**FACULDADE SETE LAGOAS- FACSETE**

**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO FACIAL**




**Maria Clara Ferreira Guimarães**

# BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO: Uma revisão de literatura

**Uberlândia**

**2022**

**Maria Clara Ferreira Guimarães**

# BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO: Uma revisão de literatura

Monografia apresentada ao curso de pós graduação da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Prof. Dra. Liliane M. B. Ceccon

Área de concentração: Odontologia

**Uberlândia**

**2022**

# BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO: Uma revisão de literatura

*COLLAGEN BIOSTIMULATORS AND THEIR BENEFITS IN THE AGING PROCESS: A literature review*

Maria Clara Ferreira Guimarães[1]
Liliane Minglini Barbosa Ceccon[2]

[1]Aluna do curso de pós graduação em Harmonização Facial, FACSETE.
[2]Docente do curso de pós graduação em Harmonização Facial, FACSETE.

**FACULDADE SETE LAGOAS- FACSETE**

**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO FACIAL**

**Maria Clara Ferreira Guimarães**

# BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO E SEUS BENEFÍCIOS NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO: Uma revisão de literatura

Monografia apresentada ao curso de pós graduação da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

_____

_____

**UBERLÂNDIA**

**2022**

## DEDICATÓRIA

Esse é um trabalho que fecha mais uma etapa de minha vida. Uma etapa cheia de sonhos, força de vontade e superação. Estar diante da Harmonização Orofacial era como enxergar um caminho sinuoso e sombrio, hoje posso dizer que esse trajeto se tornou bem mais simples e claro. Acima de tudo agradeço à Deus, pois é Ele que caminha ao meu lado todos os dias de minha vida.
Agradeço meus professores pelos ensinamentos e atenção sempre. Aos meus colegas de turma, em especial Cristina e Deborah, que me acolheram com carinho e respeito, agraciando-me com suas amizades.
Aos meus pais que me ajudaram e incentivaram nessa trajetória.

## RESUMO

A estética tem dominado o mercado mundial, em relatório publicado no ano de 2018 a empresa Market Research Engine já mensurava a estimativa de que até o ano de 2024 deverá ultrapassar a marca de 21 bilhões de reais movimentados. A sociedade e a mídia impõem os padrões estéticos considerados ideais, e as pessoas cada vez mais buscam incessantemente alcança-los. O envelhecimento é o maior vilão nesse contexto, manter uma pele natural, sem sinais de expressão acentuados e preservando a beleza da juventude. Para isso procedimentos minimamente invasivos e não cirúrgicos lideram o mercado, os bioestimuladores de colágeno chegam com uma proposta preventiva para o envelhecimento, com uma diversidade de produtos e técnicas para diferentes tipos de idade e de pele, visto que após os 30 anos, principalmente as mulheres tem um débito muito grande de colágeno facial e corporal. O objetivo deste trabalho é uma revisão literária abordando os bioestimuladores, suas características e benefícios principalmente na prevenção do envelhecimento.



Palavras-chave: Harmonização orofacial. Bioestimuladores. Envelhecimento

**ABSTRACT**

Aesthetics has dominated the world market, in a report published in 2018, the company Market Research Engine already measured the estimate that by the year 2024 it will exceed the mark of 21 billion reais moved. Society and the media impose aesthetic standards considered ideal, and people increasingly seek to achieve them. Aging is the biggest villain in this context, maintaining a natural skin, without accentuated signs of expression and preserving the beauty of youth. For this, minimally invasive and non-surgical procedures lead the market, collagen biostimulators come with a preventive proposal for aging, with a diversity of products and techniques for different types of age and skin, since after 30 years, mainly the women have a very large amount of facial and body collagen. The objective of this work is a literary review approaching the biostimulators, their characteristics and benefits mainly in the prevention of aging.

Key-words: Orofacial harmonization. Biostimulators. Aging

**Sumário**

**1 INTRODUÇÃO ..... 11**
**2 DESENVOLVIMENTO ..... 13**
**2.1 MATERIAL E MÉTODOS ..... 13**
**2.2 REFERENCIAL TEÓRICO ..... 13**
**2.3 RESULTADOS ..... 15**
**2.4 DISCUSSÃO ..... 15**
**3 CONCLUSÃO ..... 21**
**REFERÊNCIAS ..... 22**

# 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fator não modificável nos seres humanos, é fisiológico e tende a manifestar os primeiros sinais principalmente a partir dos 30 a 40 anos, com a redução da função das células epiteliais e déficit comprovado de colágeno e elastina. Mas a forma como envelhecer vem sofrendo grandes modificações, fatores intrínsecos e extrínsecos estão sendo cada vez mais investigados pelo seu papel fundamental nesse processo que é progressivo, tratamentos a fim de repor essas proteínas (colágeno e elastina) estão sendo cada vez mais estudados. (BARBARA, 2017).

