



**SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA**

**CONSOLIDATED SUBSTANCES FOR COLLAGEN BIOSTIMULATORS: FORM OF ACTION, INDICATION AND COMPLICATION- LITERARY REVIEW**

**SUSTANCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE ACCIÓN, INDICACIÓN E INTERCURRENCIA- REVISIÓN DE LA LITERATURA**

Mayara Rodrigues Salgado Benedito<sup>1</sup>, Fernanda Santos Pozzi<sup>2</sup>, Larissa Oliveira Bernadino da Silva<sup>3</sup>

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i1.4191>

PUBLICADO: 09/2023

**RESUMO**

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. O PLLA não possui um efeito imediato, já a CaHA, assim que injetado, provoca uma correção imediata, tendo a dissipação do seu gel carreador de forma mais lenta que no PLLA, mas ambos tem seu efeito alcançado de forma progressiva e gradual. Há uma grande diferença entre os produtos com relação à longevidade dos efeitos. A hidroxiapatita de cálcio, e o ácido poli-L-láctico são considerados biodegradáveis e semi permanentes, tendo a CaHA o menor tempo de duração quando comparada ao PLLA, 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. As complicações sistêmicas são mais raras, porém existe a possibilidade de nódulos não inflamatórios, pápulas, granulomas, celulite e necrose.

**PALAVRAS-CHAVE:** Bioestimuladores. PLLA. CaHA. Rejuvenescimento. Facial.

**ABSTRACT**

*Collagen biostimulators are a great option in the treatment for facial rejuvenation, given their ability to stimulate the formation of new collagen through local inflammatory process. PLLA does not have an immediate effect, since CaHA, as soon as injected, causes an immediate correction, having the dissipation of its carrier gel more slowly than in PLLA, but both have their effect achieved progressively and gradually. There is a big difference between the products with respect to the longevity of the effects. Calcium hydroxyapatite and poly-L-lactic acid are considered biodegradable and semi-permanent, with CaHA having the shortest duration when compared to PLLA, on average from 12 to 18 months, and can reach up to 24 months. Poly-L-lactic acid has more durable effects, up to 4 years without the need for retouching. Systemic complications are rarer, but there is the possibility of non-inflammatory nodules, papules, granulomas, cellulitis and necrosis.*

**KEYWORDS:** *Biostimulators. PLLA. CaHA. Rejuvenation. Facial.*

**RESUMEN**

*Los bioestimuladores de colágeno son una gran opción en el tratamiento para el rejuvenecimiento facial, dada su capacidad para estimular la formación de nuevo colágeno a través del proceso inflamatorio local. El PLLA no tiene un efecto inmediato, ya que el CaHA, tan pronto como se inyecta, provoca una corrección inmediata, teniendo la disipación de su gel portador más lentamente que en PLLA, pero ambos tienen su efecto logrado progresiva y gradualmente. Hay una gran diferencia entre los productos con respecto a la longevidad de los efectos. La hidroxiapatita de calcio y el ácido poli-L-láctico se consideran biodegradables y semipermanentes, con CaHA que tiene la duración más corta en comparación con PLLA, en promedio de 12 a 18 meses, y puede alcanzar hasta 24 meses. El*

<sup>1</sup> Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas- Av. Santo Amaro, 1239-Vila Nova Conceição, São Paulo- SP, 04505-002.

<sup>2</sup> Faculdade Santa Marcelina- Rua Cachoeira Utupanema, 40 - Vila Carmosina, São Paulo - SP, 08270-140.

<sup>3</sup> UNISA Campus interlagos- Rua Professor Enéas de Siqueira Neto, 340 - Jardim das Imbuías, São Paulo - SP, 04829-300.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO,  
INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

*ácido poli-L-láctico tiene efectos más duraderos, hasta 4 años sin necesidad de retoques. Las complicaciones sistémicas son más raras, pero existe la posibilidad de nódulos no inflamatorios, pápulas, granulomas, celulitis y necrosis.*

**PALABRAS CLAVE:** Bioestimuladores. PLLA. CaHA. Rejuvenecimiento. Facial.

### INTRODUÇÃO

Desde o nascimento a pele sofre muitas transformações, porém ao chegar à idade adulta, o sistema imunológico fica mais resistente, onde a sintetização de fibroblastos aumenta e o colágeno se modifica, ficando rígido e maior. De fato, o fenômeno biológico do envelhecimento representa a última das três fases do ciclo vital do organismo, sendo as duas principais a infância e a maturidade. O objetivo deste trabalho, é apresentar eficácia dos bioestimuladores de colágeno consolidados para a diminuição da flacidez e consequentemente na melhora do aspecto geral da face com isso tendo como problema de pesquisa: “Substâncias Consolidadas para bioestimuladores de colágeno: forma de ação indicação e intercorrência.

