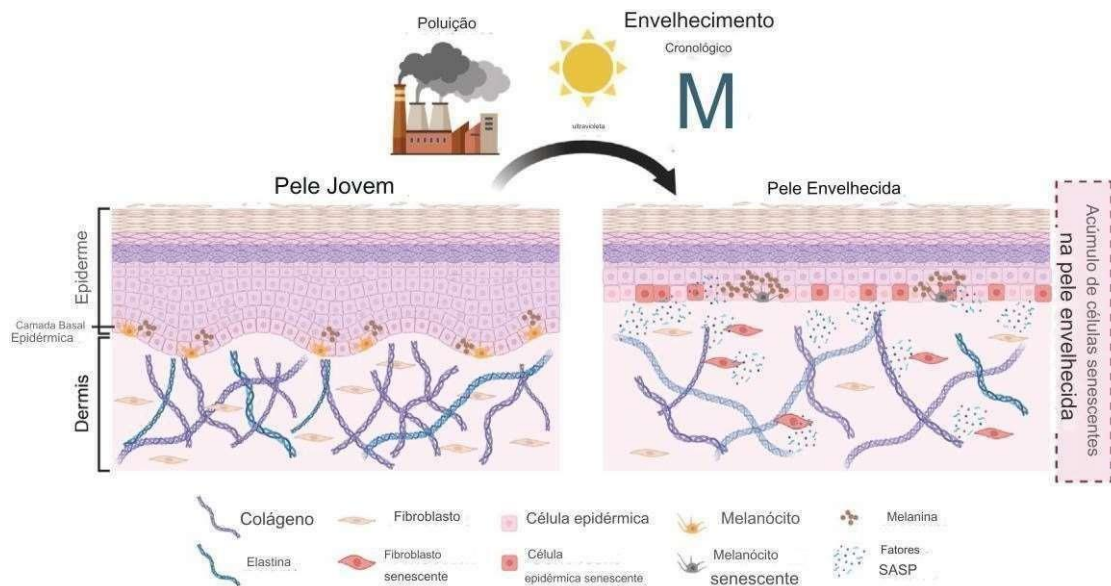
Constituição das camadas da pele. Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, Conheça a pele, Site SBD, Disponível em: <URL> <https://www.sbd.org.br/cuidados/conheca-a-pele>. Acesso em: 25/05/2024.

À medida que o tempo passa, a pele passa por mudanças, e suas camadas sofrem alterações em sua composição. O envelhecimento cutâneo é um processo complexo influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos estão ligados à genética e ao envelhecimento cronológico, resultando em mudanças morfológicas e funcionais na pele ao longo do tempo. Por outro lado, conforme ilustrado na figura 2, os fatores extrínsecos, como exposição solar, tabagismo e poluição, contribuem para o envelhecimento precoce da pele, causando danos ao DNA, degradação do colágeno e elastina, e aumento da formação de radicais livres que levam ao acúmulo de células senescentes na pele envelhecida. Essas células provocam mudanças fisiológicas na pele, incluindo o afinamento da epiderme, a perda da estrutura da junção dermoepidérmica, hiperpigmentação, diminuição dos melanócitos e degradação do colágeno e elastina. Essas alterações resultam em diversos sinais visíveis de envelhecimento cutâneo, como rugas, flacidez e pigmentação irregular (Fisher et al., 2008).

O colágeno é uma proteína fibrilar encontrada em várias partes do corpo humano, incluindo a pele, ossos, cartilagens e tendões. Na pele, o colágeno desempenha um papel crucial na manutenção da estrutura e da função cutânea. Ele é sintetizado pelos fibroblastos dérmicos e compõe a maior parte da matriz

extracelular da derme. O colágeno confere resistência à pele, contribuindo para sua firmeza e elasticidade. Além disso, o colágeno está envolvido na regulação da hidratação cutânea, interagindo com moléculas de água e mantendo a pele hidratada e saudável (Fisher et al., 2008).

Figura 2: Representação esquemática do envelhecimento da pele.



Fatores intrínsecos e extrínsecos que resultam na acumulação de células senescentes na pele envelhecida. Fonte: Chin T, Lee XE, Ng PY, Lee Y and Dreesen O, 2023.

Existem diferentes tipos de colágeno na pele, sendo o colágeno tipo I o mais abundante. O colágeno tipo I é encontrado principalmente na derme e é responsável pela resistência à tração e firmeza da pele. Outros tipos de colágeno presentes na pele incluem o colágeno tipo III, encontrado em quantidades menores na derme, e o colágeno tipo VII, que desempenha um papel importante na adesão entre a epiderme e a derme. Juntos, esses diferentes tipos de colágeno garantem a integridade estrutural e funcional da pele (Varani et al., 2006).

Um dos principais mecanismos subjacentes ao envelhecimento cutâneo é a diminuição na produção e qualidade do colágeno dérmico. Com o

envelhecimento, ocorre uma redução na síntese de colágeno pelos fibroblastos dérmicos, juntamente com um aumento na degradação enzimática do colágeno existente. Isso resulta na perda de elasticidade e na formação de rugas na pele envelhecida. Além disso, moléculas de glicose podem se ligar de forma não enzimática a proteínas, lipídios e ácidos nucleicos no corpo, um processo conhecido como glicação. Essa ligação cria produtos chamados produtos finais da glicação avançada (AGEs), que podem ocorrer tanto em situações normais quanto patológicas, sendo mais frequentes e acelerados em condições de hiperglicemia ou diabetes mellitus. Os AGEs contribuem para a rigidez do colágeno e para a formação de ligações cruzadas anormais, prejudicando ainda mais a estrutura dérmica. Esse dano é cumulativo ao longo do tempo e resulta na perda de funcionalidade da pele (Varani et al., 2006).