Como ressalta Addor (2015) a flacidez decorrente da perda de densidade e espessura dérmica, pode estar relacionada a várias condições, de envelhecimento (tanto intrínseco quanto extrínseco), que levam a ruptura das fibras de colágeno. Os fatores extrínsecos do envelhecimento se resumem em agressões externas que vão acumulando seus efeitos prejudiciais sobre a pele: tabagismo, etilismo, má alimentação, ganho de massa corporal excessivo, poluição atmosférica, além de outros hábitos nocivos, mas o principal fator extrínseco é a exposição excessiva a luz solar que promove redução de colágeno e fibrina e consequentemente perda de sustentação da pele. (FERRAZ, 2021).

Ferraz (2021) ainda traz que os fatores intrínsecos são os relacionados a própria composição da pele, mais especificamente a derme, onde o colágeno e outros componentes da matriz passam a ser produzidos em menor quantidade, o temido envelhecimento propriamente dito. Há diminuição de densidade e espessura e a pele vai adquirindo cada vez mais aspecto flácido, deixando sinais clássicos como as rugas e manchas.

O colágeno é sem dúvida de fundamental importância no processo do envelhecimento, é a principal proteína produzida pelo nosso organismo, cerca de 40% de todas as proteínas, sua principal função é dar sustentação, resistência e elasticidade a nossa pele, aos 18 anos a perda de produção dessa proteína inicia sua queda, próximo aos 40 anos, principalmente nas mulheres essa diminuição se concretiza, podendo chegar a perdas de 1% ao ano. (ZAGUE, 2015)

Descreve-se na literatura com Coimbra (2014), que na juventude, o rosto tem um formato de triângulo invertido, o que significa um terço inferior menos proeminente que o terço médio que se manifesta bem definido. Porém com o processo do envelhecimento e a mudança nas estruturas faciais essas projeções vão se perdendo: ossos, compartimentos de gordura e volume tecidual começam a declinar.

Diante da busca constante por se retardar o processo de envelhecimento, vários tratamentos já se encontram a disposição no mercado estético principalmente, alguns mais invasivos, outros menos, desde ingestão de cápsulas de uso oral de colágeno até os injetáveis. Alguns com colágeno hidrolisado em sua fórmula, outros a base de peptídeo de colágeno, que possui uma maior absorção, porém todos com a mesma finalidade, devolver hidratação, elasticidade e melhora no aspecto da pele. (PORFÍRIO, 2016).

Lima (2020) considera os procedimentos minimamente invasivos para estímulo de colágeno como uma abordagem moderna e eficaz, inovando a prática do preenchimento facial, anteriormente, sem cunho estimulador, o conceito clássico de preenchimento dos sinais típicos do envelhecimento vem sendo substituído pela necessidade de devolver a preciosa proteína da sustentação e elasticidade da pele, os bioestimuladores de colágeno ganham notoriedade indiscutível e se consolidam no mercado estético.

Attenello (2015) enfatiza ainda que com a variabilidade de preenchedores e bioestimuladores disponíveis, é preciso ter conhecimento técnico da composição, tanto quanto de suas propriedades biofísicas, aplicabilidade e indicação de cada produto, para assegurar os resultados.

O objetivo desse trabalho foi através de uma revisão de literatura caracterizar os bioestimuladores de colágeno expor suas indicações e benefícios, afim de esclarecer sobre as possibilidades de um envelhecimento facial mais lento, e da amenização de seus sinais.

# 2 DESENVOLVIMENTO

## 2.1 Materiais e Métodos

O trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura de caráter descritivo, utilizando os bancos de dados como: Google Scholar; Scielo; Medline. Os descritores mais utilizados foram: Bioestimuladores de colágeno; harmonização facial, envelhecimento, pele.

Os critérios de inclusão foram a partir de dados que estavam dentro dos anos estabelecidos para seleção do material abordado, que foi de 2006 a 2021 e de conteúdos que contemplavam o assunto bioestimuladores de colágeno, abrangendo a farmacologia, indicações e complicações do uso dessa substância em procedimentos terapêuticos e estéticos facial. Foram utilizadas ao todo 37 referências para construção dos elementos textuais deste presente trabalho.

Foram excluídos um total de 35 artigos, dos quais os dados que não eram relevantes ao desenvolvimento do trabalho, como informações repetidas, dados com publicação anterior a 2006, que não justificavam os parâmetros estabelecidos para inclusão.

## 2.2 Referencial Teórico

As consequências do envelhecimento são muito ligadas a fatores psicológicos, totalmente relacionados a auto estima, tanto homens quanto mulheres, estão em busca de retardar o envelhecimento e seu sinais desagradáveis, e manter uma aparência de jovialidade e bem estar. (AGUIAR, 2018).

