

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO (ÁCIDO POLILÁCTICO, HIDROXIAPATITA DE CÁLCIO, POLICAPROLACTONA E POLIDIOXANONA)**

***COLLAGEN BIOSTIMULATORS (POLYLACTIC ACID, CALCIUM HYDROXYAPATITE, POLYCAPROLACTONE AND POLYDIOXANONE)***

**BIOESTIMULADORES DE COLÁGENO (ÁCIDO POLILÁCTICO, HIDROXIAPATITA CÁLCICA, POLICAPROLACTONA Y POLIDIOXANONA)**

<sup>a</sup>Aline Barbosa Oliveira Saragoça, <sup>a</sup>Giovanna Saragoça Felix, <sup>a</sup>Izabelly Lopes de Castro, <sup>b</sup>Thais Bruna Ferreira da Silva

<sup>a</sup> Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU/Brasil

<sup>b</sup> Docente e orientadora do Curso de Biomedicina do Centro universitário da Faculdades Metropolitanas Unidas – FMU/Brasil; Biomédica formada pela FMU em 2013; Mestre em biomedicina pela Universidade de São Paulo (USP), 2018.

**RESUMO**

A pele é o órgão que mais reflete os efeitos da passagem do tempo, a aparência da pele é de suma importância entre o indivíduo e o meio externo, ela transmite características individuais e pessoais como a saúde, idade, emoções e essas características por vez, afeta bastante a autoestima. Considera-se que o envelhecimento cutâneo se inicia a partir dos 20 anos, quando começam a aparecer linhas finas de expressão, se tem uma redução de colágeno de forma gradual de 1% ao ano, o que torna a pele mais fina, por consequência reduz também a barreira de proteção natural da pele. O envelhecimento cutâneo é classificado em dois tipos: intrínseco (cronológico) é o que ocorre com a passagem do tempo e é determinado principalmente por fatores genéticos, estado hormonal e reações metabólicas, ocorre naturalmente, com o passar do tempo as células do corpo perdem sua capacidade de renovação e cai rapidamente produção de fibras de colágeno e elastina que são as proteínas mais abundantes no corpo humano, que dão resistência e elasticidade aos tecidos do corpo, a segunda classificação é o tipo extrínseco, que é provocado pela exposição ao sol e fatores ambientais como estilo de vida (alimentação, exercícios físicos), tabagismo, alcoolismo e um dos mais importantes que é a radiação solar ultravioleta. Foi realizada uma revisão de literatura acerca de Bioestimuladores de colágeno a base de Polidioxanona, ácido Polilático, Hidroxiapatita de Cálcio e Policaprolactona, usando como base de pesquisa as plataformas Pubmed (Publisher Medline), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google acadêmico e Núcleo do conhecimento, selecionamos artigos que diferenciam esses bioestimuladores e melhor indicação dos mesmos de acordo com a necessidade do paciente. O objetivo geral desse trabalho é apresentar a eficácia de cada um desses bioestimuladores de colágeno e sua colaboração na manutenção da saúde da pele, proporcionando firmeza e aspecto mais elástico, ajudando também a suavizar rugas, linhas de expressão e também preencher sulcos causados por consequência da flacidez mais profunda. Podemos concluir que esses agentes dispõem atribuições importantes no rejuvenescimento da pele, embora seus benefícios notórios, os bioestimuladores de colágeno apresentam riscos e efeitos adversos que devem ser levados em consideração pelos profissionais e pacientes antes de seu uso, na avaliação, como a possibilidade de hipersensibilidade, hematomas (equimose) devido ao extravasamento de algum vaso, leve dor no local da aplicação nódulos não são tão frequentes, porém, pode ocorrer devido a aplicação inadequada superficialmente, também pode acontecer complicações por comprometimento vascular, quando o produto é aplicado em um vaso sanguíneo, levando a isquemia (redução do fluxo sanguíneo) e podendo gerar necrose.

**PALAVRAS-CHAVE:** Bioestimuladores de colágeno. Colágeno. Pele firme.

## **ABSTRACT**

*The skin is the organ that most reflects the effects of the passage of time, the appearance of the skin it is of paramount importance between the individual and the external environment, it transmits individual and personal characteristics such as health, age, emotions and these characteristics in turn, greatly affects self-esteem. It is considered that the cutaneous aging starts after the age of 20, when fine expression lines begin to appear, and there is a gradual reduction of collagen by 1% a year, which makes the skin thinner, and consequently also reduces the skin's natural protective barrier. Skin aging is classified into two types: intrinsic (chronological) is the one that occurs with the passage of time and is determined mainly by genetic factors, hormonal status and metabolic reactions, occurs naturally, over time the body's cells lose their ability to renew and falls rapidly production of collagen and elastin fibers that are the most abundant proteins in the human body, The second classification is the extrinsic type, which is caused by exposure to the sun and environmental factors such as lifestyle (diet, exercise), smoking, alcoholism, and one of the most important, which is the ultraviolet solar radiation. A literature review was performed on Collagen Biostimulators based on Polydioxanone, Polylactic Acid, Calcium Hydroxyapatite and Polycaprolactone, using as a research base the platforms Pubmed (Publisher Medline), SciELO (Scientific Electronic Library) Google Scholar and Núcleo do Conhecimento, selecting articles that differentiate these biostimulators and their best indication according to the patient's needs. The general objective of this work is to present the efficacy of each of these collagen biostimulators and their collaboration in maintaining skin health, providing firmness and a more elastic aspect, also helping to smooth wrinkles, expression lines, and also filling in creases caused by deeper sagging. We can conclude that these agents have important attributions in skin rejuvenation. Although their notorious benefits, collagen biostimulators have risks and adverse effects that must be taken into account by professionals and patients before their use, in the evaluation, such as the possibility of hypersensitivity, hematomas (bruise) due to the extravasation of some vessel, mild pain at the site of application nodules are not so frequent, however, may occur due to inadequate application superficially, complications may also occur due to vascular impairment, when the product is applied to a blood vessel, leading to ischemia (reduction of blood flow) and may generate necrosis.*