Outro mecanismo importante no envelhecimento cutâneo é a ativação crônica do sistema imunológico e inflamatório, conhecido como inflamação crônica de baixo grau, que resulta em vários tipos de acometimentos na pele. Isso inclui perda de elasticidade e firmeza devido à quebra do colágeno e da elastina, desidratação e ressecamento devido à barreira cutânea comprometida, hiperpigmentação, afinamento da pele, redução da capacidade de cicatrização, sinais visíveis de envelhecimento, doenças dermatológicas e maior risco de câncer de pele, além de sensibilidade aumentada. Com o tempo, a pele envelhecida apresenta um aumento na produção de citocinas pró- inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), além de um aumento na expressão de metaloproteinases da matriz (MMPs), enzimas responsáveis pela degradação do colágeno dérmico. Esse estado inflamatório crônico contribui para a destruição progressiva da matriz extracelular da pele e para o desenvolvimento de características associadas ao envelhecimento cutâneo (Quan et al., 2009).

A compreensão do papel do colágeno na pele é essencial para o desenvolvimento de estratégias de rejuvenescimento cutâneo. Diversos tratamentos e cosméticos visam estimular a produção de colágeno dérmico, incluindo procedimentos como laser, radiofrequência, microagulhamento e bioestimuladores. Além disso, produtos tópicos contendo ingredientes ativos,

como peptídeos de colágeno e fatores de crescimento, têm sido desenvolvidos para melhorar a qualidade e a quantidade de colágeno na pele envelhecida. O entendimento dos mecanismos de ação desses tratamentos é fundamental para otimizar seus resultados e garantir o rejuvenescimento eficaz da pele (Rittie & Fisher, 2002).

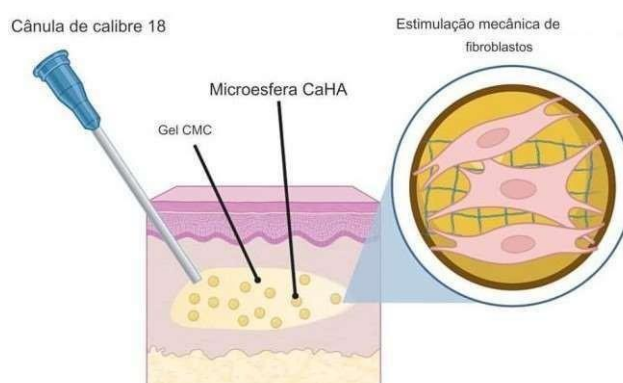
Têm sido lançados produtos cada vez mais modernos, com poucos efeitos adversos, alta durabilidade e fácil aplicação, seguidos de estudos de variadas técnicas de aplicação e intuitos. Essa evolução permite tratar o envelhecimento de forma eficiente, sem efeito artificial. Essas técnicas têm sido aprimoradas visando os melhores resultados (Calcagnotto Garcia, Rachael; Calcagnotto Garcia, Adriano, 2011).

Destaque de produtos e técnicas para os bioestimuladores de colágeno que são agentes utilizados em procedimentos estéticos para estimular a produção endógena de colágeno na pele, com o objetivo de melhorar sua firmeza, elasticidade e viço. Existem diferentes tipos de bioestimuladores de colágeno, incluindo ácido polilático, hidroxiapatita de cálcio e policaprolactona, cada um com mecanismos de ação específicos para promover a formação de novo colágeno dérmico. Esses agentes são injetados na derme para induzir uma resposta biológica que resulta na síntese de colágeno pelos fibroblastos dérmicos (Moyle et al., 2004; Silva & Cardoso, 2013).

Esses procedimentos são frequentemente utilizados para tratar sinais de envelhecimento da pele, como rugas, flacidez e perda de volume, oferecendo resultados naturais e duradouros. Ao contrário de outros bioestimuladores, o CaHA (hidroxiapatita de cálcio) possui um componente volumizador, o gel de carboximetilcelulose (CMC), e um bioestimulante, as microesferas de CaHA. quando injetado, proporciona volumização imediata e subsequente bioestimulação, promovendo a produção de colágeno e elastina endógenos. O Radiesse hiperdiluído (HDR), que consiste em CaHA, diluído em proporção maior que 1:1, tornou-se um tratamento estético seguro e bem tolerado para contorno corporal e facial. O HDR se espalha por volumes maiores de tecido, conduzindo à síntese de matriz extracelular (ECM), e é preferível para áreas maiores devido ao aumento do volume de tecido submetido à bioestimulação. O

gel de carboximetilcelulose (CMC) proporciona volume imediato ao tecido, enquanto as microesferas de CaHA estimulam mecanicamente os fibroblastos locais para a síntese de colágeno e elastina tipo I e tipo III (Silveira I, Martinez B; 27 de junho de 2022).

Figura 3: Mecanismo de ação bioestimulatório da CaHA



Mecanismo de ação bioestimulatório proposto de CaHA injetado subdermicamente por meio de cânula de calibre 18. Fonte: Silveira I, Martinez B; 27 de junho de 2022

Todos os artigos evidenciam que depois da aplicação das substâncias ácido polilático ou hidroxapatita de cálcio, resulta numa melhora da qualidade da pele, reposição de volume, contorno e projeção. É comum nos artigos referirem-se aos ativos ácidos polilático ou hidroxapatita de cálcio como propiciadores de tratamentos rejuvenescedores, naturais e de efeito duradouros.