Para a elaboração desta dissertação, o trabalho foi dividido de modo em que no primeiro, no caso o plano de investigação, apresenta os objetivos gerais e específicos, e metodologia.

O segundo capítulo está voltado para a pele no geral, citando suas camadas e características.

O terceiro capítulo apresenta os bioestimuladores trabalhados, seu mecanismo de ação, e intercorrência nas aplicações.

Por fim, no último capítulo concluímos a pesquisa, assim respondendo à pergunta do plano de investigação.

### 1. PLANO DE INVESTIGAÇÃO

#### 1.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo geral apresentar a eficácia dos bioestimuladores de colágeno consolidados na diminuição da flacidez e, consequentemente, na melhora do aspecto geral da face.

#### 1.2 Objetivos específicos

- Conceituar de modo geral sobre a pele, forma de aplicação e sobre a flacidez e envelhecimento cutâneo;
- Compreender a importância do colágeno na constituição da pele;
- Teorizar conceitos e principais características dos bioestimuladores de colágeno consolidados;



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO,  
INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

- Analisar os principais tipos de bioestimuladores de colágeno.

### 1.3 Metodologia

Trata-se de um estudo que será realizado através de pesquisa bibliográfica. Para a realização da pesquisa foi efetuado um levantamento de publicações científicas relacionadas com a temática da pesquisa.

Os critérios de inclusão dos artigos serão estabelecidos da seguinte maneira: ser artigo de pesquisa publicado em periódicos nacionais em língua portuguesa, indexados em bases de dados e ter sido publicado no período de 2010 a 2023. Foram utilizados os descritores: Bioestimuladores e Flacidez. Foram consultadas as bases de dados informatizadas como Google acadêmico, Scientific Eletronic Library Online (Scielo). Para síntese e análise do material foram realizados os seguintes procedimentos: em primeiro momento leitura exploratória, através do desenvolvimento de procedimentos da biomedicina estética, Foram utilizados artigos científicos das áreas de biomedicina, odontologia, dermatologia.

## 2. PELE

A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, faz parte do sistema tegumentar e possui anexos como pelos, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e unhas (imagem 1) é responsável por cerca de 16% do peso corporal e possui diversas funções como separar e proteger as estruturas internas por ser o primeiro órgão a ter contato com o ambiente externo, possibilitando a primeira barreira imunológica.<sup>1,2,3,4,5</sup>

A pele é constituída por três camadas, sendo elas, epiderme, derme e hipoderme ou tela subcutânea, sendo tecidos de origem ectodérmica e mesodérmica, onde cada camada possui suas Características ( imagem 1).<sup>1,2,3,5,7</sup>

A epiderme é a camada externa e superficial de revestimento da pele, sendo avascular encontrando-se junto ao tecido conjuntivo subjacente do qual recebe suporte a derme (imagem 1). Dependendo do local, há um aumento ou diminuição da sua espessura alternando entre fina ou delgada, sendo mais fina na palma das mãos e planta dos pés, variando de 0,4 a 0,6mm de espessura. Constituída de células epiteliais que se diferenciam por sua morfologia e profundidade, as superficiais são cobertas por queratina que origina o nome histológico, tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado, e as mais profundas se localizam na camada basal, sendo uma camada produzida pela epiderme e a derme. (imagem 2) <sup>1,4,5,6,7</sup>

Esta camada é dividida em cinco partes, germinativa ou basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. A camada basal é na camada mais interna São vários os tipos de células que compõem a epiderme: os queratinócitos (ceratinócitos) que sintetizam queratina e a medida com que migram para a superfície origina-se a camada córnea, camada mais externa e repleta de queratina, uma proteína fibrosa filamentosa que dá firmeza a epiderme e a garante a proteção, permeabilidade e a