**KEYWORDS:** *Collagen biostimulators. Collagen. Firm skin.*

## **RESUMEN**

*La piel es el órgano que más refleja los efectos del paso del tiempo, el aspecto de la piel es de suma importancia entre el individuo y el entorno externo, transmite características individuales y personales como la salud, la edad, las emociones y estas características a la vez, afectan en gran medida a la autoestima. Se considera que el envejecimiento cutáneo comienza a partir de los 20 años, cuando comienzan a aparecer las líneas finas de expresión, se produce una reducción gradual del colágeno del 1% anual, lo que hace que la piel sea más fina, en consecuencia también reduce la barrera de protección natural de la piel. El envejecimiento cutáneo se clasifica en dos tipos: intrínseco (cronológico) es el que ocurre con el paso del tiempo y está determinado principalmente por factores genéticos, estado hormonal y reacciones metabólicas, ocurre de forma natural, con el paso del tiempo las células del cuerpo pierden su capacidad de renovarse y disminuyen rápidamente la producción de fibras de colágeno y elastina que son las proteínas más abundantes en el cuerpo humano, que dan resistencia y elasticidad a los tejidos del cuerpo, la segunda clasificación es la de tipo extrínseco, que es causada por la exposición al sol y factores ambientales como el estilo de vida (dieta, ejercicio físico), el tabaquismo, el alcoholismo y uno de los más importantes que es la radiación solar ultravioleta. Se realizó una revisión bibliográfica sobre bioestimuladores de colágeno basados en Polidioxanonona, Ácido Poliláctico, Hidroxiapatita Cálcica y Policaprolactona, utilizando como base de investigación las plataformas Pubmed (Editorial Medline), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Google Scholar y Núcleo do Conhecimento, seleccionamos artículos que diferencien estos bioestimuladores y los indiquen mejor de acuerdo a las necesidades del paciente. El objetivo general de este trabajo es presentar la eficacia de cada uno de estos bioestimuladores de colágeno y su colaboración en el mantenimiento de la salud de la piel, aportando firmeza y un aspecto más elástico, ayudando además a suavizar arrugas, líneas de expresión y también a rellenar surcos provocados como consecuencia de una flacidez más profunda. Podemos concluir que estos agentes tienen importantes atribuciones en el rejuvenecimiento de la piel, aunque sus notorios beneficios, los bioestimuladores de colágeno presentan riesgos y efectos adversos que deben ser tenidos en cuenta por profesionales y pacientes antes de su uso, en la evaluación, como la posibilidad de hipersensibilidad, hematomas (equimosis) por la extravasación de algún vaso, no son tan frecuentes los nódulos leves dolor en el sitio de aplicación, Sin embargo, puede ocurrir debido a una aplicación superficial inadecuada, también pueden ocurrir complicaciones por compromiso vascular cuando el producto se aplica a un vaso sanguíneo, lo que lleva a isquemia (reducción del flujo sanguíneo) y puede generar necrosis.*

**PALABRAS CLAVE:** *Bioestimuladores de colágeno. Colágeno. Piel firme.*

## INTRODUÇÃO

O colágeno é uma proteína fibrosa que forma os tecidos conjuntivos do corpo humano, principalmente pele, articulações e ossos. Esta molécula é uma das mais comuns em muitos organismos vivos devido ao seu papel na ligação de estruturas biológicas. O colágeno tem atraído muito interesse na indústria de cosméticos devido à sua abundância, força e ligação direta com o envelhecimento da pele. As fibras de colágeno têm se mostrado danificadas com o tempo e perdem espessura e resistência, o que está fortemente associado aos sinais de envelhecimento da pele<sup>1</sup>. Como solução, a indústria cosmética tem utilizado o colágeno como ingrediente em diversos tratamentos para melhorar a juventude e o bem-estar do usuário, sendo que algumas das apresentações mais comuns incluem cremes, suplementos nutricionais para reparação de ossos e cartilagens, vasos sanguíneos e o coração<sup>2</sup>.

Atualmente, a biomolécula pode ser obtida por extração de fontes naturais, como plantas e animais, ou por sistemas de produção de proteínas recombinantes, incluindo leveduras, bactérias, células de mamíferos, insetos ou plantas, ou fibrilas artificiais que mimetizam as propriedades do colágeno, como o polímero artificial chamado KOD<sup>3</sup>.

Nas últimas décadas, o aumento do conhecimento sobre a organização, estrutura e propriedades do colágeno (especialmente as interações entre células e materiais à base de colágeno) encorajou cientistas e engenheiros a projetarem e desenvolverem biomateriais inovadores à base de colágeno. Projetar implantes médicos à base de colágeno reabsorvível requer uma compreensão da anatomia do tecido/órgão e função biológica, bem como o papel das propriedades físico-químicas e da estrutura do colágeno na regeneração do tecido/órgão<sup>3</sup>.

Os bioestimuladores estimulam a produção de colágeno, são substâncias injetáveis, eles são biocompatíveis e bioabsorvíveis, classificados de acordo com a durabilidade e capacidade de absorção pelo organismo. Existem os biodegradáveis, que tem sua absorção pelo próprio organismo, e os semipermanentes, que possuem uma duração com média de 18 meses<sup>4</sup>.

Sculptra® é um preenchedor injetável biocompatível e reabsorvível composto de ácido poli-L-lático (PLLA). Pertence à classe dos preenchedores estimuladores, que estimulam a neocolagênese quando injetados. Por diferir dos preenchimentos estáticos tradicionais, como ácido hialurônico e colágeno, requer um entendimento especial de como funciona, onde pode ser usado e como pode ser injetado<sup>5</sup>.

A Hidroxiapatita de cálcio (CaHA) é um estimulador de colágeno estabelecido. Nos últimos anos, tem sido cada vez mais usado na forma hiperdiluída como um bioestimulante, em vez de um preenchimento de volume para melhorar a qualidade e a firmeza da pele em áreas do rosto e do corpo. No entanto, ainda falta orientação sobre as técnicas necessárias para alcançar os melhores resultados. O objetivo deste estudo foi desenvolver uma recomendação de consenso para o uso seguro e eficaz de CaHA hiperdiluído na bioestimulação facial e corporal. Entre os preenchedores estéticos de tecidos moles, Radiesse® tem um nicho único como um material "semipermanente" seguro e fácil de dosar. Composto por hidroxiapatita de cálcio em matriz de gel, possui perfil de segurança comprovado e é aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos para uso em sulcos nasolabiais e lipoatrofia do HIV. O Radiesse® desenvolveu-se rapidamente como um preenchedor eficaz para dobras faciais moderadamente profundas, com alta aceitação por pacientes e médicos<sup>6</sup>.