Em determinados trechos de cada artigo, é enfatizado que o estudo e o uso dos bioestimuladores de colágeno representam uma excelente opção de técnica alternativa e eficaz para evitar cirurgias invasivas. Ao mencionar os ativos abordados, há uma unanimidade na citação das marcas pioneiras, como Sculptra para o ácido polilático e Radiesse para a hidroxapatita de cálcio. Destaca-se que as áreas passíveis de tratamento com esses ativos são vastas, incluindo face, pescoço, colo, mãos, braços, abdome, glúteo, coxas, entre

outras. A diferenciação na técnica de aplicação e diluição está intimamente relacionada à área a ser tratada e aos objetivos terapêuticos almejados (Breithaupt; Fitzgerald, 2015).

Todos os artigos abordam diferentes tipos de diluição, variando a quantidade de cada componente proporcionalmente, porém a maioria deles utiliza os mesmos elementos: água destilada ou estéril, anestésico e o produto em si. Destaca-se que a derme profunda é o plano da pele mais frequentemente mencionado para a realização da aplicação dos bioestimuladores.

Constata-se que as substâncias podem ter o intuito de bioestimular a produção de colágeno e tratar a qualidade da pele, flacidez e leve reposicionamento de volume, mas também podem ser utilizadas para repor um volume maior, proporcionar projeção e preencher. Quando o objetivo é bioestimular a produção de colágeno e tratar a pele, os ativos como ácido polilático ou hidroxapatita de cálcio recebem uma maior diluição e seguem protocolos médios de 02 a 04 sessões, com intervalos entre 30 a 45 dias, tudo dependendo do comprometimento da pele e da resposta do indivíduo (Breithaupt; Fitzgerald, 2015).

Um dos artigos defende a utilização de uma abordagem combinada de procedimentos, adaptada às necessidades e objetivos individuais, com base em uma avaliação detalhada e precisa das diferentes áreas do terço inferior da face. O uso da hidroxapatita é destacado como fundamental para melhorar a qualidade da pele (Garcia, 2011).

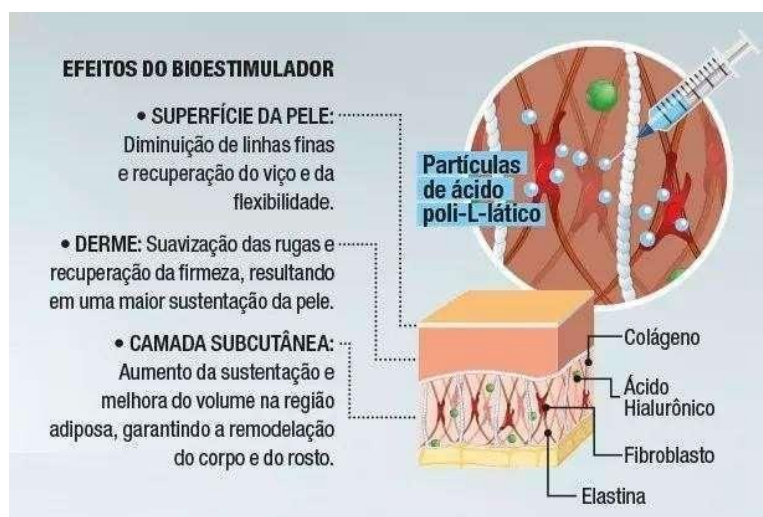
Embora o procedimento apresente um alto grau de segurança, a maioria dos artigos ressalta a importância de contar com um profissional qualificado e experiente na execução da técnica de aplicação, além da utilização de ferramentas adequadas para garantir o conforto do paciente durante o procedimento. Em todas as abordagens de segurança, destaca-se a administração de cânulas como a melhor opção para garantir a segurança e o conforto do paciente. As intercorrências comuns incluem equimoses, hematomas e dor local. Um dos artigos relata um caso de celulite em um paciente, porém observou-se melhora e continuidade da pesquisa (Coleman, 2011).



Indicações após os procedimentos ácido polilático ou hidroxiapatita de cálcio são os mesmos com relação a procedimentos minimamente invasivos, tais como não pregar sol pelas próximas 24H, utilizar filtro solar, colocar gelo caso de hematoma e pomada específica para equimoses. O ácido polilático além dessas, solicita-se massagear a área aplicada com movimentos circulares por até 5 vezes ao dia de 3 a 7 dias após sua realização (BREITHAUPT; FITZGERALD, 2015, p.460).

Conforme foi possível observar no estudo científico publicado na revista da Sociedade Brasileira de Dermatologia, em 2016, Gonzaga et al, (2016) afirmam que o ácido polilático (PLLA) é um polímero sintético injetável da família dos alfa-hidroxiácidos, conhecido por sua biocompatibilidade e capacidade degradável. Tradicionalmente utilizado em fios de sutura absorvíveis, quando injetado na derme profunda ou hipoderme superficial, induz uma resposta inflamatória local gradual. Essa resposta envolve a ativação de células como monócitos, macrófagos e fibroblastos que são essenciais para produção de um novo colágeno e elastina, resultando em melhoria gradual na firmeza e textura da pele.