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

protege da desidratação, os melancólicos que são células responsáveis pela síntese de melanina, pigmento cuja função é proteção dos raios ultravioleta; as células de Langherans são as células responsáveis pela ativação do sistema imunológico atuando como macrófagos contra partículas estranhas e microrganismos, e as células ou discos de *Merkel*, que estão presentes entre a epiderme e derme, ligando-se as terminações nervosas sensitivas atuando como receptores de tato. Estrato granuloso, formado por células achatadas com citoplasma acumulado de grânulos basófilos que dão origem a queratina. Estrato espinhoso, composto por células queratinócitos histologicamente diferenciados e unidos a processos citoplasmáticos, mantém as células unidas devido a presença dos desmossomos. Estrato lucido é mais evidente em partes espessas como na palma da mão e planta dos pés, constituído por células achatadas. (imagem 2).<sup>1,2,3,5,6,7</sup>

A derme é mais profunda, composta por tecido conjuntivo denso irregular, sendo uma camada cutânea presente entre a epiderme e o tecido subcutâneo, ricamente constituído por fibras de colágeno e elastina sendo capaz de promover a sustentação da epiderme, participação nos processos fisiológicos e patológicos do órgão cutâneo. Sua espessura pode variar de 0,6 mm até 3 mm, onde atinge sua proporção máxima, apresentando três regiões distintas: região superficial ou papilar, que mantém contato com a epiderme, é composta por tecido conjuntivo frouxo, com predominância de feixes de fibras colagenosas mais espessas onduladas e em disposição horizontal, possui pequenos vasos linfáticos e sanguíneos, terminações nervosas, colágeno e elastina, possuindo função de favorecer nutrientes; a segunda camada é a profunda ou reticular, constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, com fibras de colagenosas mais espessas, formada pela base dos folículos pilosos, glândulas, vasos linfáticos e sanguíneos, terminações nervosas, colágeno e elastina, essa camada fornece oxigênio e nutrientes para a pele; e a terceira região é a adventricular, circundada por folículos pilosebáceos, glândulas e vasos, sendo constituída por feixes finos de colágeno, e na derme estão presentes os anexos cutâneos como glândulas sebáceas e sudoríparas, pelos e unhas (imagem 3)<sup>1,2,3,5,6</sup>

E entre a epiderme e a derme, está presente a lâmina dermoepidérmica, a qual permite que essas duas camadas estejam ancoradas, é sintetizada pela camada basal e tem como função ser uma barreira e filtro de nutrientes, entre as camadas.(imagem 4)<sup>2,3,4</sup>

A última camada é constituída pela hipoderme ou tela subcutânea, considerada um órgão endócrino, constituído por adipócitos, tem as funções de armazenar reserva energética, proteger contra choques, formar uma manta térmica e modelar o corpo. (imagem 1)<sup>2,3,5,9</sup>



# RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
 Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

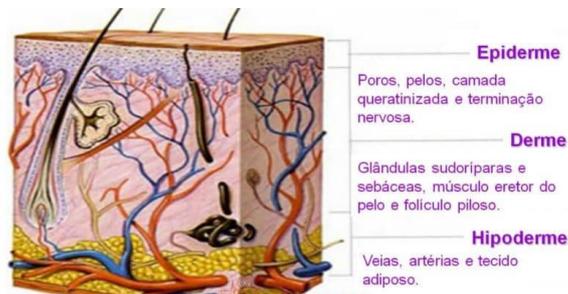


Imagem 1- Composição da Epiderme, Derme e Hipoderme

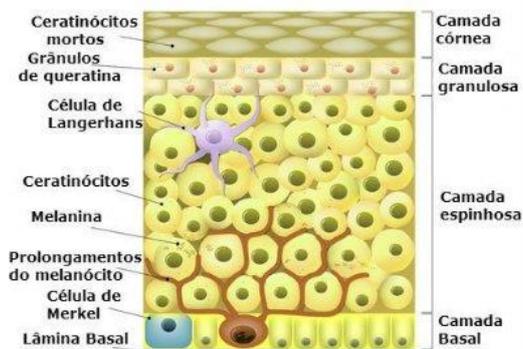


Imagem 2- Epiderme

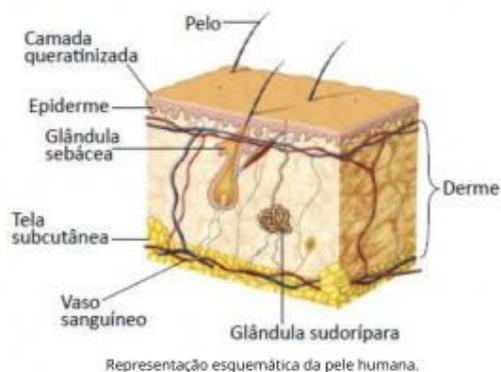


Imagem 3- Pele e anexos



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

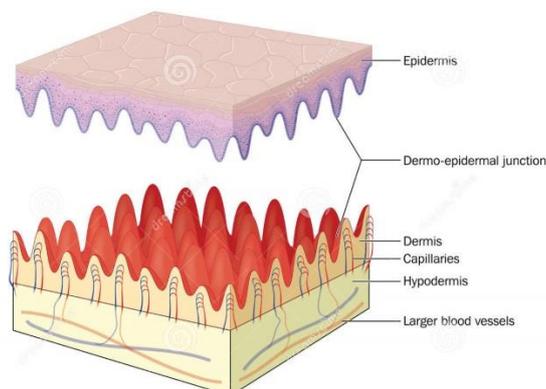


IMAGEM 4- Junção cutânea epidérmica da pele

### 2.1 Bioquímica da pele

A pele na fase adulta possui a síntese de colágeno pelos fibroblastos que é diminuída decorrente da baixa divisão mitótica, dando início ao processo de envelhecimento natural onde deve ser um processo sem traumas e com cuidados adequados.<sup>9,10</sup>

A pele é responsável pela produção de diversas partículas importantes do nosso organismo, como a queratina, que é uma molécula orgânica produzida pelos queratinócitos, sendo uma proteína fibrosa, a sua principal componente para constituição do estrato córneo deste epitélio, responsável pela elasticidade e força do estrato. Com sua ausência haveria morte celular e rompimento da estrutura.<sup>1,2,5,9,10,11</sup>

Além da queratina, é produzida a molécula chamada de melanina, formada por melanócitos produzida no interior de organelas denominadas melanossomos. Onde ocorre sua diminuição de 10% a 20% no número a cada década, deixando essa pele mais suscetível a manchas solares. A melanina é responsável pela proteção do DNA (ácido desoxirribonucleico) contra os raios ultravioletas e tem a principal função determinar a cor da pele e de algumas manchas, onde quantidade de organelas determina a quantidade de pigmentação desta pele. A melanina possui dois subtipos, eumelanina, responsável por uma pigmentação próxima ao castanho, e a feomelanina, responsável pela coloração amarelada ou avermelhada.<sup>1,2,5,9,10,11</sup>

A produção de vitamina D que ocorre na derme é responsável pela inibição da proliferação e estímulo da diferenciação de queratinócitos. Possui também função importante na absorção de cálcio e calcificação do organismo. Além das funções cutâneas, possui ação em diversos órgãos, como nos músculos melhorando a força, homeostase de cálcio, no sistema cardiovascular regulando a coagulação, e em diferentes órgãos como nas células, com o papel de manter a regulação do ciclo no sistema imune, estimulando a síntese de peptídeos antimicrobianos.<sup>1,2,5,9,10,11</sup>

O Colágeno constituído por aminoácido glicina, prolina e hidroxiprolina, formado pelas células fibroblastos da camada derme, é a maior proteína presente na estrutura deste epitélio.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

Glicosaminoglicanos, são cadeias de polissacarídeos compostas por dissacarídeos que originam moléculas hidrófilas, compõe a matriz extracelular da camada derme responsável pela viscosidade e hidratação. Como principal se tem sulfato de condroitina. <sup>1,2,5,9,10,11</sup>

### 2.2 Envelhecimentos Cutâneos

No envelhecimento intrínseco ou cronológico estão relacionadas às alterações genéticas e de idade, esperado e inevitável, já o envelhecimento extrínseco está diretamente ligado a fatores externos, ou seja, exposição solar, poluição, principalmente à indução por raios ultravioleta no tecido conectivo dérmico da pele por exposição solar crônica (fotoenvelhecimento), o qual é responsável por 90% das mudanças que ocorrem na pele <sup>2,5,6,11</sup>

Esses processos de envelhecimento, intrínseco e extrínseco, possuem mecanismos biológicos, bioquímicos e moleculares, em parte sobrepostos. Mudanças celulares como alterações quali-quantitativas das proteínas da matriz extracelular estão envolvidas, resultando na perda da capacidade de retração e do poder tensor com a formação de rugas, aumento da fragilidade e diminuição da cicatrização de feridas. <sup>1,2,5,9,11</sup>

Cuidados diários e todas as condições que surgem para o desgaste natural da pele. Diante desses fatores a pele idosa apresenta vascularização com redução de 60%, assim, diminuindo o fator de crescimento endotelial, sua espessura é de 65% a 70% da espessura da pele de um adulto, decorrente do apoptose abaixo da camada granulosa e diminuição da superfície derme papilar. <sup>1,2,5,9,11</sup>