A Policaprolactona (PCL) é um poliéster biodegradável hidrofóbico semicristalino que encontra importantes aplicações como agente de liberação de fármacos devido ao seu baixo custo, alta durabilidade e biocompatibilidade. O PCL possui alguns recursos exclusivos, como: ele se degrada mais lentamente em condições fisiológicas do que outros poliésteres biodegradáveis, e essa propriedade pode ser usada para liberação controlada de drogas em tecidos-alvo durante um período de tempo, devido à sua hidrofobicidade, baixa molhabilidade de superfície e interação com fluidos biológicos leva a uma fraca adesão e proliferação celular, por isso é misturado com outros polímeros sintéticos/naturais atualmente comercializados como preenchedor e bioestimulador da marca Ellansé®<sup>7</sup>.

O Polidioxanona (PDO) é uma substância sintética e biodegradável que tem sido utilizada na forma de sutura por urologistas, gastroenterologistas e oftalmologistas há mais de duas décadas e atualmente é utilizada como material para suturas faciais absorvíveis. Mesmo a colocação de suturas PDO na derme ou no tecido subcutâneo causa trauma local durante a agulha que contém a sutura, o que contribui para o descolamento mecânico dos tecidos locais e danos aos pequenos vasos sanguíneos. Este trauma local inicia um processo inflamatório imediato, que é finalmente seguido pela produção de tecido de reparo fibrocolágeno. A reação inflamatória local imediata é proporcional à espessura e comprimento do fio inserido, bem como ao tecido atingido por esse método, e é o primeiro passo importante no desenvolvimento da neocolágenese. A inflamação local provoca a hidrólise do fio de PDO com o objetivo de romper o corpo estranho em um processo que termina após sete a nove meses. Em vez de um corpo estranho, forma-se um tecido constituído por fibrina, elastina e colágeno<sup>8</sup>.

Objetivo geral do presente trabalho é apresentar o principal ativo de cada bioestimulador de colágeno atual no mercado, sua função, como agem e as diferenças entre ambos, tendo como objetivos específicos os meios de encontrar e bioestimular o colágeno (fonte, produto e aplicação), entender como o bioestimulador atua no envelhecimento cutâneo, apresentar suas principais indicações e possíveis intercorrências, fazer um comparativo e apresentar as diferenças dentre eles e analisar os resultados dos tratamentos.

## **METODOLOGIA**

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura por meio de revisões bibliográficas, trazendo como fonte de consulta de pesquisa as plataformas Pubmed (Publisher Medline), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google acadêmico e Núcleo acadêmico.

Os critérios usados para a seleção e inclusão dos artigos foram os artigos publicados nos últimos 10 anos que analisaram ou discutiram sobre os preenchedores cutâneos com a capacidade bioestimuladora e o processo de envelhecimento cutâneo, foram selecionados artigos que possuíam semelhanças com as questões abordadas no início do trabalho, tendo como critério de exclusão manuais, dissertações, testes e os que não ponderem o objetivo deste estudo.

## **JUSTIFICATIVA**

A pele é um órgão muito complexo onde ocorre as interações celulares e moleculares (forma intrínseca) e agressões advindas do meio externo (forma extrínseca) por questão ambiental (exposição ao sol, álcool, má alimentação, tabagismo). Com o envelhecimento cutâneo ocorre a alteração do material genético por meio de enzimas, alterações proteicas e a proliferação celular diminui, por

consequência o tecido perde a elasticidade, a capacidade de regular as trocas aquosas e a replicação do tecido se torna menos eficiente, oxidações químicas e enzimáticas envolvendo a formação de radicais livres aceleram esse fenômeno de envelhecimento. Como solução, a indústria cosmética agregou o colágeno como ingrediente de diferentes tratamentos para aumentar o bem-estar e prolongar a juventude do cliente.

Os bioestimuladores de colágeno são substâncias que irão estimular a produção natural e biológica de colágeno quando são injetadas em determinadas camadas da pele. O colágeno é uma das substâncias mais presentes no organismo humano, cuja sua função é manter as células do corpo unidas, firmes e elásticas, por isso a aplicação dos bioestimuladores vem para promover a formação de novas proteínas, ao perder colágeno o rosto naturalmente fica com aspecto de cansado, flácido e surgem as linhas de expressão, o uso de bioestimuladores proporcionam a recuperação da firmeza da pele perdida ao longo dos anos melhorando sua qualidade e viabilizando o rejuvenescimento cutâneo.

Dentre os bioestimuladores citados no presente trabalho, o Sculptra<sup>®</sup> que é um preenchedor injetável biocompatível e reabsorvível composto de ácido poli-L-lático (PLLA) age não só como preenchedor, mas também como bioestimulador, que cria seu efeito estimulando a neocolagênese quando injetado.

A Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA) é um composto sintético coma forma de microesferas suspensas em gel aquoso, tem sido cada vez mais usada na forma hiperdiluída como um bioestimulador, a substância age preenchendo rugas e linhas de expressões, cerca de 100 dias após a aplicação já é possível observar a sintetização do novo colágeno.

A Policaprolactona (PCL) é um preenchedor sintético que também age como bioestimulador, comercialmente encontrada pelo nome Ellansé<sup>®</sup>, de modo semelhante ao CaHA, a Policaprolactona também estimula a neocolagênese na medida que o gel carregador vai sendo absorvido e que as microesferas estimulam a deposição de colágeno.

A Polidioxanona (PDO) é uma substância sintética e biodegradável, usada há mais de duas décadas em forma de fios de suturas por cirurgiões urologistas, gastroenterologistas e oftalmologistas, e atualmente é empregada como material para fios de sustentação facial reabsorvíveis. Quando o fio é posicionado na derme superficial, com a introdução através de uma cânula, ocorre a estimulação do tecido, o que causa uma resposta tecidual devido à cascata de cicatrização, resultando na formação de fibroblastos com estrutura rica em elastina e colágeno, formando um tecido com mais turgor, tônus, hidratação e menor flacidez.

## **Anatomia da pele**

A pele é o maior órgão do corpo humano, sua estrutura é complexa e composta por várias camadas que desempenham funções específicas.