Figura: 4: Efeitos do bioestimulador ácido polilático



Ilustrando os diferentes efeitos do ativo ácido polilático aplicados em planos diferentes. Fonte: SARUBI, Juliana, 2023.

Os estudos também compararam diferentes bioestimuladores de colágeno, destacando suas características distintas e áreas de aplicação preferenciais. Enquanto o ácido polilático mostrou-se eficaz principalmente no rosto, a hidroxiapatita de cálcio foi considerada uma opção versátil para várias áreas do corpo (Da Cunha et al., 2016).

Quanto à população estudada nos artigos incluídos, observou-se uma distribuição equilibrada em termos de gênero, com uma faixa etária predominantemente entre 30 e 60 anos. Essa amostra heterogênea representava um grupo diversificado de pacientes com preocupações estéticas relacionadas à flacidez e ao envelhecimento da pele.

Os bioestimuladores de colágeno oferecem resultados mais duradouros em comparação com procedimentos de preenchimento dérmico convencionais, como o ácido hialurônico. Isso ocorre porque, além de fornecerem volume imediato, eles estimulam a produção natural de colágeno ao longo do tempo, proporcionando benefícios a longo prazo para a qualidade da pele. (Oliveira et al., 2017).

Figura 5: Sculptra



Nome comercial da PLLA. Fonte: Disponível em:  
<http://galdermaesthetics.com.br>. Acesso em: 18 de Abril de 2024.

O Sculptra (Figura 5), é um bioestimulador com ativo de ácido polilático, à base de polímero sintético que age estimulando a produção de colágeno através da ativação do processo de neocolagênese. Após a injeção na derme, o ácido

polilático estimula a proliferação de fibroblastos e a síntese de novo colágeno, promovendo um aumento gradual na espessura e na firmeza da pele ao longo do tempo. Este bioestimulador é frequentemente utilizado para o tratamento de flacidez facial e rejuvenescimento da pele (Breithaupt & Fitzgerald, 2015).

O produto Radiesse (Figura 6), com o ativo hidroxiapatita de cálcio, é um bioestimulador de colágeno composto por microesferas de hidroxiapatita de cálcio suspensas em gel aquoso. Após a injeção na derme, essas microesferas criam uma matriz tridimensional que facilita a formação de novo colágeno. Além disso, estimulam a atividade dos fibroblastos dérmicos, promovendo a produção de colágeno tipo I e a remodelação da matriz dérmica. Este bioestimulador é utilizado frequentemente para tratar rugas profundas e a perda de volume facial. (Breithaupt et al., 2015, Moyle et al., 2004).

Figura 6: Radiesse



Nome comercial da CaHA. Fonte: Disponível em: <http://merzaesthetics.com.sg>.

Acesso em: 18 de Abril de 2024

Da Cunha et al., 2016. diz que tratamentos inovadores para a flacidez da pele do corpo estão em constante desenvolvimento, mas há uma escassez de estudos publicados sobre o assunto. Compreender a relação entre as camadas da pele, especialmente a derme e a hipoderme, e as alterações que levam à flacidez é crucial para identificar possíveis tratamentos com base em seus mecanismos de ação.

Os bioestimuladores de colágeno são uma opção eficaz para o tratamento de sinais de envelhecimento cutâneo, promovendo a formação de novo colágeno na pele e melhorando sua firmeza, elasticidade e viço. Diferentes tipos

de bioestimuladores de colágeno estão disponíveis, cada um com características específicas de mecanismo de ação e indicações clínicas. O conhecimento desses agentes é fundamental para a seleção adequada do tratamento e a obtenção de resultados satisfatórios para os pacientes (Fisher et al., 2024).

Os bioestimuladores de colágeno têm demonstrado eficácia clínica significativa no tratamento de diversos sinais de envelhecimento cutâneo. Estudos clínicos e ensaios randomizados têm relatado melhorias na firmeza, elasticidade e textura da pele após a aplicação desses agentes (Moyle et al., 2019). Em um estudo, pacientes tratados com ácido polilático apresentaram aumento na densidade dérmica e melhora na aparência das rugas faciais, com resultados duradouros por até 2 anos após o tratamento (Oliveira et al., 2017). Esses achados destacam a eficácia dos bioestimuladores de colágeno como uma opção terapêutica eficaz para o rejuvenescimento cutâneo (Moyle et al., 2019).

Além disso, os bioestimuladores de colágeno têm sido amplamente utilizados no tratamento da flacidez facial e do pescoço (Breithaupt & Fitzgerald, 2015). Estudos clínicos demonstraram que a hidroxiapatita de cálcio promove um aumento significativo na espessura da pele e na melhora da definição do contorno facial após o tratamento. Pacientes relataram uma aparência mais jovem e rejuvenescida, com resultados que perduraram por até 18 meses após a aplicação do bioestimulador (Oliveira et al., 2017).

Na figura 7, pode se verificar o experimento com paciente que foi submetida a tratamento de PLLA na face, enfatizando três pontos; mandíbula, arco do zigomático e malar. Na primeira foto antes do tratamento, segunda foto segue o planejamento do tratamento: áreas de aplicação com cânula (setas) e áreas de aplicação com agulha (X), terceira foto paciente 12 meses após a última das 3 aplicações de PLLA (1 frasco por sessão) (Garcia, Adriano Calcagnotto, 2011).