A pele torna-se mais fina, pálida, seca e há um aumento de rugas, o sistema superficial capilar torna-se visível, desordens pigmentares aparecem, a pele perde a firmeza e as suas propriedades mecânicas. Células cutâneas se proliferam na epiderme dando aparência irregular. Há menos colágeno e fibras elásticas, resultando na diminuição da elasticidade da pele. Os fibroblastos e os queratinócitos se reproduzem mais lentamente. A função de barreira da pele é diminuída e o sistema de defesa da pele é menos eficiente, pois as células de Langerhans são exauridas e as que restam são menos ativas. A atividade do fibroblasto é diminuída, com síntese lenta de colágeno, o qual sofre ligação cruzada pela glicose no fenômeno da glicação. <sup>1,2,5,9,11</sup>

Oxidações químicas e enzimáticas envolvendo a formação de radicais livres aceleram o fenômeno do envelhecimento por danos ao DNA e por atuarem na desidrogenação, hidroxilação e na glicação proteica. A última reação envolve a perda das funções biológicas de proteínas, como o colágeno e proteoglicanas, que resultam em alterações da estrutura da membrana e aumento da flacidez da pele. <sup>1,2,5,9,11</sup>

### 3. COLÁGENO

O colágeno possui características funcionais, sendo uma proteína de origem animal, cuja função no organismo é contribuir com a integridade estrutural dos tecidos em que está presente. O



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

colágeno é encontrado nos tecidos conjuntivos do corpo, tais como os ossos, tendões, cartilagens, veias, pele, dentes, músculos e na camada córnea dos olhos. Porém, com o início da fase adulta, a deficiência de colágeno começa a ser notada, pois o organismo diminui sua produção, sendo necessária à sua suplementação.<sup>9,10,11</sup>

O termo “colágeno” é utilizado para denominar uma família de 27 proteínas isoformes encontradas nos tecidos conjuntivos do corpo. Em termos de quantidade, é o composto mais importante do tecido conjuntivo e é um elemento estrutural importante em organismos multicelulares. O colágeno contém cadeias peptídicas dos aminoácidos glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina. Essas cadeias são organizadas de forma paralela a um eixo, formando as fibras de colágeno, que proporcionam resistência e elasticidade à estrutura presente. As proteínas colagenosas formam agregados supramoleculares (fibrilas, filamentos ou redes), sozinhas ou em conjunto com outras matrizes extracelulares. Sua principal função é contribuir com a integridade estrutural da matriz extracelular ou ajudar a fixar células na matriz.<sup>9,10,11</sup>

A sequência de aminoácidos no colágeno é, em geral, uma unidade tripeptídica, glicina-X-prolina ou glicina-X-hidroxiprolina, onde o X pode ser qualquer um dos 20 aminoácidos-padrão. Cada molécula de colágeno pode ter até três cadeias diferentes, que se unem na formação do pro colágeno. O processo de formação do colágeno ocorre principalmente durante o preparo da regeneração e do desenvolvimento do tecido embrionário, e suas moléculas são secretadas pelos fibroblastos na forma de pro colágeno solúvel, que é ladeado por duas estruturas globulares de peptídeos contendo nitrogênio (N-) e carbono (C-) terminais.<sup>9,10,11</sup>

### 3.1 Bioestimuladores de Colágeno na harmonização facial

Os Bioestimuladores de colágeno têm como principal objetivo melhorar o aspecto cutâneo, agindo de forma ativa nas camadas mais profundas da pele, além de também devolver o volume facial perdido, através do estímulo a formação de novo colágeno dérmico. Os bioestimuladores são classificados quanto à 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 estão o ácido Poli-L-láctico (PLLA) e hidroxapatita de cálcio (CaHA).<sup>9,10,11,12</sup>

#### 3.1.1 Ácido poli- láctico

ÁCIDO POLI-L-LÁCTICO PLLA (*Sculptra ou New-Fill*) é um polímero biocompatível injetável, totalmente sintético composto por micropartículas biodegradáveis e reabsorvíveis, que estimulam a neogênese do colágeno. Sua Composição e mecanismo de ação Trata-se de polímero sintético produzido a partir da fermentação do açúcar proveniente do milho. 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