A camada mais externa da pele é a epiderme, que é composta por várias camadas de células que se dividem continuamente e se deslocam gradualmente para a superfície da pele. A camada basal é a camada mais profunda da epiderme, onde as células-tronco se encontram e onde ocorre a produção de queratinócitos, os principais tipos de células epidérmicas<sup>9</sup>, a derme é a camada intermediária da pele e é composta por fibras de colágeno e elastina, bem como por vários tipos de células, incluindo fibroblastos, mastócitos e macrófagos, ela é responsável por fornecer suporte e elasticidade à pele, nutrientes e oxigênio às células da epiderme<sup>10</sup>.

A camada mais profunda da pele é a hipoderme, que é composta principalmente por células

adiposas e tecido conjuntivo. A hipoderme atua como um isolante térmico e como um tampão de choque para proteger os órgãos internos<sup>11</sup>.

A pele é composta por várias camadas de células, incluindo queratinócitos, células de Langerhans, células de Merkel e melanócitos. Os queratinócitos são as células mais abundantes da epiderme e são responsáveis pela produção de ceratina, uma proteína resistente e impermeável que ajuda a proteger a pele. As células de Langerhans são células imunes que ajudam a proteger a pele contra infecções, enquanto as células de Merkel são responsáveis pela detecção de estímulos táteis. Os melanócitos são responsáveis pela produção de melanina, um pigmento que ajuda a proteger a pele contra a radiação UV<sup>12</sup>.

Além disso, a pele contém várias estruturas anexadas, incluindo folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas. Os folículos pilosos são responsáveis pela produção de cabelos e pelos, enquanto as glândulas sebáceas produzem o sebo, uma substância oleosa que ajuda a proteger a pele e os cabelos. As glândulas sudoríparas produzem suor, que ajuda a regular a temperatura corporal<sup>13</sup>.

### **Envelhecimento da pele**

O envelhecimento da pele é um processo fisiológico que envolve alterações estruturais e funcionais. A pele envelhecida é caracterizada por mudanças na textura, elasticidade, rugosidade e pigmentação<sup>12</sup>.

Com o envelhecimento, a produção de queratinócitos diminui, resultando em uma epiderme mais fina e menos resistente ao dano. Além disso, a produção de melanócitos também diminui, o que leva a uma diminuição na proteção contra os raios ultravioleta (UV) e uma maior suscetibilidade ao câncer de pele<sup>12</sup>.

A exposição à radiação UV é um dos principais fatores que contribuem para o envelhecimento cutâneo pois ela danifica o DNA celular, além do mais, também degrada o colágeno e a elastina na pele, o que pode ocasionar as rugas e flacidez<sup>14,13</sup>.

A derme é responsável pela elasticidade e resistência da pele, com o envelhecimento, há uma diminuição na produção do colágeno e elastina, o que resulta em uma derme mais fina e menos elástica<sup>12,13</sup>.

Esse processo também está associado a alterações na matriz extracelular (ECM), que é uma rede complexa de proteínas e moléculas que serve como suporte estrutural para as células da pele, com o passar do tempo, há uma diminuição na produção de ECM, o que por consequência, resulta numa derme menos rígida. Essas alterações podem levar à formação de linhas finas de expressão, rugas mais profundas e flacidez da pele<sup>14</sup>.

Além das alterações estruturais, o envelhecimento também está associado a alterações funcionais. A pele mais velha tem uma capacidade reduzida em reter água, resultando em uma pele mais seca<sup>12,14</sup>.

Embora seja um processo inevitável, existem intervenções para minimizar os efeitos do envelhecimento como o uso de biostimuladores de colágeno, que ajudam a estimular a produção de colágeno na pele<sup>15</sup>.

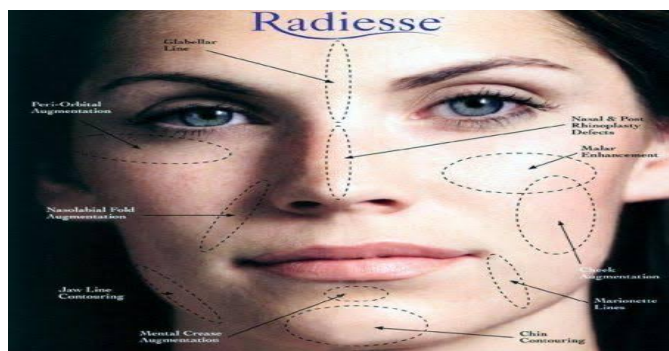
O uso dos bioestimuladores de colágeno foi explorado no combate aos sinais de envelhecimento facial, um estudo ressaltou a eficácia desses produtos na melhora da qualidade da pele e na redução das rugas e flacidez<sup>15</sup>, também foi realizado um estudo sobre sua ação no

rejuvenescimento facial, destacando sua ação na regeneração da pele e na melhora de sua aparência<sup>16,17</sup>.

## Colágeno

O colágeno é uma proteína fibrosa, encontrado na matriz extracelular da pele que confere resistência e elasticidade aos tecidos. Existem diferentes tipos de colágeno, sendo o tipo I o mais abundante na pele. Ele é sintetizado pelos fibroblastos e é responsável por fornecer suporte estrutural à pele<sup>12-18</sup>.

**Figura 1:** Áreas de aplicação do Radiesse na face



Fonte: site: [radiasse.com](http://radiasse.com)

A matriz extracelular da pele é composta por vários outros componentes, além do colágeno, incluindo elastina, glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Esses componentes interagem para manter a integridade estrutural da pele e garantir a sua função adequada<sup>9,10</sup>.

Além disso, o colágeno tem outras funções importantes na pele, como a regulação da hidratação e a modulação da resposta inflamatória. A sua diminuição é uma das principais causas do envelhecimento cutâneo, levando ao aparecimento de rugas e flacidez<sup>19</sup>.

A reposição do colágeno na pele pode ser feita através de vários métodos, incluindo a aplicação de bioestimuladores de colágeno. Esses compostos são capazes de estimular a síntese de colágeno pelos fibroblastos, melhorando a qualidade da pele e reduzindo os sinais de envelhecimento<sup>20</sup>.

Em um estudo sobre o gerenciamento do envelhecimento, mencionaram a eficácia desses bioestimuladores no tratamento dos sinais de envelhecimento, auxiliando na restauração da firmeza e volume da pele<sup>19</sup>.