Figura 7 – Face submetida a tratamento de PLLA



Tratamento com ácido polilático em face feminina em diferentes planos e intuitos de tratamentos. Fonte: Calcagnotto Garcia, Rachael; Calcagnotto Garcia, Adriano 2011 – Surgical & CosmeticDermatology.

O Radiesse é altamente versátil e adequado para diversos aspectos do rejuvenescimento facial, incluindo restauração de volume, contorno e firmeza da pele. Diluído em diferentes proporções, pode melhorar cicatrizes de acne sem aumentar muito o volume, enquanto a diluição mais intensa possibilita um tratamento abrangente, promovendo endurecimento geral da pele e volume progressivo de forma natural e discreta. O experimento do artigo foi um rosto masculino, conforme mostra a Figura 8, que na primeira foto antes de realizar o procedimento, e na segunda foto, já com 8 semanas após injeções de 1,5ml de CaHA (Radiesse) diluído 1:1 com 1,5ml de lidocaína, com total de 3 seringas divididas em 2 sessões com intervalo de 4 semanas (Almeida et all 2018).

Figura 8 - Rosto masculino em tratamento com hidroxiapatita de cálcio.



Antes e depois de face masculina submetida a tratamento com CaHA (Radiesse)Fonte: Almeida et all 2018 — PRS Global Open.

Estudos clínicos têm relatado melhorias na firmeza, elasticidade e textura da pele, com resultados duradouros por vários meses após o tratamento. Além disso, os bioestimuladores de colágeno são eficazes no tratamento da flacidez facial e corporal, proporcionando resultados naturais e a longo prazo. Esses achados destacam a importância dos bioestimuladores de colágeno como uma ferramenta eficaz no arsenal terapêutico para o rejuvenescimento cutâneo (Bowler, 2018).

Como parte do processo natural de envelhecimento, a elasticidade e firmeza da parte superior dos braços começam a diminuir, o que aumenta a insatisfação das pessoas. Na figura 9, pode-se observar um experimento realizado na região dos braços. Na primeira foto, temos o antes, e na segunda foto, após 48 semanas, o depois, após a injeção de 1,5 ml de CaHA (Radiesse) diluído em 6 ml de lidocaína por lado. Observa-se uma notável melhoria a longo prazo na flacidez da pele (Almeida et al., 2018).

Figura 9 - Braço feminino tratado com hidroxiapatita de cálcio



Braço feminino submetido a tratamento com Radiesse. Fonte: Almeida et all 2018 – PRS Global Open.

Esses resultados evidenciam a eficácia clínica dos bioestimuladores de colágeno no tratamento da flacidez facial relacionada ao envelhecimento. Esses ativos têm demonstrado eficácia clínica significativa na abordagem de uma variedade de sinais de envelhecimento cutâneo, incluindo rugas, flacidez e perda de volume. (Breithaupt & Fitzgerald, 2015).

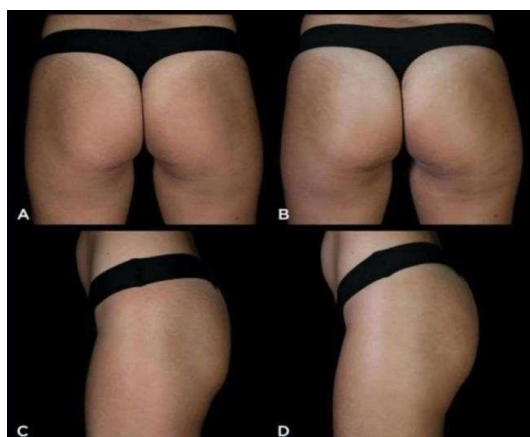
Embora o conceito de beleza corporal tenha evoluído ao longo do tempo, o tamanho e forma das nádegas continuam sendo um símbolo de feminilidade. O aumento subcutâneo das nádegas, conhecido como lifting de nádegas brasileiro, tornou-se popular devido à crescente importância da região glútea na atratividade física, especialmente em mulheres. Características esteticamente agradáveis incluem depressão lateral, prega glútea, fossetas supraglúteas, prega infraglútea e projeção glútea. Uma projeção glútea atrativa é definida por uma proporção específica entre pontos anatômicos (Silva, 2013).

As preferências quanto ao tamanho e formato das nádegas variam significativamente com idade, etnia e outros fatores. Os resultados estéticos alcançados com o uso do ácido poli-L-láctico são comparáveis aos obtidos com enxerto de gordura autóloga, porém sem as preocupações e o tempo associados



a um procedimento cirúrgico, nem a imprevisibilidade do comportamento da gordura. O ácido poli-L-láctico pode ser considerado uma ferramenta adicional para restaurar, corrigir ou suavizar deformidades faciais. Na figura 6, é possível observar o tratamento da área glútea com ácido polilático. Nas imagens A e C, temos o antes do tratamento. Três meses após a segunda sessão de administração de PLLA (Sculptra), utilizando a técnica Firm and Up para aumentar o volume e melhorar a projeção, nas figuras B e D, podemos ver os resultados. Foram realizadas duas sessões, com aplicação de dois frascos de PLLA em cada lado do glúteo, respeitando um intervalo de 30 dias entre elas (Sarubi et al., 2023).

Figura 10 - Tratamento de região glútea



Glúteo submetido a tratamento de ácido polilático. Fonte: Sarubi et al 2023.