De acordo com Miranda (2015) os preenchedores tem tido papel importante nos tratamentos contra o envelhecimento, tratando desde linhas finas de expressão até reposição de conteúdo perdido como zonas de gordura e perdas ósseas, os bioestimuladores além do papel preenchedor também fazem a bioestimulação de colágeno, eles têm ação em camadas mais profundas da

pele, como a derme e tecido subcutâneo, melhorando sua aparência, elasticidade e hidratação.

Monteiro (2010) proprôs uma classificação aos bioestimuladores quanto à sua durabilidade e a absorção pelo organismo, existindo os biodegradáveis, que tem sua absorção pelo próprio organismo, através de mecanismos fagocitários naturais, e semipermanentes, que possuem duração entre 18 meses e 5 anos.

Dentro dessa categoria semipermanentes estão: o ácido Poli L -láctico (PLLA), hidroxiapatita de cálcio (CaHA), e a policaprolactona (PCL). (AVELAR 2018). Também existe o bioestimulador classificado como não biodegradável, que não é fagocitado e permanece indefinidamente no organismo. Nessa categoria está o polimetilmetacrilato (PMMA). (MIRANDA 2015).

O PLLA (Sculptra® ou New-Fill®) é um polímero biocompatível injetável, totalmente sintético composto por microparticulas biodegradáveis e reabsorvíveis, que estimula a neogênese do colágeno. (FLORES, 2011; BEER, 2009). Trata-se de polímero sintético produzido a partir da fermentação do açúcar proveniente do milho.[12,13] É composto por micropartículas de PLLA, que medem entre 40-63 µm de diâmetro, sendo o ingrediente ativo do produto; carboximetilcelulose de sódio, que age como um emulsificante para melhorar a reidratação e o manitol não pirogênico, que ajuda na liofilização das partículas. (FITZGERALD, 2011; LAM, 2006; SANTINI, 2013; SCHIERLE, 2011).

A hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um bioestimulador de colágeno injetável sintético, conhecido no Brasil pelos nomes comerciais (Radiesse®) e (Rennova® Diamond Lido) ambos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).[18] Com relação a sua composição química, é composto principalmente pela CaHA, tendo 30% de microesferas sintéticas de hidroxiapatita de cálcio, que são esféricas e uniformes, variando entre 25 e 45 µm de diâmetro, e 70% de um gel transportador aquoso, composto por carboximetilcelulose de sódio, água estéril e glicerina. (ATTENELLO, 2015; LOGHEM, 2015; JACOVELLA, 2008).

A policaprolactona (PCL) (Ellansé®) é um novo estimulador de colágeno biodegradável, introduzido no mercado estético em 2009. (BENTKOVER, 2009; KIM, 2015). Esse preenchedor é composto por 30% de microesferas sintéticas de PCL suspensas em meio aquoso de gel transportador de carboximetilcelulose

(CMC) a 70%, as microesferas de PCL possuem diâmetro entre 25-50 µm, são totalmente esféricas e lisas, com tamanho uniforme, diferindo das partículas de PLLA que possuem uma morfologia rugosa, não uniforme e planas com formato pontiagudo. (GALADARI, 2015; MOERS-CARPI, 2013).

Os bioestimuladores de colágeno são uma ótima opção no tratamento para o rejuvenescimento facial, visto sua capacidade de estimular a formação de um novo colágeno através de processo inflamatório local. Esse mecanismo de ação foi investigado por Goldberg e colaboradores (2013). Yutskovska, Kogan e Leshunov (2014), e Kim e Abel (2013), tendo todos confirmado essa resposta tecidual humana.

### 2.3 Resultados

São três os principais tipos de bioestimuladores presentes no mercado: Hidroxiapatita de Cálcio, Ácido Poli L Latico e Policaprolactona. Lançados por por marcas distintas, cada um a base de um pricípio ativo, com diferentes formas de injeção, a depender da indicação para cada paciente. A função de todos abrange a bioestimulação de colágeno de forma efetiva, e localizada diretamente na pele. Resultados comprovados e amplamente discutidos hoje na literatura, nos mostram que os bioestimuloadores revolucionarão os conceitos de estética.

### 2.4 Discussão

Haddad (2017) Considera o bioestimulador de colágeno, um produto imunologicamente inerte e biocompatível, o PLLA apresenta a vantagem de não requerer testes pré-tratamento, é classificado como um preenchedor semipermanente, com resultados que perduram cerca de 24 meses[30,31,16,32] No entanto, Rendon (2012) através de uma revisão retrospectiva avaliou os resultados estéticos de longo prazo de 100 pacientes injetados com PLLA, acompanhados por até 5 anos, relatou durações prolongadas até 4 anos após a correção completa, sem necessidade de retoques em alguns casos, principalmente em pacientes com menos de 55 anos de idade. Essa variabilidade na duração do efeito, está relacionada com vários fatores específicos do paciente (idade, sexo, qualidade da pele, base da estrutura óssea, fototipo e alimentação)

que podem influenciar na duração total do efeito, no entanto, são necessários mais estudos acerca dessas variabilidades.