## Bioestimuladores de colágeno injetáveis

Os bioestimuladores de colágeno injetáveis são utilizados em procedimentos estéticos para promover a síntese de colágeno e melhorar a aparência da pele<sup>20</sup>.

Entre os bioestimuladores de colágeno mais utilizados estão a hidroxiapatita de cálcio (CaHA), o ácido poli-L-lático (PLLA), a policaprolactona (PCL) e a polidioxanona (PDO). Cada um desses materiais tem suas próprias propriedades e indicações clínicas específicas<sup>17</sup>.

**Figura 2:** Áreas de aplicação do ácido poli-L-lático - Sculptra®



Fonte: (Imagem extraída de SANTOS 2021)<sup>27</sup>

**Figura 3:** Efeito após o tratamento com policaprolactona nas mãos



Fonte: (Imagem extraída de: Lowe; Ghanem, 2020)<sup>29</sup>

A CaHA é uma substância inorgânica composta principalmente de fósforo, cálcio e oxigênio, que apresenta propriedades bioativas que estimulam a síntese de colágeno na pele<sup>21-22</sup>. A CaHA é conhecido comercialmente por Radiesse® e Rennova® Diamond Lido<sup>23</sup>. Além de seu uso em tratamentos faciais, a CaHA pode ser aplicada em outras regiões do corpo, como mãos e pescoço, também é utilizada em procedimentos de contorno facial, para melhorar a definição de áreas como maçãs do rosto e queixo<sup>17</sup>.

O Ácido poli-L-lático é um bioestimulador de colágeno com origem sintética que estimula a produção de colágeno gradualmente ao longo do tempo, proporcionando resultados mais naturais e duradouros. É frequentemente utilizado em áreas de flacidez da pele. (17-24-25-26) O PLLA foi aprovado nos Estados Unidos com o nome de Sculptra® e em 2020 foi lançado no Brasil o novo bioestimulador Rennova® Elleva<sup>27</sup>

A Policaprolactona (PCL) ou Ellansé® (nome comercial) é um bioestimulador de colágeno mais recente. Esta substância é uma poliéster termoplástico biodegradável que, após a sua degradação no organismo, é transformada em ácido láctico e metabolizada pelo fígado e rim. A PCL tem sido utilizado para tratar rugas finas, flacidez da pele e cicatrizes de acne. Sua ação é mais lenta e progressiva do que outros bioestimuladores de colágeno<sup>17-28</sup>. A polidioxanona (PDO) é uma malha absorvível utilizada para estimular a produção de colágeno e melhorar a aparência da pele. A PDO age através do processo de neocolagênese, resultando em uma melhora significativa na aparência e textura da pele. A PDO é

injetada na derme, onde é gradualmente absorvida pelo organismo, deixando um novo tecido de colágeno em seu lugar, pode ser utilizada em diversas áreas do rosto, como sulcos nasolabiais, rugas periorais, olheiras e flacidez da pele, também pode ser utilizada em outras áreas do corpo, como pescoço, colo e mãos, para tratar a flacidez<sup>30</sup>.

**Figura 4:** Resultado do antes e depois de uma paciente a qual realizou o procedimento com fios de PDO



Fonte: (Imagem extraída de: BRAGA, V. 2022)<sup>31</sup>.

### Comparativo entre os bioestimuladores de colágeno

	Hidroxiapatita de cálcio	Ácido poli-l-lático	Policaprolactona	Polidioxanona
<b>Contraindicação</b>	Processo inflamatório; Combinação com outros preenchedores; Susceptibilidade a quelóides; Gravidez; Alergias.	Inflamação local; Doença autoimune; Susceptibilidade a quelóides; Gravidez; Alergias.	Infecções ativas ou crônicas; Doença autoimune; Susceptibilidade a quelóides; Alergias; Herpes ativa; Uso de cortisona; Combinação com outros preenchedores.	Infecções ativas ou crônicas; Problemas de coagulação; Doença autoimune; Diabetes e pressão alta; Gravidez;
<b>Diluição</b>	Comercializado em seringas prontas de 1,5 ml. Somente é necessário homogêncizar com 0,3ml de lidocaína 2%.	Pó liofilizado, necessária reconstituição com 8ml de água esteril + 2ml de lidocaína 2%, totalizando 10ml.	Comercializado em seringas prontas de 1 ml. Somente é necessário homogêncizar com 0,2ml de lidocaína 2%.	Polímero incolor absorvível em forma de fio. Não é necessário diluição.

	Hidroxiapatita de cálcio	Ácido poli-l-lático	Policaprolactona	Polidioxanona
<b>Nome comercial</b>	Radiesse / Remova Diamond	Sculptra / Elleva	Ellansé	Fio de PDO de sustentação
<b>Tempo de duração</b>	18 meses	24 meses	1 a 4 anos	12 a 24 meses
<b>Característica principal</b>	Volumizador e estimulador de colágeno.	Estimulador de colágeno com baixa volumização.	Alta estimulação de colágeno e volumização.	Estimulador de colágeno, rejuvenescedor facial e promove efeito lifting.
<b>Área de aplicação</b>	Nariz; Região perioral; Malar e zigomático; Mento; Contorno mandibular; Sulco nasolabial; Linhas de marionete; Uso corporal.	Região temporal; Malar e zigomático; Contorno mandibular; Mento; Sulcos nasolabiais, Linhas de marionete; Uso corporal.	Nariz; Glabella; Região temporal; Malar e zigomático; Contorno mandibular; Mento; Sulcos nasolabiais; Linhas de marionete; Mãos.	Sulco nasogeniano; Sulco labiomentoniano; Região temporal; Pescoço; Papada; Umbigo;
<b>Área contraindicada</b>	Região periorbital; Lábios; Glabella.	Região periorbital; Região perioral e lábios; Glabella; Nariz.	Região periorbital; Lábios; Glabella.	Nariz; Palpebra; Região perioral e lábios.

**Tabela 1:** Comparação entre os bioestimuladores de colágeno <sup>27,30,32,33</sup>.

## **Mecanismo de ação dos bioestimuladores de colágeno**

Um dos principais mecanismos de ação dos bioestimuladores de colágeno é a ativação de células específicas, como os fibroblastos, responsáveis pela produção de colágeno e outras proteínas estruturais da pele. Essas substâncias podem estimular a proliferação e diferenciação dessas células, aumentando a produção de colágeno de forma duradoura<sup>16,17,34</sup>.