Dentro do escopo desta revisão, um aspecto relevante que merece consideração é a diversidade de protocolos de tratamento e técnicas de administração utilizadas nos estudos analisados. Essa heterogeneidade pode influenciar os resultados e dificultar a comparação direta entre os diferentes estudos. Portanto, para avançar no campo da estética e rejuvenescimento da pele com bioestimuladores de colágeno, é essencial padronizar os protocolos de tratamento e as técnicas de avaliação. Isso não apenas facilitaria a interpretação dos resultados, mas também permitiria uma análise mais precisa



da eficácia e segurança desses agentes, contribuindo para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais robustas e orientadas por evidências (Sarubi et al 2023).

A segurança e tolerabilidade dos bioestimuladores de colágeno são aspectos fundamentais na prática clínica. Estudos têm demonstrado um perfil de segurança favorável, com baixa incidência de eventos adversos graves. Efeitos comuns incluem edema, eritema e hematomas, geralmente transitórios.

Destaca-se a importância de escolher um profissional habilitado e o uso da cânula, que oferece segurança e conforto ao paciente. Na figura 11, pode-se visualizar o design da cânula, que, apesar de pontiaguda, não é cortante (Fisher et al., 2024; Garcia & Garcia, 2011).

Figura 11 - Foto de microcânula tamanho 10x0,8mm



Imagem de cânula. Fonte: Garcia, Rachel Calcagnotto; Garcia, Adriano Calcagnotto, 2011 - Surgical & Cosmetic Dermatology.

Os bioestimuladores de colágeno têm demonstrado boa tolerabilidade em uma variedade de tipos de pele. Estudos clínicos relataram resultados satisfatórios em pacientes de diferentes etnias, com baixa incidência de reações adversas relacionadas à pigmentação ou cicatrização. Esses achados sugerem que os bioestimuladores de colágeno são seguros e eficazes em pacientes de diferentes origens étnicas e raciais, proporcionando uma opção terapêutica amplamente acessível para o rejuvenescimento cutâneo (Moyle et al., 2019).

A técnica de aplicação dos bioestimuladores de colágeno pode influenciar na segurança e tolerabilidade do procedimento. O uso de técnicas adequadas de esterilização e assepsia, bem como a seleção cuidadosa do local de injeção, podem minimizar o risco de infecções e complicações relacionadas

ao procedimento. Além disso, é essencial que o profissional esteja treinado e familiarizado com as características anatômicas da região a ser tratada, garantindo uma aplicação precisa e segura do bioestimulador (Breithaupt & Fitzgerald, 2015).

Embora os bioestimuladores de colágeno sejam geralmente seguros e bem tolerados, é importante realizar uma avaliação cuidadosa do paciente antes do tratamento para identificar quaisquer contraindicações ou condições médicas que possam aumentar o risco de complicações. Pacientes com histórico de alergias a componentes dos bioestimuladores, infecções cutâneas ativas ou doenças autoimunes podem não ser candidatos ideais para o tratamento com esses agentes. Portanto, uma abordagem individualizada e uma discussão detalhada dos potenciais riscos e benefícios do tratamento são essenciais para garantir a segurança e satisfação do paciente (Zhao et al., 2023).

Os bioestimuladores de colágeno são considerados seguros e bem tolerados na maioria dos pacientes, com baixa incidência de eventos adversos graves relatados. No entanto, é importante que o procedimento seja realizado por profissionais treinados e experientes, seguindo as melhores práticas clínicas e garantindo uma avaliação cuidadosa do paciente antes do tratamento. (Bowler, 2018).

A utilização dos bioestimuladores de colágeno na prática clínica requer considerações específicas relacionadas à técnica de aplicação, escolha do produto e manejo dos efeitos adversos. A seleção adequada do bioestimulador e a compreensão das características de cada produto são fundamentais para garantir resultados satisfatórios e minimizar complicações. Além disso, o conhecimento das técnicas de aplicação e dos cuidados pós tratamento dos produtos são essenciais para otimizar a segurança e eficácia do procedimento (Zhao et al., 2023).

Ao escolher um bioestimulador de colágeno, o profissional deve considerar fatores como a composição do produto, a concentração de ativos e a viscosidade da solução. Essas características podem influenciar na capacidade do bioestimulador de estimular a produção de colágeno, bem como na sua tolerabilidade e duração dos resultados. Além disso, é importante avaliar

as evidências científicas disponíveis sobre a segurança e eficácia de cada bioestimulador em diferentes indicações clínicas (Bae et al., 2016).

A técnica de aplicação dos bioestimuladores de colágeno também desempenha um papel importante no sucesso do tratamento. A profundidade e o volume de injeção, bem como a técnica de distribuição do produto na derme, podem influenciar na uniformidade dos resultados e na incidência de efeitos adversos. É fundamental que o profissional esteja familiarizado com as características anatômicas da região a ser tratada e utilize técnicas adequadas para minimizar o risco de complicações, como hematomas, irregularidades e infecções (Breithaupt & Fitzgerald, 2015).

É essencial fornecer orientações claras aos pacientes sobre os cuidados pré e pós-tratamento ativos em questão. Isso inclui recomendações sobre a preparação da pele antes do procedimento, como evitar o uso de produtos tópicos irritantes ou agressivos, e os cuidados a serem tomados após a aplicação, como evitar exposição solar excessiva e massagem local intensa. O acompanhamento regular dos pacientes após o tratamento também é importante para avaliar a evolução dos resultados e detectar precocemente qualquer complicação (Wu et al., 2019).