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

o manitol não pirogênico, que ajuda na liofilização das partículas. Seu mecanismo de ação para estimular a neocolagenese 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 Multinuclear, linfócitos e fibroblastos). Uma cápsula é formada em torno de cada microesfera individual à medida que o PLLA é metabolizado, resultando no aumento da posição das fibras de colágeno pelos fibroblastos, tendo como resultado final um aumento subsequente da espessura dérmica.<sup>9,10,11,12,13</sup>

Após sua aplicação, mudanças são prontamente observáveis, correspondentes ao volume do diluente do produto, no entanto, essas desaparecerão com cerca de dois a três dias, até absorção completa do diluente. Isto acontece devido o PLLA não ser de fato um agente preenchedor, e sim um estimulador de colágeno do próprio hospedeiro, que tem seu efeito de forma gradual e progressiva, e não imediato.<sup>10,11,12,13</sup>

O ácido poli-L-láctico é considerado um produto imunologicamente inerte e biocompatível, é classificado como um preenchedor semi permanente, com resultados que perduram por cerca de 24 meses. Essa variabilidade na duração do efeito, está relacionada com vários fatores específicos do paciente (idade, sexo, qualidade da pele, base da estrutura óssea, foto tipo e alimentação) que podem influenciar na duração total do efeito, no entanto, são necessários mais estudos acerca dessas variabilidades. É um produto biodegradável, tendo sua degradação por hidrólise não enzimática, onde os polímeros poli lácticos são transformados em monômeros de ácido láctico que são metabolizados sem dióxido de carbono (C) e água (HO), sendo eliminado totalmente do corpo através da urina, fezes e sistema respiratório.<sup>9,10,11,12,13</sup>

O produto é apresentado comercialmente como 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, a fim de garantir a hidratação completa. São comuns diluições com volume total entre 6 e 8 mL, sendo 6 mL da suspensão de PLLA e água destilada, e 2mL de lidocaína a 2% com ou sem epinefrina, que deve ser adicionada imediatamente antes da aplicação. Após a reconstituição, o produto deve permanecer em repouso durante um período de 24 a 72 horas, em temperatura ambiente e deve ser agitado vigorosamente antes da aplicação.<sup>10,11,12,13</sup>

A aplicação deve ser realizada corretamente, pois se trata de um fator crítico para o sucesso do tratamento. O material pode ser aplicado em três planos distintos supra periosteal, sub dérmico e subcutâneo, a escolha em qual será o plano de aplicação do PLLA depende da condição do paciente. É aplicado no plano supra periosteal e nas áreas com suporte ósseo, no subcutâneo onde não houver alicerce ósseo, e subdérmico em casos de frouxidão da pele. A quantidade de produto e o número de sessões para o sucesso do procedimento depende da necessidade de cada paciente, levando em consideração o grau de envelhecimento.<sup>10,11,12,13</sup>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO,  
INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

É considerada uma ótima alternativa para o tratamento de pacientes que precisam de uma bioestimulação tridimensional e que buscam resultados sutis, com aspecto natural.

Diante disso, ele não é injetado diretamente em rugas, sulcos ou linhas, mas difusamente em áreas côncavas ou de sombras, causadas por perda de gordura hipo dérmica, ou subcutânea devido ao envelhecimento ou lipoatrofias associadas ao HIV, flacidez dérmica e sulco naso genianos, buscando de fato o tratamento tridimensional, na tentativa de tratar a perda de volume. As regiões mais tratadas são temporal e zigomática, sendo também relatados casos de uso no contorno facial, sulcos naso labiais, ângulo mandibular, linha do queixo e correção de linhas de marionetes. Algumas áreas da face não são indicadas para aplicação devido ao grande risco de desenvolvimento de efeitos adversos no local da injeção. Essas áreas incluem: os lábios, as regiões perioral, Peri orbitária e frontal, pois são locais de grande mobilidade muscular, acarretando o acúmulo do produto e uma sobre correção no local. Assim como a maioria dos preenchedores dérmicos, o PLLA injetável é bem tolerado, sendo comum após sua aplicação o desconforto, hematomas, eritema ou edema no local da injeção, os quais geralmente são leves, transitórios e se resolvem espontaneamente. As ocorrências adversas mais frequentes, emergentes do tratamento São pápulas, nódulos e hematomas localizados, não sendo relatado nenhuma reação adversa grave relacionada ao produto ou ao procedimento, complicações sistêmicas potencialmente mais sérias são muito raras. O desenvolvimento de nódulos e pápulas são mais frequentes, mas relativamente pequeno, onde acredita-se que estejam relacionados a considerações técnicas, como acúmulo do material, devido reconstituição inadequada do produto, técnica de injeção em um plano superficial, localização ou falta de cuidados pós-procedimento. Confirmando que o PLLA injetável é um tratamento seguro e eficaz para indivíduos com lipoatrofia facial relacionada ao HIV. Além dessas indicações, o PLLA injetável é considerado como uma alternativa eficiente e segura no tratamento dos casos envolvendo cicatrizes de acne. <sup>10,11,12,13</sup>