O PLLA é um produto biodegradável, tendo sua degradação por hidrólise não enzimática, onde os polímeros poliláticos são transformados em monômeros de ácido lático que são metabolizados em dióxido de carbono (CO2) e água (H2O), sendo eliminado totalmente do corpo através da urina, fezes e sistema respiratório. (DONIS, 2015).

Fitzgerald (2011) mostra que a apresentação comercial do PLLA é um pó liofilizado (sem partículas de água) em um frasco estéril, que requer reidratação antes da injeção. O fabricante recomenda usar 5 mL de água destilada para cada frasco, e manter este em repouso por pelo menos 2 horas, afim de garantir a hidratação completa. Contudo, Schierle e Casas (2011), e Rendon (2012), baseados em suas experiências clínicas, recomendam tempo de repouso e diluições maiores, devido à significativa redução nas taxas de nodularidade, além de tornar a injeção mais fácil, uma distribuição mais uniforme do produto e menor risco de obstrução da agulha são comuns diluições com volume total entre 6 e 8 mL, sendo 6 mL da suspenção de PLLA e água destilada, e 2 mL de lidocaína a 2% com ou sem epinefrina, que deve ser adicionada imediatamente antes da aplicação.

Seu mecanismo de ação para estimular a neocolagênese começa com uma resposta inflamatória subclínica localizada. Uma vez injetado, as grandes partículas de PLLA atraem um grande número de macrófagos (que por não conseguirem fagocitar as partículas, unem-se formando outro tipo de célula inflamatória maior, chamada de Célula Gigante, linfócitos e fibroblastos. Uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individual à medida que o PLLA é metabolizado, resultando no aumento da deposição das fibras de colágeno pelos fibroblastos, tendo como resultado final um aumento subsequente da espessura dérmica. (RENDON, 2012).

Miranda (2015) afirma que a hidroxiapatita é produzida naturalmente no corpo humano, sendo encontrada nos dentes e ossos, é considerada também um produto biocompatível, com alto grau de segurança, devido baixa resposta inflamatória, determinada pela característica de superfície lisa e tamanho regular das micropartículas. Apresenta alta viscoelasticidade, o que significa que após a

aplicação o material preenchedor permanecerá no local da injeção, sem que haja migração para outras áreas circundantes.

Uma vez injetada, a CaHa, promove uma correção imediata no local, onde o gel carreador começa a ser dissipado de forma gradual cerca de 2 a 3 meses após a aplicação, deixando apenas as microesferas, as quais além de induzirem a uma resposta fibroblástica, estimulando a formação de novo colágeno, atuam como um arcabouço de sustentação para os novos tecidos formados. (JACOVELLA, 2008). Com o objetivo de comparar a neocolagênese e produção de elastina produzida pela CaHA e pelo ácido hialurônico (HA), Yutskovskaya, Kogan e Leshunov (2014), realizaram um estudo histomorfológico randomizado com 24 mulheres tratadas com dose únicas de produtos, as quais foram avaliadas através de biópsias 4 e 9 meses após a aplicação, tendo os resultados evidenciado uma remodelação tecidual mais ativa nas pacientes tratadas com CaHA, em comparação com o HA.

Com mais de 20 anos de uso na área médica, a hidroxiapatita de cálcio é comercializada pronta para uso, em seringas descartáveis de 0,8 mL e 1,5 mL, não necessitando de manuseio especial, sendo apenas recomendado pelo fabricante a homogeneização do produto. (MIRANDA, 2015) Devido a necessidade de anestesiar a região tratada antes da aplicação do produto, por meio de infiltração ou bloqueio regional com anestésico local, um protocolo aprovado pela FDA possibilita realizar diluições da CaHA com lidocaína, a fim de tornar a experiência mais agradável para os pacientes, e facilitando a extrusão do material através da agulha/ cânula, além de tudo diminui a distorção local causada pela aplicação prévia do anestésico local. Essa homogeneização é realizada com o auxílio de um conector Luer Lock, sendo recomendado no mínimo de 15 a 20 movimentos de mizagem. (FLORES, 2011)

Inicialmente, a hidroxiapatita de cálcio recebeu aprovação do FDA em 2006 para o tratamento de rugas e dobras nasolabiais, além de lipoatrofia facial associada ao HIV, tornando-se o segundo material preenchedor a receber a aprovação do FDA. (ATTENELLO 2015). Demonstrando os resultados satisfatórios nesses casos, Rauso et al (2013) realizaram um estudo clínico prospectivo, avaliando a segurança e eficácia da reabilitação em uma única etapa, de 26 pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV, tratados com injeções de CaHA. Todos os pacientes apresentaram uma boa tolerância as

sessões de reabilitação em uma etapa, sendo relatada uma alta satisfação com os resultados, com estabilidade de 3 meses ao final dos casos. Esses resultados corroboraram com o estudo prospectivo de 12 meses realizado por Carruthers A. e Carruthers J. (2008), o qual também avaliou a segurança e efetividade do tratamento com CaHA em lipoatrofia facial associada ao HIV, onde todos os 30 pacientes tratados responderam de forma adequada, com resultados satisfatórios e seguros.