Outro mecanismo é a indução de processos inflamatórios, que podem estimular a síntese de colágeno e outras proteínas estruturais. Alguns bioestimuladores de colágeno, como o ácido poli-l-lático, podem ativar a cascata de sinalização envolvida na resposta inflamatória, promovendo a produção de moléculas sinalizadoras que estimulam a síntese de colágeno.<sup>(17-34)</sup> Além disso, também atuam na ativação de vias metabólicas envolvidas na síntese proteica, aumentando a produção de colágeno de forma direta e eficaz<sup>16,17</sup>.

Os bioestimuladores de colágeno também podem atuar na produção de colágeno do tipo III, que é importante para a formação de estruturas de suporte da pele. Esses compostos podem estimular a produção de moléculas envolvidas na síntese desse tipo de colágeno, melhorando a aparência e a estrutura da pele<sup>17,35</sup>.

## **Eficácia clínica dos bioestimuladores de colágeno**

A aplicação de bioestimuladores de colágeno tem sido eficaz para o rejuvenescimento cutâneo<sup>17</sup>.

Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, pacientes tratados com hidroxiapatita de cálcio demonstraram melhora significativa na elasticidade da pele e redução de rugas e sulcos faciais. Esse efeito foi observado tanto no curto prazo, após uma única aplicação, quanto no longo prazo<sup>21,24</sup>.

Em outro estudo, pacientes tratados com ácido poli-L-lático apresentaram melhora significativa na aparência geral da face, com redução de sulcos e rugas e aumento da firmeza e espessura da pele. Esse efeito foi observado até 25 meses após o tratamento<sup>33,35,36</sup>.

A combinação de bioestimuladores de colágeno com outras modalidades de tratamento estético pode potencializar os resultados do tratamento<sup>33,36</sup>.

A eficácia dos bioestimuladores também pode ser influenciada por fatores como idade, sexo, tipo de pele e hábitos de vida. É importante que os pacientes sejam orientados sobre cuidados com a pele e hábitos saudáveis para maximizar os resultados<sup>27,28,33</sup>.

## **Segurança e efeitos adversos dos bioestimuladores**

Embora os bioestimuladores de colágeno injetáveis sejam considerados seguros, existem riscos e complicações associados ao procedimento<sup>17</sup>.

Uma das complicações mais comuns associadas é a formação de nódulos, que podem ser consequência da resposta inflamatória do organismo ao material. Esta reação pode ocorrer em qualquer local do corpo<sup>17,32</sup>.

Outro efeito adverso é a formação de irregularidades na pele, em casos de aplicação excessiva ou inadequada<sup>32</sup>. Além disso, é possível ocorrer reações alérgicas ao material injetado. Estas reações podem variar de leves a graves, e incluem sintomas como coceira, vermelhidão, inchaço e dificuldade respiratória<sup>17,32</sup>.

Para minimizar o risco de complicações, o profissional deve avaliar cuidadosamente o paciente antes da aplicação. Deve considerar todos os dados da anamnese<sup>17,26,27</sup>.

### **Resposta imunológica e biocompatibilidade dos bioestimuladores de colágeno**

Estudos têm demonstrado que os bioestimuladores de colágeno podem desencadear a resposta imunológica do organismo, com a produção de anticorpos específicos. No entanto, a magnitude e a duração dessa resposta variam de acordo com o tipo e a concentração do material utilizado, bem como com a sensibilidade individual do paciente<sup>33</sup>.

A biocompatibilidade dos bioestimuladores de colágeno também é importante na avaliação do risco de complicações e efeitos adversos. Alguns materiais são mais biocompatíveis que outros, o que pode afetar a sua eficácia e segurança na aplicação clínica<sup>33</sup>.

Segundo estudos, a hidroxiapatita de cálcio (CaHA) têm demonstrado que a sua biocompatibilidade é alta e que a sua resposta imunológica é baixa, o que o torna seguro e eficiente na promoção do rejuvenescimento cutâneo<sup>17,21,33</sup>.

O ácido poli-l-lático (PLLA) pode desencadear uma resposta imunológica mais intensa, mas seu perfil de segurança é considerado aceitável quando utilizado em concentrações adequadas<sup>24,33</sup>.

A policaprolactona (PCL) tem uma biocompatibilidade considerada boa e sua resposta imunológica é baixa, tornando-o um material interessante para a promoção do rejuvenescimento cutâneo<sup>27,33</sup>.

A polidioxanona (PDO) é outro bioestimulador de colágeno que tem sido bastante investigado na dermatologia estética. Sua biocompatibilidade é considerada boa, mas a sua resposta imunológica ainda é objeto de estudo<sup>30,37</sup>.

A avaliação da resposta imunológica e da biocompatibilidade dos bioestimuladores de colágeno é fundamental para entender o seu perfil de segurança e eficácia. Estudos clínicos têm demonstrado que a utilização desses materiais pode promover a síntese de colágeno e melhorar a aparência da pele, mas a sua aplicação deve ser realizada com critério e em concentrações adequadas<sup>33,38</sup>.

Os estudos destacaram a durabilidade desses produtos e sua capacidade de promover resultados naturais e graduais<sup>33,38</sup>.

### **Considerações técnicas e práticas na aplicação de bioestimuladores de colágeno**

A aplicação de bioestimuladores de colágeno exige um conhecimento aprofundado sobre as técnicas de aplicação, dosagens e protocolos de tratamento. Dessa forma, é importante que o profissional responsável pela aplicação seja capacitado e experiente, a fim de garantir a segurança e eficácia do procedimento<sup>34</sup>.

Os bioestimuladores de colágeno injetáveis são aplicados através de agulhas finas ou cânulas, dependendo da área a ser tratada e da técnica do profissional. O procedimento é relativamente rápido e muitas vezes não requer anestesia<sup>39</sup>.

A escolha de um bioestimulador de colágeno adequado para cada paciente é fundamental para a obtenção de resultados satisfatórios. Cada produto apresenta características específicas, como tempo de duração, mecanismo de ação e indicações clínicas, que devem ser consideradas antes da aplicação<sup>22,34,39</sup>.