Através de uma revisão retrospectiva realizada por Lima NB Soares ML Clin Lab Res Den 2020 de 5 anos, relataram apenas 6 complicações de 811 pacientes tratados com PLLA, onde, 5 foram casos de nódulos subcutâneos e 1 caso de dermatite perioral. Já os granulomas são considerados como uma complicação rara, com incidência menor que 0,1%, que são diferenciados dos nódulos fibróticos terem seu início tardio, meses ou anos após a injeção, apresentando sensibilidade, inchaço, eritema e ocasionalmente supuração. Acredita-se ser um processo de natureza sistêmica, como uma resposta exagerada ao material injetado, infecção bacteriana de crescimento lento e por formação de biofilmes. Além disso, sua associação com preenchedores permanentes é contraindicada devido grande risco de formação de granulomas. <sup>10,11,12,13</sup>



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO,  
INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

### 3.1.2 Hidroxiapatita de cálcio

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).

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. Quando injetada, há 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.<sup>9,10,12,14,15</sup>

A hidroxiapatita, por ser produzida naturalmente no corpo humano, sendo encontrada nos dentes e ossos, é considerada um produto biocompatível, com alto grau de segurança, além dessas características, é um produto biodegradável, sendo eliminado pelo organismo através da fagocitose por macrófagos, que decompõem as microesferas em íons de cálcio e fosfato, eliminados na urina. Devido à baixa resposta inflamatória, determinada pela característica de superfície lisa e tamanho regular das micropartículas. Outra característica que a CaHA apresenta é a 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. É classificado como um preenchedor semipermanente, com duração média de 12 a 18 meses, podendo ser observado até 24 meses em alguns pacientes, no entanto, essa longevidade depende de diversos fatores, como idade, movimento dinâmico da área injetada e metabolismo do paciente.<sup>9,10,12,14,15</sup>

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 Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial.<sup>15</sup>

No que diz respeito ao plano de aplicação, a CaHA, ela deve ser injetada na derme média ou profunda, para que o estímulo do colágeno seja eficiente, sendo assim injeções dérmicas intradérmicas ou superficiais não são recomendadas, devido grande risco de causarem nódulos visíveis na derme superficial. Além disso, os resultados devem ser alcançados de forma gradual ao longo de várias sessões, sendo desaconselhável a injeção excessiva do material.<sup>12,14,15</sup>

A hidroxiapatita de cálcio tem como principais indicações criar volumes e preencher locais que necessitam de reparo, o qual é conseguido através da bioestimulação de um novo colágeno do próprio paciente, para o tratamento de rugas e dobras naso labiais, além de lipoatrofia facial associada ao HIV, tornando-se o segundo material preenchedor a receber a aprovação do FDA. É considerado um produto com capacidade de reparar áreas que necessitam de volume e preenchimento, tendo como principais indicações correção de sulcos moderados a graves na área da



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO, INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

face, área nasal, comissura labial, rugas peribucais, malar/ zigomático, contorno mandibular, região temporal, terço médio da face, prega mentoniana, mento e mãos.<sup>12,14,15</sup>

Embora a CaHA seja ideal para várias áreas da face, existem algumas regiões que são contraindicadas, como a glabella, área periorbicular e lábios. Por possuir uma tendência de mover-se facilmente em áreas de extrema mobilidade, é muito comum a formação de nódulos não inflamatórios na região do músculo orbicular da boca e músculos orbiculares dos olhos.