Em relação a Policaprolactona, Após a injeção nos tecidos moles, há uma correção imediata no local, assim como ocorre quando injetada a CaHA, no entanto, esse volume é perdido em algumas semanas, quando o gel carreador de CMC é gradualmente reabsorvido por macrófagos, enquanto as microesferas de PCL desempenham a principal característica do produto, a estimulação de novo colágeno, que substitui o volume do transportador reabsorvido em torno das microesferas. (KIM, 2015). É um preenchedor dérmico biocompatível e bioabsorvível, que tem sido estudado e bem documentado desde 1980. As cadeias de PCL são divididas através da hidrólise das ligações ésteres, resultando em ácido hidroxicapróico e água, que são reabsorvidos por vias metabólicas e rapidamente excretados através da urina e fezes. (SUN, 2006).

Com relação a sua durabilidade, Goodwin (2018) aponta comercialmente 4 versões de preenchimento dérmico à base de PCL: Ellansé-S®, Ellansé-M®, Ellansé-L®, Ellansé-E®; com longevidade esperada de 1, 2, 3 e 4 anos, respectivamente. (BAE, 2016). A única característica diferente entre as versões, que resulta na diferença de longevidade dos produtos, é o comprimento médio inicial das cadeias poliméricas individuais nas microesferas e o número de ligações éster, que aumentam em cada um dos produtos, e que se dividem progressivamente até o tamanho final de degradação. Somente nesse momento que as microesferas colapsam, perdendo o efeito de andaime e, portanto, o volume ligado à neocolagênese.

Comparando o início do efeito volumizador, existe uma diferença entre as substâncias: o PLLA não possui um efeito imediato, já a CaHA, PCL e PMMA assim que injetados provocam uma correção imediata, tendo a dissipação do seu gel carreador de forma mais lenta que no PLLA, mas todos tem seu efeito alcançado de forma progressiva e gradual. Com isso, é importante informar ao paciente que os resultados são visíveis com o passar do tempo. Há uma grande

diferença entre os produtos com relação à longevidade dos efeitos. A hidroxiapatita de cálcio, policaprolactona e o ácido poli-L-láctico são considerados biodegradáveis e semipermanentes, tendo a CaHA o menor tempo de duração quando comparada ao PLLA e PCL, em média de 12 a 18 meses, podendo chegar até 24 meses. Já o ácido poli-L-láctico apresenta efeitos mais duráveis, de até 4 anos sem necessidade de retoques, conforme o estudo de Rendon (2012). A policaprolactona diferentemente dos outros dois bioestimuladores semipermanentes, possui no mercado quatro versões que apresentam diferentes longevidades de 1 até 4 anos, sendo um ponto positivo, pois o paciente tem a opção de escolher a versão que deseja, e consequentemente o tempo de efeito do produto. No entanto, a duração dos efeitos pode variar devido a fatores específicos de cada paciente, que precisam ser estudados em cada caso.

No tratamento de pacientes com cicatrizes de acne, Sadiki e Palmisano (2009), em seu estudo com o PLLA, relataram resultados favoráveis; o que também foi relatado nos estudos realizados por Daines e Williams (2013) com a CaHA, e Lemperle e colaboradores (2010) com o PMMA. Diante disso, os resultados em pacientes com cicatrizes de acne tratados com PLLA, CaHA e PMMA são satisfatórios, no entanto, não foram encontrados relatos de pacientes tratados com a PCL nesses casos. Com relação ao uso dos produtos no tratamento de pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV, os estudos de Rauso et al (2013) e Carruthers A. e Carruthers J. (2008) utilizando a CaHA demonstraram resultados altamente satisfatórios, assim também como nos estudos de Bassichis et al. (2012) e Dornelas et al (2013) com o PLLA e PMMA, respectivamente. Novamente não foram encontrados estudos relacionados a PCL no tratamento nesses tipos de casos.

Com relação ao uso dos produtos no tratamento de pacientes com lipoatrofia facial associada ao HIV, os estudos de Rauso et al (2013) e Carruthers A. e Carruthers J. (2008) utilizando a CaHA demonstraram resultados altamente satisfatórios, assim também como nos estudos de Bassichis et al. (2012) e Dornelas et al (2013) com o PLLA e PMMA, respectivamente. Novamente não foram encontrados estudos relacionados a PCL no tratamento nesses tipos de casos.