A técnica de aplicação dos bioestimuladores de colágeno varia de acordo com o produto

escolhido e a região a ser tratada. Alguns produtos são aplicados superficialmente, enquanto outros são injetados em camadas mais profundas da pele<sup>34</sup>.

A dosagem dos bioestimuladores de colágeno também deve ser cuidadosamente avaliada. O excesso de produto pode levar a efeitos indesejados, como a formação de nódulos ou assimetrias. Por outro lado, a subdosagem pode comprometer a eficácia do tratamento<sup>32,33</sup>.

A avaliação pré-tratamento também é fundamental para a aplicação de bioestimuladores de colágeno<sup>33</sup>.

### **Perspectivas futuras e desenvolvimentos em bioestimuladores de colágeno**

Recentemente, houve um aumento significativo no interesse em novos bioestimuladores de colágeno, devido à crescente demanda por soluções de rejuvenescimento cutâneo e tratamentos estéticos eficazes e seguros. A pesquisa nessa área está focada no desenvolvimento de produtos que possam promover a síntese de colágeno de forma mais rápida e eficiente, a fim de reduzir o tempo de tratamento e melhorar os resultados estéticos<sup>33,35</sup>.

Os avanços mais recentes na pesquisa incluem o uso de tecnologias avançadas de nanotecnologia e formulações que permitem a liberação controlada de ativos. Essas tecnologias têm o potencial de melhorar a eficácia dos tratamentos e a segurança dos pacientes<sup>33,35</sup>.

Outra área de pesquisa em desenvolvimento é o uso de biomateriais como veículos para a entrega controlada de bioestimuladores de colágeno. Esses biomateriais podem ser projetados para melhorar a absorção e a distribuição dos ativos, resultando em uma maior eficácia do tratamento<sup>26,27,40</sup>.

Uma área promissora de pesquisa é a utilização de produtos combinados com os bioestimuladores de colágeno, como antioxidantes e hidratantes. Esses produtos combinados podem oferecer benefícios adicionais para o tratamento, como a melhoria da textura e do brilho da pele<sup>33,36</sup>.

Novas pesquisas também estão investigando a aplicação de bioestimuladores de colágeno em outras áreas da dermatologia, como o tratamento de cicatrizes e estrias. Esses estudos podem fornecer novas soluções para problemas estéticos que atualmente possuem poucas opções de tratamento eficazes<sup>41,42</sup>.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao longo deste estudo, foram abordadas as principais características dos bioestimuladores de colágeno incluindo sua composição, mecanismo de ação, eficácia clínica, segurança e potenciais aplicações em diferentes áreas da dermatologia estética.

Podemos concluir que esses agentes possuem um papel importante no rejuvenescimento da pele, contribuindo para uma melhora na textura, tonalidade e elasticidade cutânea.

Um dos bioestimuladores mais utilizados é a Hidroxiapatita de Cálcio (CaHA), que possui propriedades bioativas que estimulam a produção de colágeno na pele, além disso, a CaHA também possui a capacidade de preencher sulcos e rugas, promovendo uma aparência mais jovem e saudável.

Outro agente muito utilizado é o Ácido poli-L-lático (PLLA), que atua estimulando a síntese de colágeno através da ativação dos fibroblastos.

A Policaprolactona (PCL) e a Polidioxanona (PDO) são bioestimuladores de colágeno que também vem sendo utilizados com sucesso. A PCL é capaz de estimular a produção de colágeno através da ativação de células-tronco, enquanto a PDO promove a formação de novas fibras de colágeno, melhorando a elasticidade e firmeza da pele.

Apesar de sua eficácia, os bioestimuladores de colágeno apresentam riscos e efeitos adversos que devem ser considerados pelos profissionais e os pacientes antes de seu uso, dentre eles estão a possibilidade de reações de hipersensibilidade, hematomas, inchaços, eritema (vermelhidão), dor, comprometimento vascular devido à aplicação feita indevidamente dentro do vaso sanguíneo, causando isquemia (comprometimento do vaso sanguíneo) seguinte de necrose, por isso, é de suma importância que a aplicação seja realizada por um profissional qualificado e que o paciente receba as orientações adequadas para o cuidado pós-tratamento.

Outro aspecto importante a ser considerado é a possibilidade de combinação dos bioestimuladores de colágeno com outras modalidades de tratamento estético, como a toxina botulínica e os preenchedores dérmicos, essas combinações podem potencializar os resultados e oferecer uma abordagem mais completa e personalizada.

Em conclusão, os bioestimuladores de colágeno representam uma opção bastante interessante e eficaz para o rejuvenescimento facial e outros fins na estética, no entanto, é fundamental que sua utilização seja realizada com bastante cautela, levando em consideração os riscos e benefícios envolvidos, e sempre sob a supervisão de um profissional habilitado.

Ainda há muito a ser explorado nessa área, e novas pesquisas podem levar a descobertas importantes na utilização desses agentes na área estética.

## REFERÊNCIAS

1. Colágeno para todo 60 e mais. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2016;17(1):20-26. Disponível em: <http://www.revista60ymas.es/InterPresent1/groups/revistas/documents/binario/ses330informe.pdf>
2. Grand View Research. Tamanho do mercado Enzimas, participação e relatório de análise de tendências por produto (carboidrase, proteases, polimerases e nucleases), por tipo (industrial, especialidade), por fonte (plantas, animais), por região e previsões de segmento, 2023 – 2030. Publicado em 2017. Disponível em: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/collagen-market>.
3. Collagen for bone tissue regeneration. *Acta Biomaterialia*. set 2012;8(9):3191-3200. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706112002620?via%3Dihub>
4. Miranda LHS. Ácido poli-l-lático e hidroxiapatita de cálcio: melhores indicações. In: Lyon S, Silva RC. *Dermatologia estética: medicina e cirurgia estética*. Rio de Janeiro: Medbook. 2015;267-80.
5. *Cirurgia Plástica Facial*. 2009;25(2):095-099 DOI: 10.1055/s-0029-1220648 disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0029-1220648>
6. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 março; 7(3): e2160. Publicado online em 14 de março de 2019, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467620/>
7. Merck, Policaprolactona. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt/product/aldrich/440744?gclid=EalalQobChMimq>
8. John EK, “Fios de Polidioxanona (DOP) na flacidez da face: como usar?”. *Face Magazin*. 30 ago. 2019. Disponível em: [https://facemagazine.com.br/o-uso-de-fios-de-polidioxanona-pdonafiacidezdaface/#:~:text=A%20polidioxanona%20\(PDO\)%20%C3%A9%20uma,fios%20de%20sustenta%C3%A7%C3%A3o%20facial%20reabsorv%C3%ADveis](https://facemagazine.com.br/o-uso-de-fios-de-polidioxanona-pdonafiacidezdaface/#:~:text=A%20polidioxanona%20(PDO)%20%C3%A9%20uma,fios%20de%20sustenta%C3%A7%C3%A3o%20facial%20reabsorv%C3%ADveis).
9. Alves DGL, Lima DF, Rocha SG, Kashiwabara TG. *Baecelar. Medicina Ambulatorial IV, Estrutura e Função da Pele*. Montes Claros: Dejan Gráfica e Editora; 2016.
10. Tortora D. *Princípios de Anatomia e Fisiologia*. 14.ed. Rio de Janeiro: Gunabara Koogan; 2016.