Além dessas contraindicações, a CaHA também não é indicada para combinações de tratamentos com preenchedores permanentes, como silicone e polimetilmetacrilato. E Por ser um produto biodegradável, não causa reação inflamatória crônica ou imune. Os eventos adversos mais comuns são leves, hematomas, edema, eritema e dor, os quais são resolvidos espontaneamente em 1 a 5 dias, estando relacionados à injeção. Outros efeitos adversos, como formação de nódulos, granulomas, celulite e necrose.<sup>9,10,12,14,15</sup>

#### 4. CONSIDERAÇÕES

Os preenchedores dérmicos bioestimuladores são excelentes materiais com capacidade de prevenir ou reverter os efeitos do processo de envelhecimento facial, devido à capacidade preenchedora e bioestimuladora de novo colágeno que possuem. Além disso, é notável que todos os preenchimentos dérmicos bioestimuladores descritos podem causar efeitos adversos precoces, tardios ou retardados. Com isso, é importante cientizar o paciente acerca dos riscos e benefício da sua utilização, devendo assim, o profissional usá-lo com cautela e acompanhar de forma contínua seus pacientes. Conclui-se que ainda não há um preenchedor bioestimulador considerado perfeito, mas excelentes opções com características únicas, que devem ser escolhidos de acordo com a individualidade de cada paciente, levando em consideração o local de tratamento, a experiência do profissional com o produto, a expectativa do paciente com relação aos resultados, tempo para obtenção do resultado, e outras variáveis.

#### 5. REFERÊNCIAS

1. Dos Santos K, Parreiras AF. Saude Em Foco. 2019;1:13.
2. Brasil Escola [Internet]. Pele. As camadas da pele - Brasil Escola; [citado 14 set 2023]. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/biologia/pele.htm>
3. Sou Enfermagem [Internet]. Composição da Epiderme, Derme e Hipoderme; [citado 14 set 2023]. Disponível em: <https://www.souenfermagem.com.br/estudos/composicao/>.
4. SciELO - Brasil [Internet]. As principais alterações dermatológicas em pacientes obesos. ABCD, arq. bras. cir. dig. Mar 2011;24(1). [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/xJ46tyQmLjzndNmsRQcSBJL/>.



## RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SUBSTÂNCIAS CONSOLIDADAS PARA BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO: FORMA DE AÇÃO,  
INDICAÇÃO E INTERCORRÊNCIA- REVISÃO LITERÁRIA  
Mayara Rodrigues Salgado Benedito, Fernanda Santos Pozzi, Larissa Oliveira Bernadino da Silva

5. PERIÓDICOS DA UNINGÁ / UNINGA JOURNALS [Internet]. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO: TEORIA DOS RADICAIS LIVRES E TRATAMENTOS VISANDO A PREVENÇÃO E O REJUVENESCIMENTO | Uningá Review; [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/451>
6. UNIFAL-MG – Universidade Federal de Alfenas [Internet]. Pele e Anexos – Histologia Interativa; [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>.
7. Magalhães L. Toda Matéria [Internet]. Epiderme: o que é, funções e camadas. Toda Materia. 15 fev 2018 [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/epiderme/>.
8. Dreamstime [Internet]. Derma Ilustrações, Vetores E Clipart De Stock – (1,878 Stock Illustrations); [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://pt.dreamstime.com/illustration/derma.html>
9. Pessoa Ruiva. Envelhecimento Cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação. Univ Fernando Pessoa. 2014:112.
10. Silva Tatiane, Penna Ana. Colágeno: características químicas e propriedades funcionais. Repositório institucional UNESP.2012. [Acesso em 17 de Maio de 2023]. Disponível em: Colágeno: características químicas e propriedades funcionais (unesp.br)
11. Dornelles CP. Caracterização da fibra de colágeno, gelatina e colágeno hidrolisado [citado 21 set 2023]. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/277692188\\_CHARACTERIZACAO\\_DA\\_FIBRA\\_DE\\_COLAGENO\\_GELATINA\\_E\\_COLAGENO\\_HIDROLISADO](https://www.researchgate.net/publication/277692188_CHARACTERIZACAO_DA_FIBRA_DE_COLAGENO_GELATINA_E_COLAGENO_HIDROLISADO)
12. Use of collagen biostimulators in orofacial harmonization | Clinical and Laboratorial Research in Dentistry [Internet]; [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/clrd/article/view/165832>
13. Surgical & Cosmetic Dermatology | [Internet]. Surgical & Cosmetic Dermatology | Current concepts in the use of poly-L-lactic acid for facial rejuvenation: literature review and practical aspects; [citado 21 set 2023]. Disponível em: <http://www.surgicalcosmetic.org.br/details/552/pt-BR>
14. Research, Society and Development [Internet]. Calcium hydroxyapatite: a review for efficacy, safety and imaging when used as a filler and as a biostimulator | Research, Society and Development; [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21689>
15. E-Acadêmica [Internet]. O uso de bioestimuladores de colágeno a base de hidroxiapatita de cálcio | E-Acadêmica; [citado 21 set 2023]. Disponível em: <https://eacademica.org/eacademica/article/view/237>