Embora os bioestimuladores de colágeno sejam uma ótima opção para o tratamento de várias áreas da face, os estudos mostraram que algumas áreas são mais propensas a efeitos adversos no local da injeção, sendo contraindicadas as regiões periorbicular, periorbital, lábios e glabela, devido grande ação muscular, sendo comum formação de nódulos. Além disso, não é recomendada a combinação de bioestimuladores permanentes (PMMA) ou silicone com qualquer outro bioestimulador, por haver grande risco de formação de granulomas, comprovado por Rendon (2012).

Assim como os preenchedores dérmicos, todos os produtos bioestimuladores de colágeno são bem tolerados, no entanto, é comum após a aplicação o desconforto, hematomas, eritema ou edemas locais, leves e transitórios, com resolução espontânea. As complicações sistêmicas são mais raras. No estudo de Daines e Williams (2013) com o PLLA e a CaHA foi apresentado um baixo índice de eventos adversos, sendo relatados nódulos não inflamatórios, pápulas, granulomas, celulite e necrose. A policaprolactona até 2018 não apresentava nenhum relato de efeitos adversos além dos mais comuns e leves relacionados à injeção, tendo seu primeiro caso relatado de granuloma no estudo de Srzypek e colaboradores (2018). Acredita-se que estes estejam relacionados a considerações técnicas, que podem ser evitados com planejamento e técnicas adequadas.

## 3. CONCLUSÃO

A principal indicação dos produtos bioestimuladores é a melhoraria do aspecto da pele, seja atuando na perda de espessura, na flacidez ou até mesmo no surgimento de sinais de expressão. Age nas diversas camadas da pele, e devolvem a ela um aspecto mais jovem e natural.

Os bioestimuladores de tem como proposta inovadora a prevenção ao envelhecimento, e não somente o tratamento para as regiões já fragilizadas, apresenta uma variedade satisfatória de produtos disponíveis no mercado para diferentes indicações, são versáteis e de fácil manuseio, porém é necessário sempre capacitação para injeção dos mesmos, respeitando sempre as regiões permitidas e a quantidade adequada a cada uma.

# REFERÊNCIAS

ADDOR, F. A. S. Influência de um suplemento nutricional com peptídeos de colágeno nas propriedades da derme. **Surgical and Cosmetic Dermatology** , São Paulo , v. 7, n. 2, p. 116-121, jun./2015. Disponível em: https://pdfs.semanticscholar.org/8cf9/6c2cfb15848d53bfc56f370657d132bacf69.pdf?_ga=2.154399096.1711570272.1651096227-1972586347.1636722544. Acesso em: 1 abr. 2022.

AGUIAR, Adriana De; SILVA, A. B. D; CAMARGO, Brigido Vizeu. Envelhecimento e Prática de Rejuvenescimento: Estudo de Representações Sociais. **Psicologia: Ciência e Profissão**, Santa Catarina, v. 38, n. 3, p. 494-506, set./2018. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1982-37030004492017. Acesso em: 1 abr. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta de produtos para saúde**. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br.. Acesso em: 1 abr. 2022.

ATTENELLO, Natalie Huang; MAAS, Corey S. Injectable fillers: review of material and properties. **Facial Plast Surg.**, New York, v. 31, n. 01, p. 29-34, fev./2015. Disponível em: https://doi.org/10.1055/s-0035-1544924. Acesso em: 5 abr. 2022.

AVELAR, Luiz Eduaro; CAZERTA, Camila Eduardo. The improvement of the skin quality with the use of PLLA. **Journal of Dermatology & Cosmetology**, Belo Horizonte , v. 2, n. 2, p. 101-102, mar./2018. Disponível em: https://doi.org/10.15406/jdc.2018.02.00052. Acesso em: 1 abr. 2022.

BARBARA *et al*. Uso da micropuntura no tratamento de rugas.. **Fisioterapia Brasil**, Curitiba, v. 18, n. 4, p. 481-488, jul./2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/329838230_Uso_da_micropuntura_no_tratamento_de_rugas. Acesso em: 1 abr. 2022.

BAE, Byung-ryong; LEE, Gyu Yeong; HONG, Kyungkook. Safety and Long-Term Efficacy of Forehead Contouring With a Polycaprolactone-Based Dermal Filler. Dermatologic Surgery , Korea, v. 42, n. 11, p. 1256-1260, nov./2016. Disponível em: https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000913. Acesso em: 12 abr. 2022.

BEER, Kenneth. Dermal Fillers and Combinations of Fillers for Facial Rejuvenation. **Dermatologics clinics** , Estados Unidos, v. 27, n. 7, p. 427-432, out./2009. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.det.2009.08.011. Acesso em: 1 abr. 2022.