11. Tassinary J. Raciocínio Clínico Aplicado á Estética Facial. 2019
12. Bernardo AFC, Dos Santos K, Da silva. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento á maturidade. Revista Saúde em Foco. 2019;11. Disponível em:  
<http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/11/PELE-ALTEIRA%20ANAT%20E-FISIOLOGICAS-DO-NASCIMENTO-%20-%20MATURIDADE.pdf>.
13. Alves NC. Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica. Disponível em:  
<http://www.ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/852/387>.
14. Bombana V, Zanardo V. Uso do Colágeno Hidrolisado na Prescrição do Envelhecimento Cutâneo. 2018.
15. Lotaif S. Bioestimuladores de Colágeno em Combate aos Sinais do Envelhecimento Cutâneo. 2021
16. Lazzaris G, et al. Bioestimuladores de colágeno no rejuvenescimento facial. 2021.
17. Camatta C, Barroso G. Análise Comparativa teórica entre os Bioestimuladores de Colágeno Injetáveis. 2022.
18. França T, Conceição G, Dourado L. Técnicas de harmonização para a promoção da proporção facial. 2022.
19. Lopez L, Souza P. Gerenciamento do envelhecimento. 2022.
20. Camatta C, Barroso G. Análise Comparativa teórica entre os Bioestimuladores de Colágeno Injetáveis. 2022.
21. Bonin Ana Claudia Reato. Bioestimuladores de Colágeno Hidroxiapatita de Cálcio. Facsete. 2019;8.
22. Correa A, Silva D, Santos I, Radael L, Santos T. Ação dos Bioestimuladores de Colágeno Semipermanentes para o Tratamento de Rejuvenescimento Facial. 2022.
23. Jacovella Patricio F. Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse®) for facial augmentation. Clinical interventions in aging. 2008;3(1):161.
24. da Costa Nogueira, Iago Cesar; Da Silva, Natasha Cristina Silva. Aplicabilidade dos bioestimuladores de colágeno (Ácido Poli-L-Lático e Hidroxiapatita de Cálcio).
25. de Lima NB, De Lima Soares M. Utilização dos bioestimuladores de colágeno na harmonização orofacial. Clinical and Laboratorial Research in Dentistry. 2020.
26. Mascarenhas J de S. A utilização dos bioestimuladores de colágeno no rejuvenescimento facial: Uma revisão narrativa da literatura. 2022.
27. dos Santos PSP. Bioestimuladores de colágeno na harmonização facial: Ellansé–Sculptra–Radiesse. 2021.
28. de Melo F, Nicolau P, Piovano L, Lin SL, Baptista-Fernandes T, King MI, Camporese A, Hong K, Khattar MM, Christen MO. Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé®). Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017.
29. Lowe. Ghanem, Volume restoration of hands with polycaprolactone by cannula delivery; a prospective single center consecutive case series evaluation. 2020.
30. Dias Andressa Bassani Macauba. A utilização de fios de polidioxanona (PDO) para indução de colágeno: revisão de literatura. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 2022;04:99-119.

31. Braga Valeria. Fios Espiculados de PDO para Rejuvenescimento Facial: Técnica e Intercorrências. 2022.
32. da Silva Beserra M, Siqueira Larissa MS, Peixoto FB. Implicações do uso de bioestimuladores de colágeno no tratamento da face. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2023;23(1):e11560-e11560.
33. Pedrosa, Jaine, Dias Nicole, Santos Regina. Uso de bioestimuladores de colágeno e seus efeitos no combate ao envelhecimento da pele. 2021.
34. Bianca Arruda. Bioestimuladores de colágeno utilizados no tratamento do envelhecimento da pele. 2021.
35. Miranda Daiany, Mayumi Gimenes de Barros Odhara. Os efeitos da aplicação de bioestimuladores de colágeno no envelhecimento facial. 2021.
36. Dias Rodrigues Laura, Cagnani Oliveira Luana. Uso de bioestimuladores de colágeno como substituto do ácido hialurônico na estética facial. 2022.
37. Goodwin Patricia. Collagen stimulation with a range of polycaprolactone dermal fillers. 2018.
38. Costa Luana Alves. A utilização de bioestimuladores de colágeno semipermanentes na harmonização orofacial. *Research, Society and Development*. 2022;11(13):e397111335581-e3971113.
39. Carvalho Leticia Radael. Ação dos bioestimuladores de colágeno semipermanentes para o tratamento de rejuvenescimento facial: uma revisão bibliográfica. 2022.
40. Seabra Aline de Macedo Neres, Da Silva Deusina Pereira. Bioestimulador de colágeno na harmonização facial: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2022;11(14):e426111435713-e426111435713.
41. Nakail Dina, Canevassi P. Uso da Hidroxiapatita de Cálcio para a Dermovitalização em Pele com Cicatriz Hipertróficas Relato de Caso. 2022.
42. Chammas, Silvana; Pereira, Priscilla. Uso de hidroxiapatita diluída para bioestimulação de colágeno para melhora da aparência de cicatrizes no terço inferior da face – Relato de Caso. 2017.
43. Podda, M; M. Grundmann-Kollmann. “Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing.” *Clinical and Experimental Dermatology*. Oct. 2001;26(7). disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00902.x>