As considerações práticas na utilização dos bioestimuladores de colágeno são fundamentais para garantir a segurança e eficácia do tratamento. A escolha adequada do produto, a técnica de aplicação e os cuidados pré e pós-tratamento são aspectos essenciais a serem considerados pelo profissional durante a realização do procedimento. O conhecimento atualizado destes ativos e as melhores práticas clínicas são fundamentais para alcançar resultados satisfatórios e maximizar a satisfação do paciente (Shi et al., 2016).

## **CONCLUSÃO**

Portanto, há eficácia dos bioestimuladores de colágeno, especialmente os apontados na revisão, que são a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) e ácido poli- L-láctico (PLLA) no gerenciamento do envelhecimento facial, e pode ser visto em estudos de casos, mensurados por meio de imagens de antes e depois da submissão a tratamentos com estes.

A afirmação de que os pacientes apresentam uma melhora significativa nos sinais de envelhecimento após o tratamento com os ativos reforçam a importância dessas substâncias como aliados essenciais em procedimentos estéticos. No geral, a conclusão enfatiza de maneira clara e concisa a relevância dos bioestimuladores de colágeno, particularmente CaHA e PLLA, como componentes-chave na abordagem do tratamento do envelhecimento da pele.

O consenso é que os bioestimuladores não são uma solução definitiva para todos os aspectos do envelhecimento cutâneo, mas certamente é um forte aliado para preparar essa pele para uma abordagem multidisciplinar, e potencializar seus resultados. Vale frisar que um acompanhamento clínico contínuo e a orientação dos pacientes são essenciais para resultados positivos e duradouros. Em conclusão, esta revisão reforça o potencial dos bioestimuladores de colágeno como uma opção eficaz, com resultados naturais e duradouros, conciliado com a afirmação que a técnica e os ativos são seguros, porém não deixando de ressaltar a importância da prática personalizada e do desenvolvimento contínuo da pesquisa.

## **PERSPECTIVA**

Os resultados desta revisão destacam o potencial significativo dos bioestimuladores de colágeno como uma opção eficaz e segura para melhorar a qualidade da pele e combater os sinais de envelhecimento. Esses achados fornecem uma base sólida para a prática clínica e incentivam uma abordagem centrada no paciente para o uso desses tratamentos na área da estética.

É fundamental enfatizar a necessidade de educação contínua e treinamento especializado para profissionais de saúde que realizam tratamentos com bioestimuladores de colágeno. A rápida evolução das técnicas e tecnologias na dermatologia estética exige atualização constante com as últimas evidências científicas. Além disso, a capacitação adequada em técnicas de administração e gerenciamento de complicações é essencial para garantir a segurança e eficácia dos tratamentos, promovendo a satisfação do paciente..

Outro ponto a ser considerado é a importância da pesquisa contínua para explorar novas aplicações e combinações dos ativos. Embora o ácido polilático e a hidroxiapatita de cálcio tenham sido os principais focos desta revisão, há uma ampla gama de outros agentes e tecnologias em desenvolvimento que também podem desempenhar um papel significativo no rejuvenescimento da pele. Investigar novas formulações, combinações de ingredientes ativos e técnicas de entrega pode abrir novas oportunidades para otimizar os resultados e atender às necessidades específicas de diferentes tipos de pele e condições dermatológicas.

É importante reconhecer que esta revisão possui algumas limitações inerentes, como o possível viés de seleção de artigos e a heterogeneidade nos delineamentos dos estudos incluídos. No entanto, os resultados apresentados fornecem uma base sólida para a prática clínica e ressaltam a importância contínua da pesquisa nesse campo em constante evolução.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Almeida, A. T., Figueiredo, V., Cunha, A. L. G., Casabona, G., Faria, J. R.C., & Alves, E. V. (2019). **Recomendações de consenso para uso de hidroxiapatita de cálcio hiperdiluída (Radiesse) como agente bioestimulador facial e corporal.** Rev Cirur Plás Recons-Global Open, 7(3), 2160

BREITHAUPT, Andrew; FITZGERALD, Rebecca. **Collagen stimulators: poly-L-lactic acid and calcium hydroxyl apatite.** Facial Plastic Surgery Clinics, v. 23,n.4, p. 459-469, 2015.

BOWLER, Patrick J. **Impact on facial rejuvenation with dermatological preparations.** Clinical interventions in aging, p. 81-89, 2009.

CHIN, Toby; LEE, Yaelim; DREESEN, Oliver. **The role of cellular senescence in skin aging and age-related skin pathologies.** Frontiers in physiology, v. 14, p. 1297637, 2023.

CHIEN, Chia-Hung et al. **Local immunosuppressive microenvironment enhances migration of melanoma cells to lungs in DJ-1 knockout mice.** PloS one, v. 10, n. 2, p. e0115827, 2015

COLEMAN III, William P. **Injectable Fillers Principles and Practice.** 2011.

DA CUNHA, M. et al. **Poly-L-lactic acid injections in sagging body skin.** Surg Cosmet Dermatol, v. 8, n. 4, p. 322-327, 2016.

DE OLIVEIRA, Guilherme Bueno et al. **Correção do envelhecimento volumétrico de mãos: estudo comparativo entre preenchimento com hidroxiapatita de cálcio e ácido hialurônico.** Surgical & Cosmetic Dermatology, v. 9, n. 4, p. 285-289, 2017.

FISHER, Sean M. et al. **The emerging role of biostimulators as an adjunct in facial rejuvenation: A systematic review.** Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, v. 92, p. 118- 129, 2024.