BENTKOVER, Stuart H.. The biology of facial fillers. **Facial Plast Surg**, Boston, v. 25, n. 2, p. 73-85, mai./2009. Disponível em: https://www.thieme-

connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1220646. Acesso em: 19 abr. 2022.

DD, Coimbra; NC, Uribe; BS, Oliveira. Quadralizacao facial no processo do envelhecimento. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 65-71, dez./2013. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/1017/2014_65.pdf. Acesso em: 1 abr. 2022.

DONIS, A. A. et al. Revisión de materiales de relleno: subtítulo do artigo. Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica: subtítulo da revista, Mexico, v. 13, n. 3, p. 54-64, set./2015. Disponível em: https://dcmq.com.mx/edicion-julio-septiembre-2015-volumen-13-n%C3%BAmero-3/390-revisi%C3%B3n-de-materiales-de-relleno.html. Acesso em: 11 abr. 2022.

FERRAZ, I. N. et al. Impactos dos fatores extrínsecos no envelhecimento precoce: Uma reflexão teórica. Research, Society and Development, Bahia, v. 10, n. 6, p. 1-7, mai./2021. Disponível em: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15761. Acesso em: 6 abr. 2022.

FIGUEIREDO, Vitor Manuel. A fivepatient prospective pilot study of a polycaprolactone based dermal filler for hand rejuvenation. **Journal Innovention**, Lisboa, v. 12, n. 1, p. 73-77, fev./2013. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1111%2Fjocd.12020. Acesso em: 4 abr. 2022.

FITZGERALD, Rebecca; VLEGGAAR, Danny. Facial volume restoration of the aging face with poly-l-lactic aciddth. **Dermatol Ther**, California, v. 24, n. 1, p. 2-27, jan./2011. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01375.x. Acesso em: 13 abr. 2022.

FLORES, Ismael Cheng; GONZÁLEZ, J. L. M. Materiales de relleno en dermatología. **Dermatologia Cosmética**, México, v. 9, n. 4, p. 275-283, out./2011. Disponível em: https://biblat.unam.mx/es/revista/dermatologia-cosmetica-medica-y-quirurgica/articulo/materiales-de-relleno-en-dermatologia. Acesso em: 1 abr. 2022.

GOLDBERG, D. et al. Single-Arm Study for the Characterization of Human Tissue Response to Injectable Poly-L-Lactic Acid. Dermatologic Surgery, USA, v. 39, n. 6, p. 915-922, jun./2013. Disponível em: https://doi.org/10.1111/dsu.12164. Acesso em: 5 abr. 2022.

GOLDIE, K. et al. Global Consensus Guidelines for the Injection of Diluted and Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite for Skin Tightening. Dermatologic Surgery, London, v. 44, n. 1, p. 32-41, nov./2018. Disponível em: https://doi.org/10.1097/dss.0000000000001685. Acesso em: 12 abr. 2022.

GOODWIN, Patricia. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. Journal of Aesthetic Nursing, London, v. 7, n. 1, p. 2-22, jan./2018. Disponível em: https://doi.org/10.12968/joan.2018.7.Sup2.22. Acesso em: 19 abr. 2022.

HADDAD, A. et al. Conceitos atuais no uso do ácido poli-l-láctico para rejuvenescimento facial: revisão e aspectos práticos. Surg. cosmet. dermatol., Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. 60-71, mar./2017. Disponível em: https://search.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-879975. Acesso em: 5 abr. 2022.

H, G. *et al*. A randomized, prospective, blinded, split-face, single-center study comparing polycaprolactone to hyaluronic acid for treatment of nasolabial folds. **J Cosmet Dermatol.**, Canada, v. 14, n. 1, p. 27-32, mar./2015. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.12126. Acesso em: 18 abr. 2022.

JACOVELLA, Patricio F. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation. **Clin Interv Aging**, Buenos Aires, v. 3, n. 1, p. 161-174, mar./2008. Disponível em: https://doi.org/10.2147/CIA.S2065. Acesso em: 14 abr. 2022.

JV, Loghem; YA, Yutskovskaya; W, Philip Werschler. Calcium Hydroxylapatite Over a Decade of Clinical Experience. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, USA, v. 8, n. 1, p. 38-49, jan./2015. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4295857/. Acesso em: 12 abr. 2022.

KIM, Jongseo Antonio; ABEL, Daan Van. Neocollagenesis in human tissue injected with a polycaprolactone-based dermal filler. **J Cosmet Laser Ther.**, London, v. 17, n. 2, p. 99-101, abr./2015. Disponível em: https://doi.org/10.3109/14764172.2014.968586. Acesso em: 12 abr. 2022.

KWON, T. et al. Biostimulatory effects of polydioxanone, poly-d, l lactic acid, and polycaprolactone fillers in mouse model. Journal of Cosmetic Dermatology, Canadá, v. 18, n. 4, p. 1002-1008, ago./2019. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jocd.12950. Acesso em: 18 abr. 2022.

LACOMBE, Victor. Sculptra: a stimulatory filler. **Facial Plastic Surgery**, California , v. 25, n. 2, p. 95-99, mai./2009. Disponível em: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1220648. Acesso em: 1 abr. 2022.

LIMA, N. B. D; SOARES, M. D. L. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. clinical and Laboratorial Research in Dentistry, Recife, v. 1, n. 1, p. 1-18, abr./2020. Disponível em: http://dx.doi.org/10.11606/issn.2357-8041.clrd.2020.165832. Acesso em: 4 abr. 2022.

LOGHEM, Jani Van; YUTSKOVSKAYA, Yana Alenxandrovna; W, Philip Werschler. Calcium hydroxylapatite: over a decade of clinical experience. J Clin Aesthet Dermatol. , Pennsylvania, v. 8, n. 1, p. 38-49, jan./2015. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4295857/. Acesso em: 14 abr. 2022.

MIRANDA, Lhs. **Dermatologia estética**: medicina e cirurgia estética. 1. ed. Rio de Janeiro: medbook, 2015. p. 267-280.

MOERS-CARPI, Marion Michaela; SHERWOOD, Sally. Polycaprolactone for the Correction of Nasolabial Folds: A 24-Month, Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial. **Dermatologic Surgery**, EUA, v. 39, n. 3, p. 457-463, jan./2013. Disponível em: https://doi.org/10.1111/dsu.12054. Acesso em: 12 abr. 2022.

MONTEIRO, Erica O.; PARADA, M. O. B. Preenchimentos faciais. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo , v. 67, n. 4, p. 4, jul./2010. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-555290. Acesso em: 1 abr. 2022.

PORFÍRIO, Elisângela; FANARO, Gustavo Bernardes. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, São José dos Campos , v. 19, n. 1, p. 153-154, fev./2016. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1809-9823.2016.14145. Acesso em: 1 abr. 2022.

RENDON, Marta I. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-l-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years. Journal of Cosmetic Dermatology, Canadá, v. 11, n. 2, p. 93-100, jun./2012. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2012.00609.x. Acesso em: 3 abr. 2022.

SCHIERLE, Clark Friedrich; CASAS, Laurie A. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. **Aesthetic Surgery Journal**, Estados Unidos , v. 31, n. 1, p. 95-109, jan./2011. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1090820X10391213. Acesso em: 13 abr. 2022.

SG, Fabi; MP, Goldman. The safety and efficacy of combining poly-L-lactic acid with intense pulsed light in facial rejuvenation: a retrospective study of 90 patients. **Dermatol Surg**, California , v. 38, n. 7, p. 1208-1216, jul./2012. Disponível em: https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2012/07020/The_Safety_and_Efficacy_of_Combining_Poly_L_Lactic.13.aspx. Acesso em: 1 abr. 2022.

SILVA, R. M. S. F; CARDOSO, Gustavo Félix. Uso do ácido poli-L-láctico como restaurador de volume facial. **Rev Bras Cir Plást.**, Brasilia , v. 28, n. 2, p. 223-226, mar./2013. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbcp/a/pqm8YcBTPDfRVtjYhyM4LRF/?format=pdf. Acesso em: 14 abr. 2022.

H, S. et al. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant.: subtítulo do artigo. Elsivier: subtítulo da revista, Holanda, v. 27, n. 9, p. 1735-1740, mar./2006. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.09.019. Acesso em: 20 abr. 2022.

TAGLE, Jorge M; MACCHETTO, Pedro Cervantes; PÁRAMO, R. M. D. Clinical performance of a dermal filler containing natural glycolic Acid and a polylactic Acid polymer: results of a clinical trial in human immunodeficiency virus subjects with facial lipoatrophy.. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, Reino Unido, v. 3, n. 2, p. 42-47, fev./2010. Disponível em: https://europepmc.org/article/MED/20725561. Acesso em: 12 abr. 2022.

Y, Yutskovskaya; E, Kogan; E., Leshunov. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler.. J Drugs Dermatol, USA, v. 13, n. 9, p. 1047-1052, set./2014. Disponível em: https://news.unboundmedicine.com/medline/citation/32272518/Combination_of_Calcium_Hydroxylapatite_Diluted_With_Normal_Saline_and_Microfocused_Ultrasound_With_Visualization_for_Skin_Tightening.. Acesso em: 5 abr. 2022.

ZAGUE, Vivian. **Influência da suplementação com colágeno hidrolisado no metabolismo da matriz extracelular e proliferação de fibroblastos dérmicos humanos derivados de áreas fotoprotegida e fotoexposta, cultivados em monocamada e equivalente dérmico.** 2015. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 29015. doi: 10.11606/T.42.2015.tde-08122015-202409. Acesso em: 2022-04-28.