FISHER, Gary J.; VARANI, James; VOORHEES, John J. **Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications.** Archives of dermatology, v. 144,n. 5, p. 666-672, 2008.

FLEISCHMAJER, R. et al. **Type I and type III collagen interactions during fibrillogenesis.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 580, p. 161-175,1990.

FLYNN, Timothy Corcoran. **Botulinum toxin: examining duration of effect in facial aesthetic applications.** American journal of clinical dermatology, v. 11, p. 183-199, 2010.

GHEDUZZI, Dealba et al. **Matrix Gla protein is involved in elastic fiber calcification in the dermis of pseudoxanthoma elasticum patients.** Laboratory investigation, v. 87, n. 10, p. 998-1008, 2007.

GARCIA, Rachel Calcagnotto; GARCIA, Adriano Calcagnotto. **Uso de microcanúlas em tratamentos de restauração do volume facial com ácido poli- L-lático.** Surgical & Cosmetic Dermatology, v. 3, n. 1, p. 74-76, 2011.

HOLCK, David EE; NG, John D. **Facial skin rejuvenation.** Current Opinion in Ophthalmology, v. 14, n. 5, p. 246-252, 2003.

LUEBBERDING, S.; KRUEGER, N.; KERSCHER, M. **Age-related changes in skin barrier function—quantitative evaluation of 150 female subjects.** International journal of cosmetic science, v. 35, n. 2, p. 183-190, 2013.

MOYLE GJ.; LYSAKOVA L.; BROWN S.; SIBTAIN N.; HEALY J.; PRIEST C.;

MANDALIA S.; BARTON SE. **A randomized open-label study of immediate versus delayed poly lactic acid injections for the cosmetic management of facial lipotrophy in persons with HIV infection.** HIV Med. 2004 v.5, n. 2, p. 82-7, 2004.

PROKSCH, Ehrhardt; BRANDNER, Johanna M.; JENSEN, Jens-Michael. **The skin: an indispensable barrier.** Experimental dermatology, v. 17, n. 12, p. 1063-1072, 2008.

QUAN, Taihao et al. **Matrix-degrading metalloproteinases in photoaging.** In: Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. Elsevier, 2009. p. 20-24.

RAMASAMY, S. et al. **The role of the skin microbiota in acne pathophysiology.** British Journal of Dermatology, v. 181, n. 4, p. 691-699, 2019.

ROMAGNOLI, Marina; BELMONTESI, Magda. **Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice.** Clinics in dermatology, v. 26, n. 2, p. 123-159, 2008.

RITTIÉ, Laure; FISHER, Gary J. **UV-light-induced signal cascades and skin aging.** Ageing research reviews, v. 1, n. 4, p. 705-720, 2002.

SILVA, Rosangela Maria Santini Ferreira da; CARDOSO, Gustavo Félix. **Usodo ácido poli-L- láctico como restaurador de volume facial.** Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, v. 28, p. 223-226, 2013.

Silveira I, Martinez B; (23 de junho de 2022) **Aumento glúteo bilateral com microesferas hiperdiluídas de hidroxilapatita de cálcio realizado usando o Bella Vida Instant Brazilian Butt Lift (BBL)™.** Cureus 14(6): e26261. DOI 10.7759/cureus.26261.

SARUBI, Juliana et al. **Targeted and Individualized Gluteal Poly-L-Lactic**



**Acid Injection for Optimal Aesthetic Results in the Gluteal Region.** The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, v. 16, n. 6, p. 30, 2023.

SARUBI, Juliana. **Xô, flacidez! Conheça os benefícios da bioestimulação com o ácido poli-L-lático**, site Globo.com, Revista digital Marie Claire, publicado em 28/06/2019. Disponível em: URL <https://revistamarieclaire.globo.com/Publicidade/Sculptra/noticia/2019/06/xo-flacidez-conheca-os-efeitos-do-bioestimulador-sculptra.html>. Acesso em: 25/05/2024.

SHI, Xiao-hua et al. **Complications from nasolabial fold injection of calcium hydroxylapatite for facial soft-tissue augmentation: A systematic review and meta-analysis.** Aesthetic Surgery Journal, v. 36, n. 6, p. 712-717, 2016.

VIERKÖTTER, Andrea et al. **Airborne particle exposure and extrinsic skinaging.** Journal of investigative dermatology, v. 130, n. 12, p. 2719-2726, 2010.

VARANI, James et al. **Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation.** The American journal of pathology, v. 168, n. 6, p. 1861-1868, 2006.

VISCOMI, Bianca et al. **Contouring Plus: A Comprehensive Approach of the Lower Third of the Face with Calcium Hydroxylapatite and Hyaluronic Acid. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 911-924, 2023.

XU, Hui et al. **Reactive oxygen species in skin repair, regeneration, aging, and inflammation.** Reactive oxygen species (ROS) in living cells, v. 8, p. 69-88, 2018.

ZHAO, Hongyi et al. **Evidence Based Medicine in Facial Plastic Surgery:**

**Efficacy and Safety of Polycaprolactone in Treating Nasolabial Folds: A Prospective, Multicenter, and Randomized Controlled Trial.** BAE, Byunggi et al. **Safety and long-term efficacy of forehead contouring with a polycaprolactone-based dermal filler.** *Dermatologic Surgery*, v. 42, n. 11, p. 1256-1260, 2016. *Facial Plastic Surgery*, v. 39, n. 3, p. 300, 2023.